



KEPUTUSAN MENTERI KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA
NOMOR HK.01.07/MENKES/243/2021
TENTANG
PEDOMAN NASIONAL PELAYANAN KEDOKTERAN
TATA LAKSANA HEMOFILIA

DENGAN RAHMAT TUHAN YANG MAHA ESA

MENTERI KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA,

- Menimbang : a. bahwa penyelenggaraan praktik kedokteran harus dilakukan sesuai dengan standar pelayanan kedokteran yang disusun dalam bentuk Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran dan Standar Prosedur Operasional;
- b. bahwa untuk memberikan acuan bagi fasilitas pelayanan kesehatan dalam menyusun standar prosedur operasional perlu mengesahkan Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran yang disusun oleh organisasi profesi;
- c. bahwa berdasarkan pertimbangan sebagaimana dimaksud dalam huruf a dan huruf b, perlu menetapkan Keputusan Menteri Kesehatan tentang Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata laksana Hemofilia;
- Mengingat : 1. Undang-Undang Nomor 29 Tahun 2004 tentang Praktik Kedokteran (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2004 Nomor 116, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 4431);

2. Undang-Undang Nomor 36 Tahun 2009 tentang Kesehatan (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2009 Nomor 144, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 5063);
3. Undang-Undang Nomor 36 Tahun 2014 tentang Tenaga Kesehatan (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2014 Nomor 298, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 5607);
4. Peraturan Pemerintah Nomor 47 Tahun 2016 tentang Fasilitas Pelayanan Kesehatan (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2016 Nomor 229, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 5942);
5. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 269/Menkes/Per/III/2008 tentang Rekam Medis;
6. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 1438/Menkes/Per/IX/2010 tentang Standar Pelayanan Kedokteran (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2010 Nomor 464);
7. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 2052/Menkes/Per/IX/2011 tentang Izin Praktik dan Pelaksanaan Praktik Kedokteran (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2011 Nomor 671);

Memperhatikan : Surat Pengurus Pusat Ikatan Dokter Anak Indonesia Nomor 3587/IDAI/IX/2020, tanggal 10 September 2020, Hal Penyampaian PNPk Hemofilia.

MEMUTUSKAN:

Menetapkan : KEPUTUSAN MENTERI KESEHATAN TENTANG PEDOMAN NASIONAL PELAYANAN KEDOKTERAN TATA LAKSANA HEMOFILIA.

KESATU : Mengesahkan dan memberlakukan Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Hemofilia.

KEDUA : Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Hemofilia yang selanjutnya disebut PNPk Hemofilia merupakan pedoman bagi dokter sebagai pembuat

keputusan klinis di fasilitas pelayanan kesehatan, institusi pendidikan, dan kelompok profesi terkait.

- KETIGA : PNPk Hemofilia sebagaimana dimaksud dalam Diktum KEDUA tercantum dalam Lampiran yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Keputusan Menteri ini.
- KEEMPAT : PNPk Hemofilia sebagaimana dimaksud dalam Diktum KETIGA harus dijadikan acuan dalam penyusunan standar prosedur operasional di setiap fasilitas pelayanan kesehatan.
- KELIMA : Kepatuhan terhadap PNPk Hemofilia sebagaimana dimaksud dalam Diktum KETIGA bertujuan memberikan pelayanan kesehatan dengan upaya terbaik.
- KEENAM : Penyesuaian terhadap pelaksanaan PNPk Hemofilia dapat dilakukan oleh dokter hanya berdasarkan keadaan tertentu yang memaksa untuk kepentingan pasien, dan dicatat dalam rekam medis.
- KETUJUH : Menteri Kesehatan, gubernur, dan bupati/walikota melakukan pembinaan dan pengawasan terhadap pelaksanaan PNPk Hemofilia dengan melibatkan organisasi profesi.
- KEDELAPAN : Keputusan Menteri ini mulai berlaku pada tanggal ditetapkan.

Ditetapkan di Jakarta
pada tanggal 5 Februari 2021

MENTERI KESEHATAN
REPUBLIK INDONESIA,

ttd.

BUDI G. SADIKIN

Salinan sesuai dengan aslinya
Kepala Biro Hukum dan Organisasi
Sekretariat Jenderal Kementerian Kesehatan,



Sundoyo, SH, MKM, M.Hum
NIP 196504081988031002

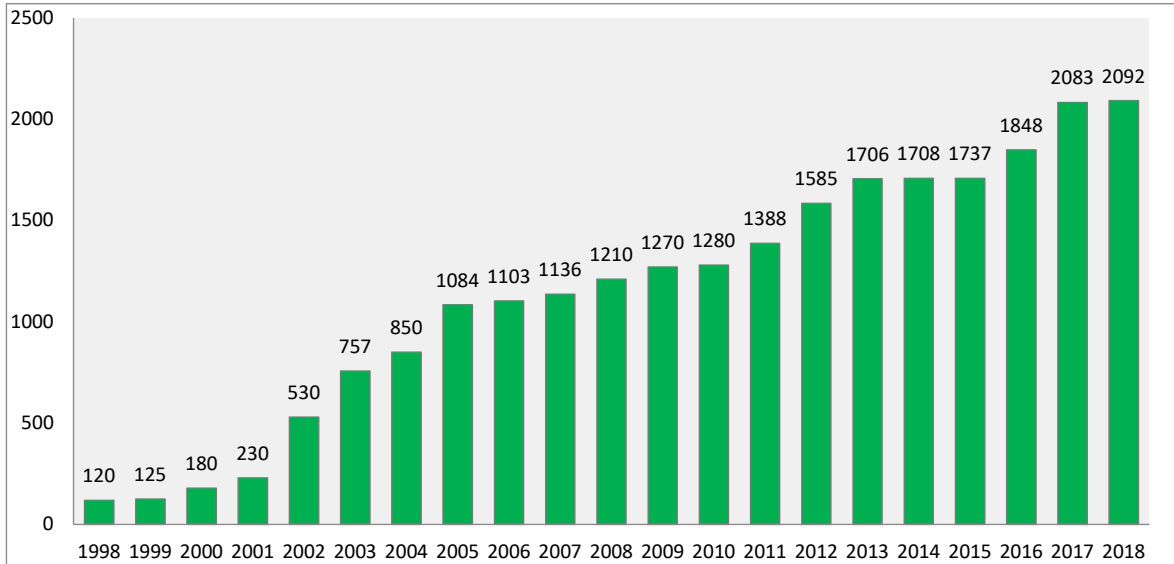
LAMPIRAN
KEPUTUSAN MENTERI KESEHATAN
REPUBLIK INDONESIA
NOMORHK.01.07/MENKES/243/2021
TENTANG
PEDOMAN NASIONAL PELAYANAN
KEDOKTERAN TATA LAKSANA HEMOFILIA

PEDOMAN NASIONAL PELAYANAN KEDOKTERAN TATA LAKSANA
HEMOFILIA

BAB I
PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

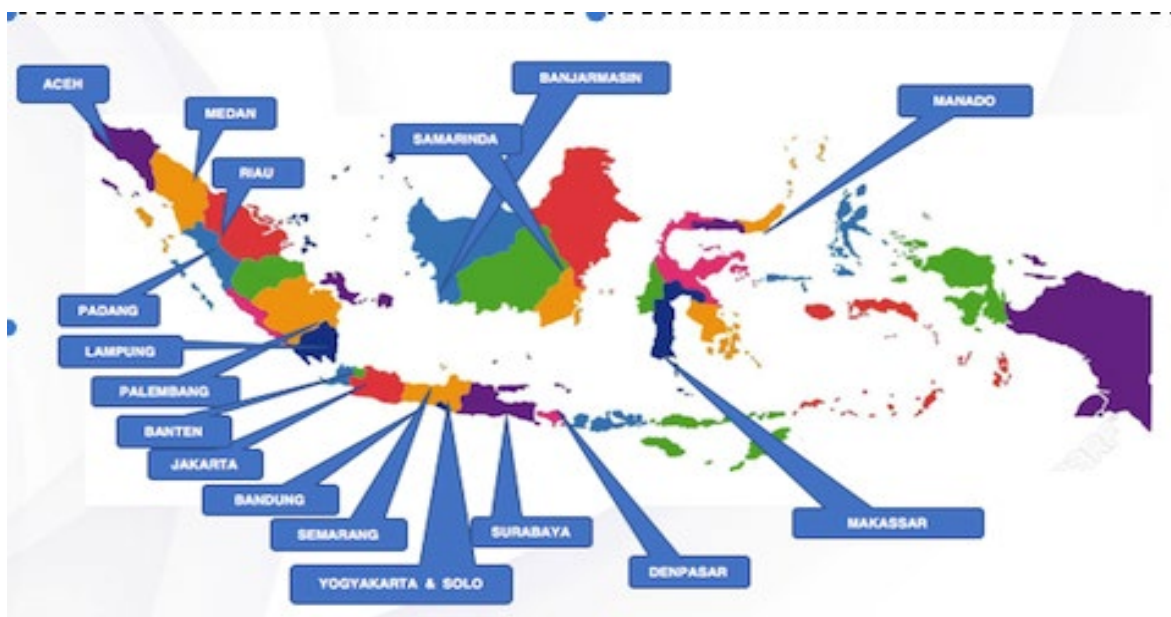
Hemofilia merupakan gangguan pembekuan darah hereditas terbanyak di dunia saat ini dan diturunkan secara *X-linked recessive*. Terdapat 2 jenis hemofilia yaitu hemofilia A dan hemofilia B. Hemofilia A terjadi akibat mutasi gen faktor VIII dan menyebabkan defisiensi faktor VIII yang dibutuhkan dalam pembentukan fibrin. Sedangkan hemofilia B merupakan suatu kondisi kekurangan faktor IX yang juga dibutuhkan dalam proses pembentukan fibrin. Insiden hemofilia A adalah 1:5.000–10.000 kelahiran bayi lelaki dan merupakan 85-90% dari seluruh kasus hemofilia, sedangkan sisanya adalah hemofilia B (defisiensi faktor IX). Insiden hemofilia B diperkirakan 1:30.000 lelaki. Diperkirakan terdapat sekitar 400.000 penderita hemofilia di seluruh dunia. Di Indonesia, sampai dengan akhir 2018 pasien hemofilia tercatat sebanyak 2098 orang berdasarkan data Himpunan Masyarakat Hemofilia Indonesia (HMHI), yang diperkirakan hanya 10% dari total estimasi pasien, yaitu 20.000-25.000 kasus.



Gambar 1. Jumlah penyandang hemofilia di Indonesia

Sumber: Data Himpunan Masyarakat Hemofilia Indonesia 2019

Masalah diagnosis hemofilia di Indonesia saat ini tidak terlepas dari kurangnya pengetahuan atau *awareness* masyarakat dan petugas kesehatan apabila menjumpai kondisi kelainan perdarahan. Pemeriksaan kadar faktor pembekuan (*factor assay*) baru tersedia di beberapa rumah sakit rujukan tingkat provinsi saja. Pemerintah memiliki peran fundamental dalam deteksi dini dan tata laksana komprehensif hemofilia, khususnya dalam penyediaan sarana dan fasilitas diagnostik. Walaupun ketersediaan sarana masih merupakan kendala, hingga saat ini sudah terdapat beberapa rumah sakit rujukan yang mampu menangani hemofilia secara multidisiplin di Indonesia.



Gambar 2. Sebaran RS rujukan provinsi yang dapat menangani hemofilia secara multidisiplin

Sumber: Data himpunan masyarakat hemofilia Indonesia 2018

Manifestasi perdarahan yang khas pada hemofilia adalah perdarahan sendi (hemartrosis) dan otot/jaringan lunak (hematoma). Hemartrosis berulang dan artropati hemofilik merupakan morbiditas utama hemofilia. Kondisi ini mengakibatkan keterbatasan gerak dan kecacatan, sehingga akan mengurangi produktivitas dan kualitas hidup serta masalah psikososial lainnya. Kerusakan sendi progresif biasanya mulai terjadi pada usia dekade kedua hingga ketiga. Penelitian Chozie dkk. Tahun 2015 di RSCM menemukan bahwa kerusakan sendi/artropati telah dijumpai pada seluruh subjek dengan rerata usia 12 tahun (rerata skor *Hemophilia Early Arthropathy Detection with Ultrasonography/HEAD-US 25*), baik yang mendapat terapi profilaksis maupun *on demand*. Penelitian kedua di RSCM tahun 2016-2018 pada anak usia 4-18 tahun juga menemukan bahwa artropati telah terjadi pada semua pasien.

Prinsip umum penanganan hemofilia meliputi pencegahan terjadinya perdarahan, tata laksana perdarahan akut sedini mungkin (dalam waktu kurang dari 2 jam), dan tata laksana perdarahan berat di rumah sakit yang mempunyai fasilitas pelayanan hemofilia yang baik. Pengobatan utama hemofilia adalah pemberian faktor pembekuan sebagai *replacement therapy* (terapi pengganti) secara intravena. Pilihan pertama untuk *replacement therapy* pada hemofilia A adalah konsentrat faktor VIII, baik konsentrat *viral-inactivated plasma derived* maupun rekombinan. Apabila konsentrat tidak tersedia, dapat diberikan transfusi kriopresipitat. *Replacement therapy* dapat diberikan secara *on demand*, yaitu pemberian faktor pembekuan bila terjadi perdarahan; atau profilaksis, yaitu pemberian faktor pembekuan untuk mencegah perdarahan.

Di Indonesia *replacement therapy* menggunakan konsentrat faktor VIII masih menganut pola *on demand*, mengingat harga konsentrat faktor pembekuan masih sangat mahal, ketersediaan faktor pembekuan belum merata di semua daerah dan dukungan pembiayaan dari pemerintah masih terbatas. Mengingat episode perdarahan sendi pada anak hemofilia A berat bisa terjadi 3-4 kali perbulan, maka biaya yang harus dikeluarkan perbulan menjadi sangat besar. Saat ini, biaya konsentrat faktor VIII untuk pengobatan *on demand* 1 episode perdarahan sendi pada anak dengan berat badan 25 kg berkisar antara Rp 4.500.000, hingga Rp 9.000.000, . Jumlah tersebut belum termasuk biaya lain seperti pemeriksaan laboratorium, radiologi, obat-obatan lain, dan konsultasi multidisiplin.

Dengan pola pengobatan *on demand*, seringkali anak hemofilia A berat tidak bisa memperoleh pengobatan yang ideal, yaitu dalam 2 jam setelah awitan perdarahan, karena jarak tempuh ke rumah sakit dan prosedur di rumah sakit tidak memungkinkan untuk memperoleh konsentrat faktor VIII dalam waktu 2 jam. Akibatnya pada usia dewasa artropati akan menjadi masalah dan membutuhkan tindakan bedah serta jumlah konsentrat faktor VIII yang jauh lebih banyak dan biaya yang sangat besar. Artropati menyebabkan kecacatan sehingga penyandang hemofilia sulit mendapat pekerjaan, tidak dapat hidup mandiri dan mengalami masalah psikososial hingga akhir hidupnya.

Untuk mencegah perdarahan dan mempertahankan fungsi muskuloskeletal senormal mungkin, *World Federation of Hemophilia* (WFH) merekomendasikan terapi profilaksis sebagai pilihan utama bagi penyandang hemofilia A berat (*level of recommendation 1b*). Profilaksis dapat diberikan setelah perdarahan sendi pertama kali dan belum ada kerusakan sendi (biasanya pada usia <2 tahun), disebut sebagai profilaksis primer atau diberikan setelah ≥ 2 kali perdarahan sendi atau setelah awitan kerusakan sendi (sinovitis kronik), disebut sebagai profilaksis sekunder. Banyak penelitian telah dilakukan oleh para ahli yang hasilnya menunjukkan kelebihan terapi profilaksis dibanding terapi *on demand*.

Saat ini di dunia terdapat 2 protokol standar profilaksis primer bagi hemofilia A berat, yaitu Protokol Malmö (faktor VIII 25-40 IU/kgBB tiga kali seminggu) dan protokol Utrecht (faktor VIII 15-30 IU/kgBB tiga kali seminggu). Profilaksis sekunder dengan dosis 10-20 IU/kg BB, 2-3 kali seminggu dilaporkan efektif mengurangi frekuensi perdarahan dan memperbaiki kualitas hidup dibandingkan terapi *on demand*. Bagi negara-negara dengan keterbatasan sumber daya, *World Federation of Hemophilia* (WFH) menganjurkan profilaksis dengan dosis lebih rendah yang masih efektif. Penelitian profilaksis dosis rendah pertama di Indonesia oleh Chozie dkk. Membuktikan bahwa pemberian profilaksis dosis rendah menurunkan episode perdarahan secara signifikan dibandingkan dengan terapi *on demand*.

Selain masalah muskuloskeletal, komplikasi lain yang dapat memperberat perdarahan dan kondisi muskuloskeletal adalah timbulnya inhibitor faktor VIII, yaitu antibodi terhadap faktor VIII yang dapat menetralkan terapi faktor VIII yang diberikan. Bila terdapat inhibitor diperlukan terapi *by-passing agent* yakni konsentrat faktor VIIa atau

kompleks protrombin, agar fibrin tetap dapat terbentuk untuk menghentikan perdarahan. Inhibitor faktor VIII terjadi pada sekitar 20-30% penyandang hemofilia A berat. Keterbatasan penyediaan faktor pembekuan yang masih merupakan masalah juga menambah daftar komplikasi yang timbul. Pada penyandang hemofilia yang mengalami perdarahan namun tidak memiliki akses terhadap faktor pembekuan, maka produk darah yang diberikan adalah *cryoprecipitate* dan *Fresh Frozen Plasma* (FFP). Kedua produk darah ini belum melewati prosedur inaktivasi virus sehingga meningkatkan risiko infeksi terkait transfusi secara signifikan pada transfusi berulang.

B. Ringkasan Masalah

1. Kesadaran, deteksi dini dan diagnosis hemofilia belum optimal
 - a. Kurangnya pengetahuan dan sosialisasi kepada masyarakat tentang hemofilia;
 - b. Kurangnya kemampuan dan pengetahuan dokter, perawat, dan tenaga medis lain; dan
 - c. Kurangnya fasilitas laboratorium di layanan primer-sekunder-tercier untuk menegakkan diagnosis hemofilia dan diagnosis komplikasinya berupa: pemeriksaan *Prothrombin Time* (PT), *Activated Partial Thromboplastin Time* (APTT), kadar faktor pembekuan darah VIII (hemofilia A) dan IX (hemofilia B), ultrasonografi (USG) sendi, *Magnetic Resonance Imaging* (MRI), kadar inhibitor faktor VIII/IX dan lain-lain.
2. Tata laksana morbiditas utama hemofilia masih belum optimal
 - a. Pemberian faktor pembekuan untuk morbiditas utama yaitu hemartrosis pada hemofilia berat/sedang yang mengalami perdarahan sendi berulang, masih diberikan secara *on demand*, berakibat pada tingginya angka kerusakan sendi dan kecacatan;
 - b. Tata laksana perdarahan organ selain sendi dan perdarahan perioperatif masih belum dapat dilakukan secara adekuat di semua fasilitas kesehatan; dan
 - c. Tata laksana hemofilia multidisiplin komprehensif juga belum dapat dilakukan di semua rumah sakit rujukan tingkat provinsi, karena keterbatasan sumber daya manusia dan faktor pembekuan.

3. Tata laksana komplikasi hemofilia masih belum optimal
 - a. komplikasi muskuloskeletal;
 - b. komplikasi inhibitor faktor pembekuan; dan
 - c. komplikasi infeksi terkait transfusi komponen darah.
4. Belum ada sistem registrasi hemofilia nasional

C. Tujuan

1. Tujuan umum

Meningkatkan diagnosis dan tata laksana hemofilia yang optimal di Indonesia.

2. Tujuan khusus

- a. Meningkatkan mutu pelayanan diagnosis dan tata laksana pasien hemofilia berdasarkan bukti klinis yang ada;
- b. Memberikan faktor pembekuan secara profilaksis dosis rendah sebagai terapi utama dalam tata laksana hemofilia khususnya bagi penyandang hemofilia berat/sedang yang mengalami perdarahan sendi berulang; dan
- c. Membuat rekomendasi bagi fasilitas kesehatan primer sampai dengan tersier serta penentu kebijakan lokal untuk penyusunan protokol setempat/Panduan Praktek Klinis (PPK), berdasarkan Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran (PNPK) ini.

BAB II METODOLOGI

A. Strategi Pencarian Literatur

Penelusuran artikel dilakukan melalui kepustakaan elektronik dengan mengambil database PUBMED dan MEDLINE. Kata kunci yang digunakan adalah: *hemophilia*, *diagnosis*, *factor assay*, *prophylaxis*, *prognosis*, *musculoskeletal*, *treatment*, *clotting factor*, *complication*, *inhibitor*, *registry*.

B. Kriteria Inklusi dan Eksklusi

1. Kriteria inklusi:

Pasien hemofilia A dan B berat yang membutuhkan faktor pembekuan rutin

2. Kriteria eksklusi:

Pasien dengan kelainan pembekuan darah selain hemofilia

C. Pertanyaan Klinis

1. Bagaimana besaran masalah hemofilia di dunia dan di Indonesia ?

2. Bagaimana pola penurunan penyakit hemofilia ?

3. Bagaimana hemofilia di diagnosis ?

a. Diagnosis klinis (anamnesis, pemeriksaan fisis)

b. Diagnosis laboratorium (apa saja pemeriksaan penunjang sederhana yang dapat dikerjakan untuk evaluasi pasien dengan kelainan pembekuan darah, hingga pemeriksaan untuk diagnosis pasti hemofilia)

4. Apa saja morbiditas penyakit hemofilia ?

a. Morbiditas apa yang paling sering dijumpai pada hemofilia ?

b. Pemeriksaan penunjang apa yang dapat digunakan untuk menilai morbiditas dan derajatnya ?

c. Bagaimana morbiditas tersebut di tata laksana ?

d. Bagaimana pengaruh perdarahan terhadap kualitas hidup penyandang hemofilia ?

e. Apakah terdapat morbiditas lain yang juga dijumpai pada penyandang hemofilia ? (dari laporan kasus)

5. Bagaimana tata laksana hemofilia ?

a. Apa standar baku pengobatan hemofilia ?

b. Produk darah apa saja yang dapat diberikan untuk

- menghentikan perdarahan pada pasien hemofilia ?
- c. Berapa dosis-faktor pembekuan yang dibutuhkan untuk berbagai jenis perdarahan pada hemofilia ?
 - d. Apakah terdapat perbedaan tata laksana pasien hemofilia sesuai derajat penyakitnya ?
 - e. Berapa lama faktor pembekuan harus diberikan apabila terjadi perdarahan pada pasien hemofilia ?
 - f. Bagaimana distribusi ketersediaan faktor pembekuan di pelayanan kesehatan di Indonesia ?
 - g. Apakah terdapat alternatif tata laksana pada kondisi keterbatasan sumber daya ?
 - h. Bagaimana perkembangan terapi pasien hemofilia sampai saat ini ?
 - i. Bagaimana bukti ilmiah mengenai profilaksis faktor pembekuan yang diberikan rutin sebelum terjadi perdarahan pada hemofilia berat ?
 - j. Ada berapa jenis pemberian profilaksis faktor pembekuan pada hemofilia berat? Dan bagaimana hal tersebut digolongkan ?
 - k. Apakah perlu diberikan tata laksana profilaksis pada pasien hemofilia derajat ringan atau sedang ?
 - l. Berapa dosis yang dibutuhkan sebagai profilaksis ?
 - m. Bagaimana edukasi dalam menangani perdarahan di rumah sebelum ke pasien ke pelayanan kesehatan ?
 - n. Bagaimana aktivitas fisis dapat dilakukan pada pasien hemofilia ? Apakah hal tersebut bergantung pada derajat hemofilia ?
 - o. Apakah terdapat upaya pencegahan untuk mencegah timbulnya perdarahan pada pasien hemofilia ?
 - p. Bagaimana tata laksana hemofilia pada kondisi khusus yang membutuhkan tindakan operatif ? Hal apa saja yang harus diperhatikan ?
 - q. Apakah terdapat protokol khusus tata laksana hemofilia pada prosedur tindakan yang bersifat invasif ?
 - r. Apakah terdapat terapi ajuvan selain terapi pengganti faktor pembekuan untuk pasien hemofilia ?
 - s. Bagaimana tata laksana morbiditas lain (selain hemarthrosis) pada penyandang hemofilia ?

6. Apa saja komplikasi penyakit hemofilia ?
 - a. Apa upaya yang dapat dilakukan untuk mencegah timbulnya komplikasi berupa kecacatan sendi pada pasien hemofilia ?
 - b. Apa yang menjadi faktor risiko timbulnya inhibitor pada hemofilia ? Dan bagaimana hal tersebut didiagnosis ?
 - c. Apakah terdapat upaya pencegahan timbulnya inhibitor ?
 - d. Bagaimana rekomendasi tata laksana pada pasien yang telah memiliki inhibitor ?
 - e. Apakah pada pasien hemofilia dengan inhibitor yang sudah diterapi ada kemungkinan kondisi tersebut berulang ?
 - f. Mengapa dapat terjadi pseudotumor hemofilik ?
 - g. Bagaimana pseudotumor hemofilik dapat dicegah ?
 - h. Seberapa sering terjadi kesalahan diagnosis pada pseudotumor hemofilik ?
 - i. Apakah tata laksana yang direkomendasikan jika telah terjadi pseudotumor hemofilik ?
 - j. Apakah dapat terjadi infeksi terkait produk darah yang diberikan terus menerus pada pasien hemofilia ? Dan bagaimana hal tersebut ditata laksana ?
7. Bagaimana pasien hemofilia dapat ditata laksana secara komprehensif ?
 - a. Bidang ahli apa saja yang harus dilibatkan dalam tata laksana seorang penyandang hemofilia baik yang belum mengalami komplikasi maupun yang sudah ada komplikasi ?
 - b. Bagaimana prinsip tata laksana fisioterapi pada hemofilia ?
 - c. Apakah terdapat suatu badan khusus hemofilia di Indonesia ?
 - d. Bagaimana rekomendasi tata laksana gangguan pembekuan darah di tingkat primer untuk meningkatkan deteksi dini pasien hemofilia ?
 - e. Bagaimana aspek psikososial tata laksana hemofilia, baik yang belum maupun yang telah mengalami komplikasi ?
8. Apa saja masalah lain yang perlu diperhatikan pada pasien hemofilia ?
 - a. Bagaimana menjaga kesehatan gigi dan mulut pada pasien hemofilia ?
 - b. Bagaimana pendekatan klinis apabila dijumpai kelahiran bayi dari keluarga dengan riwayat gangguan pembekuan darah ?
 - c. Apakah pasien hemofilia boleh divaksinasi ?
 - d. Bagaimana cara pemberian imunisasi pada anak hemofilia ?

- e. Bagaimana masalah kesehatan pasien hemofilia dewasa ? Apakah terdapat perbedaan dengan pasien anak ?
 - f. Apakah banyak dijumpai gangguan kejiwaan pada pasien hemofilia ?
9. Bagaimana prognosis pasien hemofilia ?
- a. Bagaimana angka harapan hidup pasien hemofilia ?
 - b. Seberapa tinggi angka kecacatan pada pasien hemofilia ?
 - c. Apa upaya yang dapat dilakukan dalam rangka meningkatkan kualitas hidup penyandang hemofilia yang telah mengalami komplikasi berupa kecacatan ?

D. Tingkat pembuktian dan rekomendasi

Peringkat bukti dan derajat rekomendasi diklasifikasikan berdasarkan definisi dari *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*, sesuai dengan kriteria yang ditetapkan *US Agency for Health Care Policy and Research* dan *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 Levels of Evidence*.

Tabel 1. *Oxford Centre* untuk kedokteran berbasis bukti 2011 berdasarkan jenis studi

Level	Terapi/pencegahan/ Etiologi/Harm	Prognosis	Diagnosis	Diagnosis banding/studi prevalens gejala
1a	Telaah sistematis (dengan homogenitas*) RCT	Telaah sistematis (dengan homogenitas*) studi insepisi kohort; CDR” tervalidasi pada populasi berbeda	Telaah sistematis (dengan homogenitas*) studi diagnostik level 1; CDR” studi 1b dari beberapa pusat klinis	Telaah sistematis (dengan homogenitas*) studi kohort prospektif
1b	RCT individual (dengan IK sempit)	Studi insepisi kohort individual, dengan pemantauan > 80%; CDR” divalidasi pada satu populasi	Studi kohort tervalidasi** dengan standar baku yang baik””” atau CDR” diuji pada satu pusat klinis	Studi kohort prospektif dengan angka pemantauan yang baik****

1c	<i>All or none</i> §	Seri kasus <i>all or none</i>	SpPins dan SnNouts absolut””	
2a	Telaah sistematis (dengan homogenitas*) studi kohort	Telaah sistematis (dengan homogenitas*) studi kohort retrospektif atau kelompok kontrol tanpa terapi pada RCT	Telaah sistematis (dengan homogenitas*) studi diagnostik level>2	Telaah sistematis (dengan homogenitas*) level 2b dan studi yang dianggap lebih baik
2b	Studi kohort individual (termasuk RCT kualitas rendah, misal pemantauan < 80%)	Studi kohort retrospektif atau pemantauan pasien kontrol pada RCT	Studi kohort eksploratif** dengan standar baku yang baik”””	Studi kohort retrospektif atau studi pemantauan berkualitas rendah
2c	<i>Outcomes research</i>	<i>Outcomes research</i>		Studi ekologis
3a	Telaah sistematis (dengan homogenitas*) studi kasus kontrol		Telaah sistematis (dengan homogenitas*) studi level 3b dan studi yang lebih baik	Telaah sistematis (dengan homogenitas*) {Citation}studi level 3b dan studi yang lebih baik
3b	Studi kasus-kontrol individual		Studi non konsekutif atau studi tanpa aplikasi standar baku konsisten	Studi kohort non konsekutif atau populasi sangat sedikit
4	Seri kasus (studi kohort dan kasus kontrol berkualitas rendah) §§	Seri kasus(dan studi kohort prognostik berkualitas rendah)***	Studi kasus kontrol, standar baku non-independen atau buruk	Seri kasus atau standar baku lampau
5	Pendapat ahli tanpa telaah kritis eksplisit, atau berdasarkan fisiologi,	Pendapat ahli tanpa telaah kritis eksplisit,	Pendapat ahli tanpa telaah kritis eksplisit,	Pendapat ahli tanpa telaah kritis eksplisit, atau berdasarkan fisiologi, penelitian

	penelitian laboratorium, prinsip dasar	atau berdasarkan fisiologi, penelitian laboratorium , prinsip dasar	atau berdasarkan fisiologi, penelitian laboratorium , prinsip dasar	laboratorium, prinsip dasar
--	---	---	---	--------------------------------

Keterangan:

RCT: *randomized controlled trials*

CDR: *Clinical Decision Rule*

IK: Interval kepercayaan

*: Homogenitas berarti studi-studi individual yang ditelaah tidak memiliki variasi yang “mencemaskan” (heterogenitas). Tidak semua telaah sistematis heterogen yang bermakna secara statistik perlu dicemaskan, dan tidak semua heterogenitas yang “mencemaskan” bermakna secara statistik.

“: *Clinical Decision Rule* adalah algoritme atau sistem skoring yang mengestimasi prognostik atau kategori diagnostik

§: terpenuhi ketika semua pasien meninggal sebelum reaksi muncul, namun beberapa pasien bertahan saat ini; atau ketika beberapa pasien meninggal sebelum reaksi muncul, namun tidak ada yang meninggal saat ini

§§: kohort berkualitas rendah berarti studi yang tidak dapat memisahkan kelompok yang dibandingkan dan/atau tidak dapat mengukur pajanan dan luaran secara objektif (*blind* lebih disarankan) pada kelompok terpajan dan tidak terpajan, dan/atau tidak dapat mengidentifikasi atau mengontrol faktor perancu dan/atau tidak dapat melakukan *follow-up* yang cukup lama dan lengkap pada pasien. Studi kasus kontrol berkualitas rendah berarti studi yang tidak dapat mengukur pajanan dan luaran secara objektif (*blind* lebih disarankan) pada kelompok kasus dan kontrol, dan/atau tidak dapat mengidentifikasi atau mengontrol faktor perancu

“” : *Absolute SpPIN* adalah temuan diagnostik yang memiliki spesifisitas sangat tinggi sehingga hasil positif akan menginklusi diagnosis. *Absolute SnNout* adalah temuan diagnostik yang memiliki sensitivitas tinggi sehingga hasil negative dapat mengeksklusi diagnosis.

“”” : Standar baku yang baik adalah standar yang tidak bergantung pada uji yang digunakan (independen), dan diterapkan secara blind atau objektif pada semua pasien. Standar baku yang buruk adalah standar yang diterapkan secara tidak konsisten namun tetap bersifat independen.

Penggunaan standar baku non independen (yang berarti uji termasuk dalam “standar” atau kondisi “uji” mempengaruhi “standar”) adalah studi level 4.

** : studi tervalidasi menguji kualitas uji diagnostik spesifik berdasarkan bukti sebelumnya. Uji eksploratori mengumpulkan informasi dan menyaring data tersebut untuk menentukan faktor yang signifikan

*** : studi kohort prognostik berkualitas rendah berarti studi yang pengumpulan datanya bersifat bias tergantung pilihan pasien yang telah memiliki luaran target, atau pengukuran luaran hanya didapatkan pada < 80% pasien studi, atau luaran diterapkan tanpa *blind*, tidak objektif, atau tidak dilakukan koreksi faktor perancu.

**** : Studi diagnosis banding dengan pemantauan baik adalah > 80% waktu yang cukup untuk diagnosis alternatif muncul (contoh 1-6 bulan untuk penyakit yang bersifat akut, 1-5 tahun pada penyakit kronik)

Sumber: *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 Levels of Evidence.*

Peringkat bukti (*Level of Evidence*) untuk studi terapeutik

- Ia. Meta-analisis *randomized controlled trials*.
- Ib. Minimal satu *randomized controlled trials*.
- IIa. Minimal satu *non-randomized controlled trials*.
- IIb. Studi kohort dan/atau studi kasus kontrol.
- IIIa. Studi cross-sectional.
- IIIb. Seri kasus dan laporan kasus.
- IV. Konsensus dan pendapat ahli.

Derajat rekomendasi

- 1. Pembuktian yang termasuk dalam tingkat Ia atau Ib.
- 2. Pembuktian yang termasuk dalam tingkat IIa atau IIb.
- 3. Pembuktian yang termasuk dalam tingkat IIIa, IIIb, atau IV

BAB III HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Definisi

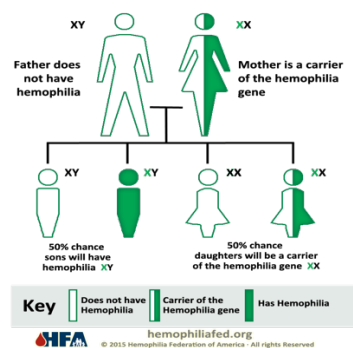
Hemofilia adalah gangguan pembekuan darah yang bersifat hereditas. Hemofilia A disebabkan kekurangan faktor VIII (FVIII), sedangkan hemofilia B disebabkan kekurangan faktor IX (FIX).

B. Epidemiologi

Insiden hemofilia A adalah 1 : 5.000-10.000 kelahiran bayi laki-laki, sedangkan hemofilia B adalah 1 : 30.000-50.000 kelahiran bayi lelaki. Diperkirakan terdapat sekitar 400.000 penderita hemofilia di seluruh dunia dan di Indonesia diperkirakan terdapat kurang lebih 25.000 dari jumlah penduduk sekitar 250 juta jiwa. Namun, menurut data Himpunan Masyarakat Hemofilia Indonesia (HMHI), hingga Desember tahun 2018 tercatat 2.098 pasien hemofilia, sehingga besar kemungkinan masih banyak pasien hemofilia yang belum terdiagnosis dan tercatat.

C. Genetik dan Penurunan Penyakit.

Hemofilia A dan B diturunkan secara *X-linked resesif*. Gen yang mengatur pembentukan faktor VIII dan IX terletak pada ujung lengan panjang (q) kromosom X. Oleh karena itu perempuan biasanya sebagai pembawa sifat sedangkan laki-laki sebagai penderita (lihat gambar 3). Pada kurang lebih sepertiga kasus hemofilia terjadi karena mutasi spontan/sporadis, sehingga tidak ada riwayat keluarga.



Gambar 3. Pola penurunan hemofilia

Gambar dikutip dari: www.hemophiliafed.org

Untuk memastikan diagnosis ibu sebagai pembawa sifat, diperlukan pemeriksaan kadar FVIII dan bila memungkinkan pemeriksaan genetik. Terdapat dua tipe pembawa sifat yaitu *obligate carrier* (hampir pasti

pembawa sifat) dan *possible carrier* (mungkin pembawa sifat) yang di jelaskan dalam tabel 2.

Tabel 2. Definisi *obligate carrier* dan *possible carrier*

<i>Obligate carrier</i>	<i>Possible carrier</i>
Semua anak perempuan dari ayah hemofilia.	Semua anak perempuan dari seorang ibu pembawa sifat
Seorang ibu dari seorang anak laki-laki hemofilia dan mempunyai anggota keluarga dengan hemofilia setidaknya satu orang.	Seorang ibu dari dari anak laki-laki dengan hemofilia tetapi tidak mempunyai anggota keluarga lain dengan hemofilia
Seorang ibu dengan anak laki-laki hemofilia dan mempunyai anggota keluarga yang telah diketahui sebagai pembawa sifat.	Saudara perempuan, ibu, nenek dari ibu, tante, keponakan perempuan dan sepupu perempuan dari pembawa sifat.
Seorang ibu dengan dua anak laki-laki hemofilia.	

D. Diagnosis

1. Anamnesis

Hemofilia harus dicurigai bila pada anamnesis terdapat sebagai berikut:

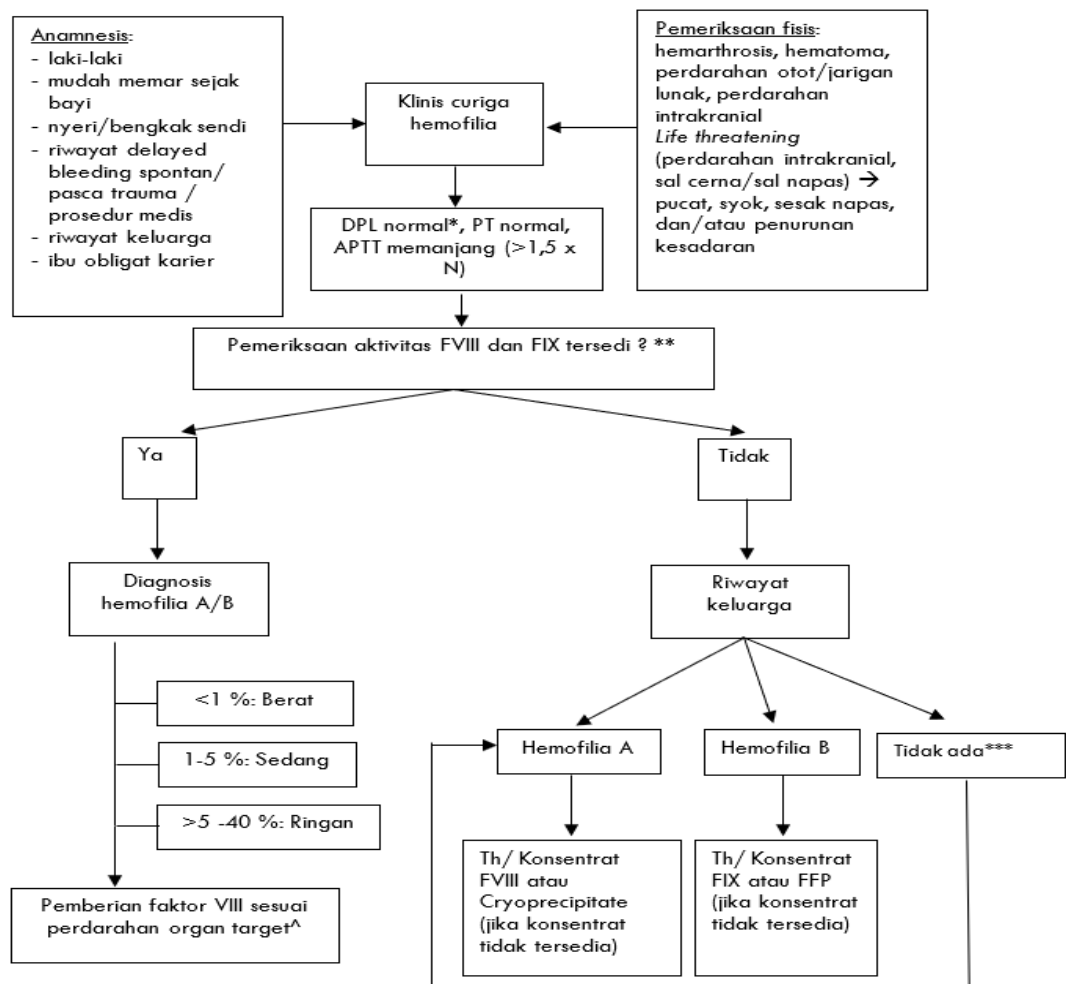
- a. Laki-laki;
- b. Mudah memar kebiruan tanpa penyebab yang jelas terutama pada masa bayi dan balita;
- c. Bengkak dan nyeri pada sendi;
- d. Riwayat perdarahan yang sulit berhenti pasca trauma atau tindakan medis tertentu seperti cabut gigi, sirkumsisi atau operasi; dan
- e. Riwayat keluarga dengan keluhan yang sama pada saudara laki-laki pasien atau saudara laki-laki dari ibu pasien.

2. Pemeriksaan fisis

Pada pemeriksaan fisis tanda perdarahan khas berupa hemartrosis dan/atau hematoma. Hemartrosis merupakan keluhan utama sekitar 70-80% kasus hemofilia datang dengan perdarahan akut. Sendi yang mengalami perdarahan akan terlihat bengkak dan nyeri bila

digerakkan. Hemartrosis yang tidak mendapat tata laksana optimal akan menyebabkan perdarahan berulang pada sendi yang terkena, dan menimbulkan kerusakan sendi (artropati), ditandai dengan perubahan/deformitas sendi, atrofi otot, dan kontraktur. Alur diagnosis dan tata laksana hemofilia dapat dilihat pada gambar 4.

Pasien hemofilia dapat mengalami perdarahan berisiko tinggi mengancam jiwa, yaitu perdarahan di susunan saraf pusat, mata, saluran cerna, leher/tenggorok, perdarahan akibat trauma berat dan sindrom kompartemen akut. Pada perdarahan berat dapat terjadi pucat, syok hemoragik, dan penurunan kesadaran. Pada perdarahan intrakranial akan ditemukan tanda-tanda peningkatan tekanan intrakranial seperti muntah, penurunan kesadaran, kelemahan anggota tubuh, atau kejang. Seorang bayi harus dicurigai menderita hemofilia jika ditemukan bengkak pada sendi atau hematoma otot/jaringan lunak pada saat mulai merangkak atau belajar berjalan. Hemartrosis umumnya terjadi di sendi lutut, siku, atau pergelangan tangan, namun dapat terjadi pada semua sendi.



Gambar 4. Alur diagnosis dan tata laksana kasus baru hemofilia

Keterangan: Jika tidak tersedia pemeriksaan aktivitas F VIII/F IX (*factor assay*) dan diagnosis dibutuhkan segera maka dapat dilakukan *mixing study*. Prosedur *mixing study* dapat dilihat pada lampiran.

Kondisi emergensi: pasien perdarahan berat curiga hemofilia yang tidak dapat diperiksakan faktor *assay* → terapi sebagai hemofilia A → pantau 24-48 jam jika tidak ada perbaikan pikirkan kemungkinan hemofilia B

*Hemoglobin dapat rendah sesuai jumlah perdarahan

**Pemeriksaan FVIII dilakukan lebih dahulu, jika normal maka dilakukan pemeriksaan FIX, kecuali jika terdapat riwayat keluarga hemofilia B

***Sesuai data epidemiologi bahwa 80-85% kasus hemofilia adalah hemofilia A

^ Lihat tabel 10.

a. Kriteria diagnosis

Diagnosis pasti ditegakkan dengan pemeriksaan aktivitas faktor VIII atau IX (lihat tabel 3).

Tabel 3. Klasifikasi derajat keparahan hemofilia

Klasifikasi	Aktivitas FVIII/FIX	Perdarahan
Berat	<1% (<1 U/dL)	Hemartrosis spontan, terjadi 1-2 kali seminggu
Sedang	1-5% (1-5 U/dL)	Hemartrosis atau perdarahan akibat trauma ringan/spontan lebih jarang terjadi, yaitu sekitar 1 kali sebulan
Ringan	>5-40% (5-40 U/dL)	Akibat trauma yang lebih berat/pasca tindakan medik, sangat jarang hemartrosis spontan

b. Diagnosis banding

Gangguan pembekuan darah dengan manifestasi klinis hematoma dan hematrosis lainnya seperti defisiensi faktor XI, penyakit von Willebrand, kelainan fibrinogen, dan kelainan fungsi trombosit.

Selain perdarahan sendi, terdapat morbiditas lain yang dapat terjadi pada hemofilia, yang dapat dilihat pada tabel 4.

Tabel 4. Perdarahan pada hemofilia (Dikutip dari *guidelines for the management of hemophilia*, dengan modifikasi)

Serius	Sendi (hemartrosis) → 70-80% kasus
	Otot, termasuk kompartemen dalam (iliopsoas, betis, dan lengan) → 10-20% kasus
	Membran mukosa di mulut, gusi, hidung, dan saluran kemih
Mengancam nyawa	Intrakranial (< 5% kasus)
	Leher/tenggorok
	Gastrointestinal

3. Pemeriksaan penunjang

a. Pemeriksaan laboratorium

Pemeriksaan laboratorium berperan untuk memastikan diagnosis hemofilia dan mendeteksi komplikasi akibat terapi.

- 1) Pada pasien baru (belum tegak diagnosis hemofilia) dengan klinis perdarahan, perlu dilakukan pemeriksaan skrining hemostasis untuk mencari kemungkinan penyebabnya, yaitu hitung trombosit, masa perdarahan (*Bleeding Time* = BT), masa protrombin (*Prothrombin Time* = PT) dan masa tromboplastin parsial teraktivasi (*Activated Partial Thromboplastin Time* = aPTT). Pemeriksaan PT pada populasi pasien tanpa riwayat gangguan perdarahan menunjukkan pemanjangan pada 6,6% sampel, dan APTT pada 7,1% sampel (LoE 1b). Pemeriksaan *Clotting Time* (CT) dapat digunakan apabila aPTT tidak tersedia (LoE 4), namun mengingat pemeriksaan *clotting time* kurang sensitif, maka pemeriksaan ini hanya dianjurkan pada keadaan fasilitas yang sangat terbatas/tidak memungkinkan dilakukan

pemeriksaan APTT dalam waktu dekat. Pemeriksaan CT hendaknya dilakukan dengan teknik yang benar dan tidak ada riwayat transfusi darah sebelum pemeriksaan dikerjakan. Evaluasi skrining hemostasis dan interpretasinya dapat dilihat pada tabel 5.

Tabel 5. Hasil pemeriksaan skrining hemostasis dan kemungkinan penyebabnya

Kemungkinan penyebab	PT	APTT	BT	Jumlah trombosit
Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Hemofilia A atau B	Normal	Pemanjang	Normal	Normal
Penyakit von Willebrand	Normal	Normal atau memanjang	Normal atau memanjang	Normal atau rendah

- 2) Jika dijumpai pemanjangan APTT maka evaluasi ulang menggunakan *assay* yang berbeda perlu dilakukan sebelum *mixing studies* (LoE 4). *Mixing studies* merupakan prosedur sederhana, yang dapat dikerjakan untuk menginvestigasi hasil penapisan abnormal, terutama jika dijumpai pemanjangan APTT dan/atau PT. Pada *mixing study* plasma pasien dicampurkan 1:1 dengan plasma normal. Jika dijumpai perbaikan waktu koagulasi maka penyebabnya adalah defisiensi faktor pembekuan, akan tetapi jika tidak dijumpai perbaikan waktu koagulasi maka inhibitor faktor koagulasi, atau gangguan pada jalur koagulasi (contoh lupus antikoagulan, penggunaan heparin) perlu dipikirkan (LoE 4).
- 3) Untuk memastikan diagnosis hemofilia dan membedakan hemofilia A dengan hemofilia B perlu dilakukan *assay* faktor VIII dan IX, dengan catatan individu yang diperiksa tidak sedang dalam terapi faktor pembekuan. Apabila tidak tersedia reagen untuk *assay* faktor VIII dan IX, untuk kepentingan tata laksana awal dapat dilakukan *mixing studies* untuk membedakan hemofilia A dengan hemofilia B, namun pemeriksaan *factor assay* tetap harus dilakukan untuk mengetahui derajat berat-ringannya hemofilia sesuai

kadar faktor VIII/IX. (lihat gambar 4). Pemeriksaan *factor assay* untuk faktor VIII dan IX diambil secara bersamaan, namun untuk prioritas pemeriksaan mempertimbangkan riwayat keluarga. Jika terdapat riwayat keluarga dengan hemofilia B, maka pemeriksaan kadar FIX akan lebih didahulukan.

- 4) Pengambilan darah dilakukan oleh flebotomis terlatih pada vena di fossa cubiti dengan jarum ukuran 19 – 21 *gauge* untuk orang dewasa dan untuk anak dan bayi ukuran 22 – 23 *gauge*. Pengambilan darah dapat menggunakan semprit plastik atau tabung vakum. Jika menggunakan semprit jangan mengisap darah terlalu cepat. Pembendungan dengan *tourniquet* tidak boleh lebih lama dari 1 menit karena dapat mengakibatkan hemokonsentrasi. Antikoagulan yang digunakan adalah natrium sitrat 0,109M (3,2% trisodium citrate dihidrat) dengan perbandingan natrium sitrat : darah = 1: 9.
- 5) Pemeriksaan koagulasi sebaiknya segera dikerjakan karena beberapa faktor koagulasi bersifat labil. APTT harus dikerjakan dalam 4 jam setelah pengambilan darah, *assay F VIII* harus dikerjakan dalam 2 jam setelah pengambilan darah karena F VIII bersifat labil. Jika tes koagulasi tidak dapat dikerjakan dalam waktu yang diperbolehkan plasma dapat disimpan beku pada suhu -20°C yang bisa tahan sampai 2 minggu atau -70°C tahan sampai 6 bulan. Pada saat akan dilakukan pemeriksaan, sampel beku harus diinkubasi pada suhu 37°C selama 5 menit.

Rekomendasi pemeriksaan laboratorium untuk kasus perdarahan dengan kecurigaan hemofilia

Pemeriksaan untuk uji penapisan pasien yang dicurigai mengalami kelainan perdarahan adalah: hitung trombosit, BT, PT dan APTT. (*Level of evidence* 1b, REKOMENDASI A)

- 6) Pemeriksaan kadar faktor pembekuan untuk diagnosis pasti hemofilia dikerjakan menggunakan teknik *one stage assay* dan *chromogenic assay* (LoE 4). Saat ini yang tersedia di Indonesia adalah *one stage assay*. Perbedaan antara

keduanya dapat dilihat pada tabel 6.

Tabel 6. Perbandingan antara *one-stage assay* dan *two-stage assay* untuk pemeriksaan aktivitas faktor pembekuan

<i>One-stage assay</i>	<i>Chromogenic assay</i>
Plasma standar dapat menurunkan APTT pada plasma hemofilik	FVIII berfungsi sebagai kofaktor FIX untuk mengaktivasi FX
Faktor pembekuan lain selain FVIII berada dalam konsentrasi fisiologis	Konsentrasi faktor pembekuan sangat terdilusi
Sederhana, cepat, tidak mahal	Tidak dibutuhkan plasma yang defisiensi FVIII
Variasi antar laboratorium tinggi (perbedaan <i>contact activator</i>)	Variasi antar laboratorium rendah
Banyak digunakan di Amerika Serikat	Banyak digunakan di negara Eropa
Hasil kurang akurat (<i>underestimation</i> atau <i>overestimation</i>)	Hasil lebih akurat
Diskrepansi dengan <i>chromogenic assay</i> terutama pada hemofilia ringan-sedang	Diskrepansi dengan <i>one-stage assay</i> terutama pada hemofilia ringan-sedang

- 7) Salah satu komplikasi terapi hemofilia adalah timbulnya inhibitor faktor pembekuan. Inhibitor F VIII dan F IX adalah antibodi penetral faktor VIII & IX, yang paling banyak berasal dari kelas imunoglobulin G. Inhibitor berikatan dengan faktor VIII/IX di plasma pasien hemofilia A dan mengakibatkan gangguan fungsi. Inhibitor diukur menggunakan metode ELISA atau dengan evaluasi fungsional metode berbasis koagulasi (Nijmegen atau Bethesda). Hasilnya dinyatakan dalam *Bethesda Unit* (BU). Satu unit setara dengan jumlah inhibitor FVIII/IX yang dapat menetralkan 50% aktivitas faktor pembekuan di plasma setelah inkubasi selama 2 jam pada suhu 37°C.

b. Pemeriksaan radiologis

Pemeriksaan radiologis seperti radiografi, ultrasonografi (USG), tomografi komputer (CT), dan pencitraan resonansi magnetik (MRI) dilakukan sesuai indikasi klinis dan komplikasi yang terjadi.

- 1) Radiografi dilakukan dengan tujuan untuk:

- a) Penegakan diagnosis awal;
 - b) Menyingkirkan diagnosis banding;
 - c) Evaluasi beratnya kerusakan sendi/tulang (lihat skor Pettersson di tabel 7, atau atau klasifikasi Arnold-Hilgartner di tabel 8); dan
 - d) Evaluasi jangka Panjang.
- 2) USG dilakukan dengan tujuan untuk (LoE 2-3):
- a) Deteksi dan evaluasi beratnya sinovitis;
 - b) Deteksi dan evaluasi beratnya kerusakan tulang rawan sendi;
 - c) Deteksi dan evaluasi perdarahan sendi/otot; dan
 - d) Deteksi perdarahan intraabdomen.
- 3) CT otak dilakukan dengan tujuan untuk mendeteksi perdarahan intrakranial.
- 4) MRI dilakukan dengan tujuan untuk:
- a) Diagnosis perdarahan di dalam otot/tulang (pseudotumor);
 - b) Evaluasi beratnya kerusakan sendi/tulang secara menyeluruh. (LoE 1b);
 - c) Alternatif dalam evaluasi beratnya kerusakan sendi, yang tidak memungkinkan untuk pemeriksaan USG (misalkan kontraktur sendi, nyeri hebat); dan
 - d) Evaluasi menyeluruh bila akan dilakukan tindakan bedah. (LoE 4).

Tabel 7. Skor Petterson

Gambaran Radiologis		Skor
Osteoporosis	Tidak ada	0
	Ada	1
Pembesaran epifisis	Tidak ada	0
	Ada	1
Permukaan subkondral	Tidak ada	0
Ireguler	Sebagian	1
	Total	2
Penyempitan sendi	Tidak ada	0
	Ruang sendi > 1 mm	1

	Ruang sendi < 1 mm	2
Kista subkondral	Tidak ada	0
	1 buah	1
	>1 buah	2
Erosi batas sendi	Tidak ada	0
	Ada	1
<i>Gross incongruence of articulating bone ends</i>	Tidak ada	1
	Minimal	1
	Sangat jelas	2
Deformitas sendi (terdapat angulasi/dislokasi atau keduanya)	Tidak ada	0
	Minimal	1
	Sangat jelas	2

Tabel 8. Klasifikasi Arnold-Hilgartner untuk artropati hemofilik

Gambaran Radiologis	Stage
Sendi normal	0
Tanpa abnormalitas skeletal, terdapat pembengkakan jaringan lunak	1
Osteoporosis dan <i>overgrowth</i> epifisis, tidak dijumpai kista, tidak dijumpai penyempitan celah sendi	2
Terdapat penulangan subkonral awal, squaring patela, pelebaran bagian distal femur atau humerus, masih terdapat celah tulang rawan	3
Temuan pada stage III, namun lebih berat, dan terdapat penyempitan celah tulang rawan	4
Kontraktur sendi, hilangnya celah tulang rawan, perluasan ekstensif epifisis dengan disorganisasi sendi substansial	5

Magnetic Resonance Imaging (MRI) saat ini merupakan modalitas pilihan utama untuk mengevaluasi derajat artropati hemofilik karena dapat mendeteksi perdarahan, hipertrofi sinovium, kerusakan tulang rawan, dan abnormalitas osteokondral secara akurat. Namun demikian pemeriksaan ini mahal, memakan waktu dan sulit dilakukan pada anak-anak karena

membutuhkan sedasi. Alternatif apabila pemeriksaan MRI sulit dilakukan adalah ultrasonografi, atau yang sering disebut sebagai MSKUS (*Musculoskeletal Ultrasonography*) (LoE 1b). Ultrasonografi dapat mengidentifikasi beberapa perubahan yang terjadi di fase awal seperti efusi (hidrartrosis atau hemartrosis), hipertrofi sinovium dan hiperemis, kerusakan tulang rawan, dan perubahan minor permukaan tulang. Radiologi konvensional sebenarnya dapat digunakan untuk mengevaluasi perubahan awal tulang, namun sulit digunakan untuk evaluasi jaringan lunak lainnya.

Tabel 9. Metode skoring HEAD-US (dikutip dengan modifikasi)

Aktivitas penyakit (sinovitis)	Skala
Hipertrofi sinovium	
Tidak ada/ minimal	0
Ringan/sedang	1
Berat	2
Derajat kerusakan penyakit (permukaan sendi)	
Kartilago/Tulang rawan	
Normal	0
Abnormalitas tekstur, hilangnya tulang rawan sendi fokal parsial/ketebalan penuh meliputi < 25% permukaan target	1
Hilangnya tulang rawan sendi parsial/ketebalan penuh meliputi ≤ 50% permukaan target	2
Hilangnya tulang rawan sendi parsial/ketebalan penuh meliputi > 50% permukaan target	3
Kerusakan tulang rawan komplit atau tidak adanya tulang rawan sendi pada permukaan tulang target	4
Tulang	
Normal	0
Iregularitas ringan pada tulang subkondral dengan/tanpa osteofit sekitar sendi	1
Kerusakan tulang subkondral dengan/tanpa erosi dan terdapatnya osteofit sekitar sendi	2
Catatan: Siku: aspek anterior pada epifisis humerus distal, lutut: troklea femoral, pergelangan kaki: aspek anterior <i>talor dome</i>	

Saat ini telah dikembangkan satu sistem skoring pemeriksaan ultrasonografi *Haemophilia Early Arthropathy Detection with UltraSound* [HEAD-US] yang dapat diterapkan dalam praktek rutin di pusat hemofilia, dengan pertimbangan bahwa pemeriksaan USG lebih fleksibel, hemat waktu dan biaya jika dibandingkan dengan MRI (LoE 2). Sistem skoring HEAD-US dapat dilihat pada tabel 9. Skor total menandakan jumlah skor tiap abnormalitas yang dideteksi dengan nilai minimum adalah 0, dan nilai maksimum adalah 8. Pemeriksaan dengan metode HEAD-US secara umum memiliki kesesuaian *inter-observer* ($\kappa = 0.71-0.81$) dan *intra-observer* ($\kappa = 0.69-0.78$) yang sangat baik. Reliabilitas metode ini juga baik yang ditandai dengan nilai Cronbach's alfa 0,98 (LoE 3). Prosedur USG memiliki kemampuan setara dengan MRI dalam mendeteksi perdarahan sendi, hiperplasia synovial, dan erosi sendi. Namun MRI dapat menunjukkan kista tulang dan penipisan tulang rawan lebih baik.

Rekomendasi Pemeriksaan Pencitraan pada Hemofilia

Pemeriksaan radiografi sendi dapat digunakan untuk penegakan diagnosis awal dan menentu derajat beratnya kerusakan sendi/tulang, serta evaluasi jangka panjang. (<i>Level of evidence 4, REKOMENDASI C</i>)
Pemeriksaan MRI merupakan standar baku dalam diagnosis kerusakan sendi/tulang secara menyeluruh dan pemantauan (<i>Level of evidence 1b, REKOMENDASI A</i>). Pemeriksaan ultrasonografi dapat digunakan sebagai alternatif pemeriksaan pencitraan untuk menilai kerusakan sendi apabila tidak ada fasilitas/ kesulitan melakukan MRI. (<i>Level of evidence 2, REKOMENDASI B</i>)

c. Luaran muskuloskeletal

Pemeriksaan dan pemantauan muskuloskeletal terutama sendi besar (lutut, pergelangan kaki, siku, bahu) dan otot sangat penting dalam tata laksana hemofilia. Pemantauan muskuloskeletal mencakup pemeriksaan klinis dan radiologis, untuk itu diperlukan koordinasi tim medis dan paramedis dalam tim hemofilia terpadu. Pemantauan muskuloskeletal secara klinis dapat berupa penilaian terhadap struktur dan fungsi

muskuloskeletal (*physical examination score*), penilaian aktivitas dan kemandirian, serta penilaian partisipasi dalam kehidupan sehari-hari. Penilaian fungsi dan struktur sendi pada pasien hemofilia perlu mempertimbangkan komponen gerak dan stabilitas sendi.

Penilaian struktur dan fungsi muskuloskeletal yang klasik dilakukan dengan pengukuran *Range Of Motion* (ROM) sendi. Namun pengukuran ROM saja kurang menggambarkan kondisi fisik lain yang terjadi akibat kerusakan sendi, sehingga diperlukan instrumen yang dapat mengukur struktur dan fungsi muskuloskeletal lebih menyeluruh.

Evaluasi klinis dapat dilakukan menggunakan skoring pemeriksaan fisis dari WFH (Skor Gilbert), dan *Hemophilia Joint Health Score* (HJHS) untuk penilaian dan evaluasi gangguan sendi yang terjadi pada pasien hemofilia terkait fungsi dan struktur sendi, yang menggambarkan keberhasilan terapi. Contoh lembar skoring dapat dilihat di kompendium pemeriksaan WFH. *Hemophilia Joint Health Score* terbukti sensitif, valid dan praktis dapat diterapkan sesuai perkembangan anak. Evaluasi minimal dilakukan setiap 1 tahun sekali.

Penilaian aktivitas dan kemandirian merupakan bagian dari penilaian status muskuloskeletal secara global. Untuk menilai aktivitas dan kemandirian telah dikembangkan *Haemophilia Activities List* (HAL), berupa kuesioner yang harus diisi oleh penyandang hemofilia berkaitan dengan 42 aktivitas pribadi sehari-hari yang dibagi dalam 7 domain, yaitu “berbaring/duduk/berlutut/berdiri”, fungsi tungkai dan kaki, fungsi lengan, penggunaan alat bantu transportasi, kemampuan mengurus diri sendiri, kemampuan melakukan tugas rumah tangga, serta olahraga dan *leisure activities*. *Haemophilia Activities List* telah diuji untuk penyandang hemofilia dewasa dengan validitas yang baik. Instrumen lainnya yaitu *Functional Independence Score in Haemophilia* (FISH), menilai kemampuan fungsional penyandang hemofilia dibanding dengan orang normal. FISH dilaporkan memiliki korelasi yang baik dengan klinis ($r = -0,61$) dan radiologis ($r = -0,38$).

E. Tata Laksana

1. Prinsip tata laksana

Saat ini pemberian faktor pembekuan darah merupakan *gold standard* tata laksana hemofilia, baik diberikan secara *on demand* (saat perdarahan) maupun profilaksis. Apabila terjadi perdarahan, dosis faktor pembekuan darah yang diberikan sesuai dengan manifestasi klinis dan derajat hemofilia yang dialami pasien (lihat tabel 10, dosis dibulatkan ke atas sesuai sediaan yang ada). Untuk perdarahan yang mengancam jiwa (intrakranial, intra abdomen atau saluran napas), faktor pembekuan darah harus diberikan sebelum pemeriksaan lebih lanjut.

Secara umum, prinsip dasar tata laksana hemofilia adalah:

- a. Mencegah perdarahan dan mengobati perdarahan sedini mungkin dengan memberikan faktor pembekuan yang sesuai.
- b. Perdarahan akut (termasuk perdarahan sendi) sebaiknya diatasi dalam waktu kurang dari 2 jam (LoE 4).
- c. Pasien biasanya dapat mengenali gejala awal timbulnya perdarahan, berupa sensasi “*tingling*” atau “aura”.
- d. Pada kasus perdarahan berat yang mengancam jiwa, seperti perdarahan intrakranial, leher dan saluran cerna, berikan faktor pembekuan sesegera mungkin, sebelum melakukan pemeriksaan lainnya seperti pemeriksaan pencitraan dan laboratorium.
- e. Untuk memudahkan penanganan kasus gawat darurat, setiap pasien hemofilia harus membawa tanda pengenal khusus, berisi identitas, diagnosis dan kadar aktivitas faktor pembekuan serta nomor telepon RS/dokter tempat pasien biasa berobat (LoE 4).
- f. Hindari melakukan vena seksi, kecuali pada keadaan yang sangat mengancam jiwa (*life saving*). Bila melakukan pungsi vena, sedapat mungkin gunakan jarum kupu-kupu berukuran kecil (*wing needle* ukuran 23 atau 25 *gauge*). Lakukan penekanan 3-5 menit setelah melakukan pungsi vena.
- g. Bila perdarahan tidak membaik setelah pemberian faktor pembekuan yang adekuat, kadar faktor pembekuan dapat diperiksa dan perlu dipikirkan kemungkinan adanya inhibitor jika kadar faktor sangat rendah. (lihat penjelasan tentang inhibitor).

- h. Terapi ajuvan dapat digunakan membantu menghentikan perdarahan terutama pada hemofilia ringan atau sedang, dan dapat mengurangi kebutuhan faktor pembekuan. (lihat penjelasan tentang terapi ajuvan).
- i. Pencegahan perdarahan dapat dilakukan dengan pemberian faktor profilaksis sebelum kegiatan berisiko tinggi menimbulkan jejas.
- j. *Home therapy* dapat dikerjakan untuk perdarahan ringan/sedang.
- k. Penanganan hemofilia sebaiknya dilakukan secara terpadu (*comprehensive care*) dan melibatkan multidisiplin dengan mengacu pada pedoman nasional. (LoE 4). Untuk itu sebaiknya dibuat petunjuk teknis sesuai sistem rujukan yang berlaku untuk melengkapi PNPk ini, agar penanganan hemofilia di semua lini pelayanan kesehatan dapat dilakukan sesuai PNPk dan kemampuan lokal.
- l. Untuk perdarahan sendi dan otot, pertolongan pertama yang dapat dilakukan sebelum pemberian faktor pembekuan adalah RICE. (lihat gambar 5)
- m. Latihan fisik rutin yang sesuai sangat dianjurkan bagi pasien hemofilia, untuk menjaga kebugaran dan kekuatan otot, sehingga membantu mengurangi perdarahan sendi dan meningkatkan kualitas hidup.
- n. Hindari aktivitas yang mungkin menyebabkan trauma.
- o. Hindari penggunaan obat-obatan yang dapat mengganggu fungsi trombosit seperti asam asetil salisilat dan *Non-Steroid Anti Inflammation Drugs* (NSAID).
- p. Sebelum tindakan/prosedur medis invasif, perlu diberikan faktor pembekuan yang adekuat sesuai kebutuhan.
- q. Hindari injeksi intramuskular karena dapat menyebabkan perdarahan otot.
- r. Kesehatan gigi dan mulut sangat penting untuk mencegah perdarahan gusi.

Pedoman tata laksana hemofilia berdasarkan perspektif Asia Pasifik telah digagas oleh The Asia-Pacific Haemophilia Working Group (APHWG). Pasalnya, regio Asia-Pasifik merupakan area luas, dengan perspektif budaya serta sosioekonomi yang bervariasi dan berbeda-

beda. Oleh karena itu prioritas tata laksana hemofilia akan berbeda dengan negara-negara Eropa. APHWG telah menekankan pentingnya edukasi petugas kesehatan dan pemberdayaan penyandang hemofilia, peningkatan kapasitas diagnosis, termasuk evaluasi genetik, dan penilaian morbiditas muskuloskeletal dan tata laksananya di regio Asia-Pasifik.

Tabel 10. Rekomendasi target kadar faktor VIII/IX plasma dan lama pemberian. Dikutip dengan modifikasi (lihat keterangan).

Jenis Perdarahan	Hemofilia A		Hemofilia B	
	Target Kadar Plasma (%)	Lama (hari)	Target Kadar Plasma (%)	Lama (hari)
Sendi	10-20	1-2*	10-20	1-2*
Otot (kecuali iliopsoas)	10-20	2-3*	10-20	2-3*
Iliopsoas				
-Awitan	20-40	1-2	15-30	1-2
-Pemeliharaan	10-20	3-5 [#]	10-20	3-5 [#]
SSP/Kepala				
-Awitan	50-80	1-3	50-80	1-3
-Pemeliharaan	20-40	8-14	20-40	8-14
	30-50	4-7	30-50	4-7
Tenggorok/leher				
-Awitan	30-50	1-3	30-50	1-3
-Pemeliharaan	10-20	4-7	10-20	4-7
Gastrointestinal				
-Awitan	30-50	1-3	30-50	1-3
-Pemeliharaan	10-20	4-7	10-20	4-7
Ginjal	20-40	3-5	15-30	3-5
Laserasi dalam	20-40	5-7	15-30	5-7
Operasi mayor				
-Pre-operasi	60-80		50-70	
-Pasca-operasi	30-40	1-3	30-40	1-3
	20-30	4-6	20-30	4-6
	10-20	7-14	10-20	7-14

Operasi minor				
-Pre operasi	40-80			
-Pasca-operasi	20-50	1-5 [^]		1-5 [^]

Keterangan: Dosis yang digunakan menyesuaikan dengan rekomendasi WFH untuk terapi menggunakan dosis yang lebih rendah *dapat diberikan lebih lama bila respons inadekuat, #dapat diberikan lebih lama sebagai profilaksis selama fisioterapi, ^sesuai dengan tipe prosedur

Perhitungan dosis faktor pembekuan merujuk pada kadar faktor pembekuan saat hemofilia didiagnosis dan tidak perlu diperiksa ulang. Waktu paruh faktor VIII adalah 8-12 jam, sehingga perlu diberikan setiap 12 jam atau 2 kali sehari. Waktu paruh faktor IX adalah 18-24 jam, sehingga faktor IX dapat diberikan setiap 24 jam.

a. Cara menghitung kebutuhan faktor VIII :

$$F \text{ VIII (Unit)} = BB \text{ (kg)} \times \% \text{ (target kadar plasma - kadar F VIII pasien)} \times 0,5 \text{ diberikan per 12 jam}$$

b. Cara menghitung kebutuhan faktor IX :

$$F \text{ IX (Unit)} = BB \text{ (kg)} \times \% \text{ target kadar plasma - kadar F IX pasien) diberikan per 24 jam}$$



R = Rest, istirahatkan sendi/otot yang mengalami Pendarahan



I = Ice, kompres dingin untuk mengurangi nyeri



C = Compression, balut sendi/otot untuk stabilisasi & mengurangi perdarahan



E = Elevation, untuk mengurangi perdarahan

Gambar 5. RICE

2. Konsentrat faktor pembekuan darah

World Federation of Hemophilia merekomendasikan pemberian *viral inactivated plasma-derived* atau konsentrat rekombinan dibandingkan kriopresipitat untuk tata laksana hemofilia dan gangguan perdarahan

lain yang diturunkan (LoE 4). Kondisi ini dapat disesuaikan dengan ketersediaan faktor pembekuan di pusat kesehatan masing-masing. Keduanya diberikan melalui suntikan intravena.

a. *Viral-inactivated human plasma derived concentrate*

Pemilihan konsentrat dari plasma perlu mempertimbangkan kemurnian produk dan faktor inaktivasi virus. Kemurnian produk adalah perbandingan faktor yang diinginkan dengan komposisi bahan lain. Produk konsentrat faktor VIII yang tersedia memiliki karakteristik berdasarkan tingkat kemurnian yaitu:

- 1) Kemurnian intermediet (*intermediate purify*) mengandung 6-10 unit faktor VIII/mg protein. Contoh: *Humate-P*
- 2) Kemurnian tinggi (*high purify*) mengandung paling sedikit 50 unit faktor VIII/mg protein (rata-rata 50-150 unit/mg protein), tidak termasuk albumin yang digunakan untuk stabilisasi. Contoh: *Koate*
- 3) Kemurnian sangat tinggi (*ultrahigh purify*). Produk ini termasuk *monoclonal antibody (mAb) affinity-purified* dan mengandung 3000 unit faktor VIII/mg protein, tidak termasuk albumin yang digunakan untuk stabilisasi. Contoh: *Hemofil-M* dan *Monoclalte-P*

Konsentrat yang berasal dari plasma telah dianggap aman dari virus yang memiliki selubung lipid seperti *Human Immunodeficiency Virus (HIV)* dan virus hepatitis C (HCV) karena telah mengalami proses pemanasan dan pemberian *solvent*. Namun demikian virus jenis *prion* belum dapat diinaktivasi, seperti parvovirus dan virus *Creutzfeld Jacob disease*. Laporan kasus penyakit *Creutzfeld-Jacob* sporadik telah dilaporkan pada 2 pasien yang menerima produk darah kronik, yaitu 1 pasien dengan hemofilia B dan 1 pasien dengan penyakit von-Willebrand. Beberapa contoh lain faktor pembekuan yang berasal dari plasma diantaranya: *Alphanate®*, *Wilate®*, dan *Biostate™*.

Vial FVIII mengandung 250-3000 IU FVIII per botolnya. Pada kondisi tidak terdapat inhibitor faktor VIII, maka setiap unit FVIII per kilogram berat badan akan menaikkan kadar FVIII 2 IU/dL. Waktu paruh FVIII adalah 8-12 jam (LoE 4). Dosis FVIII yang dibutuhkan adalah = kadar plasma yang diinginkan x BB pasien

x 0,5. Pemberian FVIII harus dilakukan dengan bolus pelan dengan kecepatan tidak melebihi 3 ml/menit pada dewasa, atau 100 unit per menit pada anak-anak, atau sesuai dengan keterangan di leaflet (LoE 4). Pemberian dosis selanjutnya bergantung pada waktu paruh produk dan perbaikan gejala klinis.

Terdapat 2 jenis konsentrat FIX yang tersedia yaitu konsentrat FIX murni (*plasma derived* maupun rekombinan), dan dalam bentuk *Prothrombin Complex Concentrates* (PCC) yang juga mengandung FII, VII, IX, X. Konsentrat FIX murni yang berasal dari plasma (contohnya, AlphaNine, Mononine®, Monofix®) merupakan pilihan terapi pada hemofilia B karena dapat menurunkan risiko timbulnya kejadian tromboemboli pada penggunaan kompleks konsentrat prothrombin dosis tinggi (LoE 2), terutama pada kasus pembedahan, gangguan hati, terapi jangka panjang dengan dosis tinggi, riwayat penyakit trombosis, dan penggunaan obat-obatan anti-fibrinolitik. Satu vial FIX mengandung 250-2000 IU FIX. Tanpa adanya inhibitor FIX maka setiap 1 IU/kg FIX akan menaikkan kadar plasma sebesar 1 IU/dL, dengan waktu paruh 18-24 jam (LoE 4). Dosis FIX yang dibutuhkan adalah = kadar plasma yang diinginkan x BB pasien. Rekomendasi pemberian faktor pembekuan sesuai dengan lokasi terjadinya perdarahan dapat dilihat pada tabel 10.

b. Rekombinan

Jenis faktor rekombinan mengandung protein yang berasal dari jalur sel manusia atau hewan dan dikhususkan secara genetik dengan menggunakan jenis gen faktor VIII manusia yang telah dimodifikasi. Jenis produk ini dibagi menjadi 4 generasi:

- 1) Generasi pertama (sebagai contoh *Recombinate*®) yang diproduksi dari kultur sel supernatan jalur sel binatang *transfected*. Produk ini menggunakan albumin manusia sebagai stabilisator.
- 2) Generasi kedua (sebagai contoh *Kogenate-FS*, *ReFacto*®, *Helixate*®) yang diproduksi dari kultur sel supernatan. Produk ini tidak mengandung albumin dan distabilisasi menggunakan sukrosa.

- 3) Generasi ketiga (sebagai contoh *Advate*, *Kovaltry*, *Novoeight*, *Xyntha*, *Adynovate*, *Afstyla*®) yang diproduksi pada jalur sel hewan. Produk ini tidak memiliki tambahan protein manusia atau hewan.
- 4) Generasi keempat (sebagai contoh *Eloctate*, *Nuwiq*®) yang diproduksi pada jalur sel hewan. Produk ini juga tidak memiliki tambahan protein manusia atau hewan. Secara prinsip, produksi dalam jalur sel manusia dapat membuat protein lebih mirip dengan faktor VIII endogen.

Faktor IX rekombinan (contohnya *BeneFIX*, *Ixinity*, *Rixubis*®) dibuat secara genetik dengan memasukkan gen faktor IX manusia ke dalam jalur sel ovarium sel hamster. Produk ini aman dan efektif untuk pengobatan pasien hemofilia B. Waktu paruh produk ini adalah 16-17 jam.

Perkembangan saat ini adalah adanya produk FVIII rekombinan yang telah ditambahkan molekul lain agar waktu paruh faktor VIII lebih lama (*extended half-life factor*), meningkatkan potensi, stabilitas, dan parameter farmakokinetik, seperti *factor VIII-Fc fusion*, *factor VIII-PEGylated*, dan *single chain factor VIII*. Sedangkan FIX rekombinan terbaru, yang memiliki waktu paruh yang lebih lama seperti, *recombinant factor IX-fc fusion*, *recombinant factor IX-albumin fusion*, *glycol-PEGylated recombinant factor IX*. Dari ketiga jenis rekombinan ini, *recombinant factor IX-albumin fusion*, yaitu yang mengandung fusi gen faktor IX dan albumin melalui *cleavable linker sequence* (*Idelvion*; rFIX-FP) telah disetujui oleh *Food and Drug Administration* (FDA) Amerika Serikat tahun 2016 sebagai terapi profilaksis atau pengobatan pada pasien dengan hemofilia B. Jenis produk ini memiliki waktu paruh 102 jam, efikasi dalam terapi dan pencegahan perdarahan yang sangat baik.

Modifikasi tambahan gen faktor VIII dapat dibuat untuk meningkatkan produksi dan atau meningkatkan farmakokinetik produk, seperti delesi *domain-B*, yaitu modifikasi genetik dengan menghilangkan bagian gen faktor VIII. Hal ini diharapkan dapat meningkatkan efisiensi, namun tidak mengganggu fungsi protein. Dengan delesi ini diharapkan meningkatkan stabilitas faktor VIII

dan menghasilkan faktor VIII dengan molekul yang lebih kecil. Contohnya adalah *Xyntha*, *Novoeight*, *Nuwiq*, dan *Eloctate*®.

3. Produk plasma lain

World Federation of Hemophilia dan APHWG tidak menganjurkan penggunaan produk komponen darah kriopresipitat maupun plasma beku segar / *Fresh Frozen Plasma* (FFP) dalam tata laksana hemofilia, namun membolehkan penggunaan jika terdapat keterbatasan/kesulitan mendapatkan konsentrat faktor pembekuan (LoE 4). Kedua produk darah ini belum melewati prosedur inaktivasi virus sehingga meningkatkan risiko infeksi terkait transfusi secara signifikan pada transfusi berulang. Kriopresipitat lebih direkomendasikan dibandingkan FFP untuk tata laksana hemofilia A (LoE 4). Kerugian lain apabila menggunakan produk darah non konsentrat adalah tidak dapat dilakukan di rumah sehingga pasien harus dirawat dan berakibat turunnya kualitas hidup dan keterbatasan aktivitas pasien.

FFP tidak direkomendasikan terkait segi keamanan dan kualitas, namun demikian FFP mengandung FIX sehingga dapat digunakan untuk tata laksana hemofilia B di daerah yang tidak memiliki akses terhadap konsentrat FIX (LoE 4). Risiko ini dapat dikurangi dengan melakukan pengecekan donor terhadap virus HIV, hepatitis C dan HBsAg serta melakukan *Nucleic Acid Testing* (NAT). Satu mL FFP mengandung 1 unit aktivitas faktor, sehingga sulit untuk mencapai kadar FIX di atas 25 IU/dL. Dosis pemberian awal yang direkomendasikan adalah 15-20 ml/kg (LoE 4).

Kriopresipitat adalah produk darah yang dihasilkan dari proses pencairan lambat FFP di suhu 40C selama 10-24 jam. Hasilnya akan terbentuk presipitat dan dipisahkan dengan sentrifugasi. Kriopresipitat mengandung FVIII dalam jumlah yang signifikan (sekitar 3-5 IU/mL), VWF, fibrinogen dan FXIII, namun tidak mengandung FIX atau FXI. Supernatan yang dihasilkan dari proses sentrifugasi disebut sebagai *cryo-poor plasma* dan mengandung faktor pembekuan lain seperti FVII, IX, X, dan XI. Selain risiko infeksi, reaksi alergi juga lebih sering dijumpai pada pemberian kriopresipitat. Satu kantong kriopresipitat dibuat dari 1 unit FFP (200-250 mL) dan mengandung 70-80 unit FVIII dalam volume sejumlah 30-40 mL.

Rekomendasi Penggunaan Konsentrat Faktor Pembekuan untuk Mengatasi Perdarahan

Pemberian faktor pembekuan mengacu pada dosis yang sesuai dengan lokasi perdarahan (tabel 10). (*Level of evidence 2, REKOMENDASI B*) Jika perdarahan berlanjut, dosis dapat diulang kedua kalinya dalam 12 jam (hemofilia A) atau 24 jam (hemofilia B) (*Level of evidence 3, REKOMENDASI C*)

4. Terapi farmakologis lain

Selain faktor pembekuan, terdapat beberapa terapi farmakologis lain untuk hemofilia yang dapat berguna untuk kasus tertentu yaitu desmopressin, asam traneksamat dan asam amikokaproat epsilon (EACA). Desmopressin (DDAVP) untuk terapi hemofilia saat ini tidak tersedia di Indonesia.

Asam traneksamat adalah anti-fibrinolitik yang menghambat aktivasi plasminogen menjadi plasmin secara kompetitif, sehingga dapat menstabilkan bekuan dan berguna sebagai terapi tambahan pada hemofilia dan beberapa kelainan perdarahan lain. Tidak ada bukti bahwa pemberian asam traneksamat secara teratur bermanfaat untuk pencegahan hemarthrosis (LoE 4), namun obat ini dapat bermanfaat untuk mengontrol perdarahan dari kulit dan mukosa (mulut, mimisan, menoragia) (LoE 2). Asam traneksamat diberikan oral 3-4 kali sehari, dengan dosis 10 mg/kg/kali pemberian, ataupun intravena 2-3 kali per hari dengan bolus perlahan karena pemberian cepat dapat menimbulkan keluhan pusing dan hipotensi. (LoE 4) Ekskresinya lewat ginjal sehingga dosis harus disesuaikan apabila terdapat penurunan laju filtrasi glomerulus untuk menghindari akumulasi toksik. Asam traneksamat dikontraindikasikan pada kasus hematuria karena dapat menimbulkan uropati obstruktif, dan pemberiannya juga tidak direkomendasikan pada pasien hemofilia B yang mendapat PCC karena akan meningkatkan risiko terjadinya tromboemboli, namun apabila dibutuhkan pemberiannya harus diberi jarak minimal 12 jam (LoE 4). Kejadian tromboemboli lebih jarang terjadi pada pemberian asam traneksamat bersama dengan rekombinan FVIIa (rFVIIa) (LoE 4).

Rekomendasi Terapi Ajuvan

Asam traneksamat bermanfaat untuk mengontrol perdarahan dari kulit dan mukosa (*Level of Evidence 2*, REKOMENDASI B)

5. Terapi profilaksis

a. Latar belakang

World Federation of Hemophilia tahun 2012 merekomendasikan terapi profilaksis untuk mencegah perdarahan dan destruksi sendi, untuk mempertahankan fungsi muskuloskeletal yang normal (LoE 2). Bahkan bila kadar faktor pembekuan dalam plasma tidak bisa mencapai >1% setiap waktu, profilaksis tetap bermanfaat untuk mencegah kerusakan sendi. *World Federation of Hemophilia* mendefinisikan terapi profilaksis yang terfokus pada luaran pasien hemofilia, yaitu untuk mencegah perdarahan dan mempertahankan agar kualitas hidup pasien hemofilia sebanding dengan orang tanpa hemofilia. Pada pasien dengan perdarahan berulang, profilaksis jangka pendek selama 4-8 minggu dapat mengurangi risiko, bersamaan dengan fisioterapi intensif atau sinoviorthesis (LoE 3). Jenis profilaksis hemofilia dapat dilihat pada tabel 11.

Tabel 11. Jenis protokol profilaksis penggantian faktor pembekuan dan definisi (dikutip dari panduan WFH)

Protokol	Definisi
Profilaksis primer	Pemberian faktor kontinu* setiap minggu tanpa ada bukti penyakit sendi osteokondral, baik secara pemeriksaan fisis dan/atau pencitraan, dan dimulai sebelum adanya perdarahan sendi kedua/3 tahun.
Profilaksis sekunder	Pemberian kontinu dimulai setelah 2 atau lebih perdarahan sendi besar** dan sebelum dimulainya penyakit sendi yang didokumentasikan dengan pemeriksaan fisis dan radiologis
Profilaksis tersier	Pemberian kontinu dimulai setelah timbul penyakit sendi dari hasil pemeriksaan fisis dan radiografis
Profilaksis intermitten	Tata laksana diberikan untuk mencegah perdarahan < 45 minggu dalam setahun

Keterangan:

*kontinu didefinisikan sebagai pemberian profilaksis yang direncanakan selama 52 minggu/tahun, dan telah mendapat setidaknya 45 minggu (85%).

** sendi besar: pergelangan kaki, lutut, pinggul, siku dan bahu.

Studi *Musculoskeletal Function In Hemophilia* (MUSFIH) menilai efek jangka panjang terapi *on demand* terhadap luaran muskuloskeletal 255 penyandang hemofilia pada 10 pusat hemofilia di 9 negara berkembang selama 5 tahun (LoE 2b). Luaran yang dinilai adalah *Annual Joint Bleeding Rate* (AJBR), skor klinis WFH dan skor radiologis Pettersson serta skor FISH untuk aktivitas. Median usia pada penelitian ini adalah 10 tahun (rentang interkuartil 7-12). Hasilnya, total penggunaan konsentrat faktor pembekuan adalah 662 IU/kg/tahun, dengan median AJBR 10 (5-17). Semakin tinggi usia, median AJBR semakin meningkat yang ditandai dengan median AJBR 5 untuk usia 5 tahun, 9 untuk usia 10 tahun dan 11 untuk pasien yang berusia di atas 15 tahun. Pasien dengan nilai AJBR yang lebih tinggi membutuhkan faktor pembekuan yang lebih banyak ($p < 0,001$). Median perubahan skor WFH dan Pettersson dalam 5 tahun adalah meningkat 0,4/tahunnya, sedangkan skor FISH menurun 0,2/tahun yang memiliki korelasi buruk dengan dosis konsentrat faktor pembekuan. Skor WFH dan FISH lebih buruk secara signifikan pada pasien dengan AJBR > 3 /tahun ($p=0,001$). Perubahan skor Pettersson lebih tinggi secara signifikan pada pasien dengan AJBR >5 / tahun ($p=0,02$). Perubahan signifikan pada skor FISH baru dijumpai setelah berusia 10 tahun. Penelitian MUSFIH ini menunjukkan bahwa pemberian terapi *on demand* tidak dapat mengubah perjalanan penyakit perdarahan pada hemofilia, maupun deteriorasi muskuloskeletal, dan tidak direkomendasikan menjadi terapi jangka panjang. Profilaksis adalah satu-satunya cara untuk mempertahankan fungsi muskuloskeletal sejak dini pada pasien hemofilia (LoE 2b).

b. Profilaksis primer dan sekunder

Profilaksis primer telah terbukti mencegah kejadian artropati (LoE 1b), dan saat ini telah direkomendasikan oleh *World Federation of Hemophilia*, APHWG dan *National Hemophilia Foundation*. Profilaksis sekunder dapat diberikan pada rentang usia yang cukup besar, dengan luaran bervariasi bergantung pada jumlah kumulatif perdarahan sendi sebelumnya dan tahap

kerusakan sendi yang telah terjadi pada saat dimulainya terapi. Terdapat 3 jenis terapi profilaksis sekunder yaitu: *early secondary prophylaxis*, *delayed secondary prophylaxis*, dan *secondary prophylaxis in adults*. Jika dibandingkan dengan profilaksis primer, profilaksis sekunder memiliki angka keberhasilan yang lebih rendah dalam hal mencegah kerusakan sendi. Selain itu juga dikenal profilaksis intermiten/periodik yang juga termasuk dalam profilaksis sekunder. Pada profilaksis intermiten durasi pemberian faktor pembekuan <45 minggu dalam setahun, dan diberikan pada pasien dengan tujuan menghentikan siklus perdarahan. Suatu penelitian pada pasien dewasa membagi profilaksis intermiten ini menjadi jangka pendek (4-11 minggu/tahun), atau intermediate (12-44 minggu/tahun). Profilaksis intermitten terindikasi pada pasien yang memiliki target joint, pasca operasi, pasca perdarahan intrakranial, dan sinovitis kronis berat. Studi mengenai profilaksis primer, sekunder dan tersier menggunakan dosis standar dapat dilihat pada tabel 12.

Rekomendasi Terapi Profilaksis

World Federation of Hemophilia tahun 2012 merekomendasikan terapi profilaksis untuk mencegah perdarahan dan destruksi sendi, untuk mempertahankan fungsi muskuloskeletal yang normal. (*Level of evidence* 1b, REKOMENDASI A)

Tabel 12. Ringkasan penelitian profilaksis faktor pembekuan dosis standar pada pasien hemofilia

Peneliti /tahun /asal	Judul	Jumlah pasien dan usia	Jenis profilaksis	Durasi profilaksis & dosis	Jenis penelitian (LoE)	Hasil Penelitian
Aledort dkk, 1994, multise nter	<i>A longitudinal study of orthopaedic outcomes for severe factor-VIII-deficient haemophiliacs. The Orthopaedi</i>	471 pasien, rerata usia 13.5 ± 6.6 tahun	Tersier	Durasi 6 tahun Dosis profilaksis 2772 IU/kg/pasi en/tahun	LoE 2	Pada 66 pasien yang mendapat profilaksis >45 minggu/tahun, rerata perdarahan sendi/tahun 5,65 vs 16,5 pada pasien <i>on demand</i> . Rerata jumlah hari absen sekolah pada grup profilaksis yaitu

	<i>c Outcome Study Group</i>					1,43 vs 6,89 hari pada grup on demand.
Manco-Johnson dkk, 1994, Amerika Serikat	<i>Results of secondary prophylaxis in children with severe hemophilia</i>	13 pasien, rerata usia 6.9 (2-12.5) tahun	Sekunder	Durasi: 21 (6-51) bulan Dosis 20 – 30 IU/kg, 3x seminggu.	Uji prospektif (LoE 2b)	Rerata jumlah perdarahan sendi pada grup on demand 24 (5 -46) vs 1,8 (1 - 4) pada grup profilaksis.
Liesner dkk, 1996, Inggris	<i>The impact of prophylactic treatment on children with severe haemophilia.</i>	27 pasien, median usia 6.2 (1.3-15.9) tahun.	Sekunder & tersier	Durasi : 30 (7-76) bulan Rerata dosis 31.8 IU/kg (12.5-52.6U/kg), 3x seminggu.	Uji prospektif (LoE 2b)	Penurunan bermakna median perdarahan sendi dari 14,7 (3,7 - 35,4) pada saat terapi on demand menjadi 1,5 (0 - 12,5) saat profilaksis, juga hari absen sekolah, luaran muskuloskeletal dan kualitas hidup.
Van den Berg dkk, 2001, Belanda	<i>Long-term outcome of individualized prophylactic treatment of children with severe haemophilia</i>	70 pasien, rerata usia 4,1 tahun	Grup 1: pasien telah mengalami 5-10 perdarahan sendi (SP 6,1) Grup 2: dimulai setelah 2-5 perdarahan sendi (SP 2,3) Grup 3: pasien telah mengalami ½ perdarahan sendi (SP 1,1)	Durasi pemantauan 15,6 tahun (8-24,5 tahun) Grup 1 HA: Dosis 5-10 U/kg, 2-3x/minggu HB: 15-20 U/kg 1-2x/minggu Grup 2 HA: 10-20 U/kg, 2-3x/minggu HB: 20-30 U/kg, 2x/minggu Grup 3 HA: 20-40 U/kg, 2-3x/minggu	Prospektif	Perdarahan sendi tahunan pada kelompok on demand vs Grup 1 vs 2 vs 3 adalah 9 vs 5.3 vs 3.2 vs 2.6. Profilaksis yang dimulai dini, jangka panjang, dan disesuaikan dengan kebutuhan pasien dapat mencegah timbulnya atropati.

				HB: 30-40 U/kg, 2x/minggu		
Manco Johnso n dkk., 2007, Amerik a Serikat	<i>Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe haemophili a</i>	65 pasien, usia < 30 bulan	Profilaksis primer	Durasi ± 4 tahun (48- 58 bulan) Dosis 25 U/kgBB, 3x/minggu	Randomi zed <i>trial</i> (LoE 1b)	Proporsi pasien dengan sendi index normal saat usia 6 tahun adalah 93% pada kelompok profilaksis vs 55% pada kelompok <i>on demand</i> (p 0,002)
Liou WS dkk, 2011, Taiwan	<i>Secondary prophylaxis treatment versus on demand treatment for patients with severe haemophili a A: comparison s of cost and outcomes in Taiwan.</i>	50 pasien (13 profilaksis sekunder vs 37 on demand). Median usia 17 tahun (5.7- 50.0) pada grup profilaksis dan 38.3 tahun (18.4-63.7) pada grup <i>on demand</i> .	Sekunder	Durasi : 50 (25-53) bulan pada grup profilaksis dan 45 (21-59) bulan pada grup <i>on demand</i> . Dosis profilaksis 25-40 U/kgBB/h ari, 3x/minggu	Non RCT trial (LoE 2b)	Jumlah perdarahan sendi pertahun lebih rendah secara bermakna pada grup profilaksis dibandingkan <i>on demand</i> , yaitu 5,18 (0,94-17,33) vs 27,12 (3,47- 73,24) <0.001. Jumlah total episode perdarahan pertahun juga lebih rendah secara bermakna pada grup profilaksis dibandingkan <i>on demand</i> (7,76 vs 31,91; p<0.001).
Gringer i dkk., 2011, Amerik a Serikat	<i>A randomized clinical trial of prophylaxis in children with hemophilia A (the ESPRIT Study)</i>	45 pasien, usia 1-7 tahun, median 4 tahun	Primer	Durasi 10 tahun Dosis: 25 U/kgBB, 3x/minggu	Randomi zed trial (LoE 1b)	Pasien pada kelompok profilaksis memiliki kejadian hematrosis lebih sedikit (0,2) dibandingkan <i>on demand</i> (0,52); p 0,02.

Ingerslev dkk., 2014, Danish & Rusia	<i>Long-standing prophylactic therapy vs. episodic treatment in young people with severe haemophilia A: a comparison of age-matched Danish and Russian patients</i>	40 pasien (27 Rusia, 13 Denmark), median usia 5 tahun, dilakukan matching Rusia: kelompok <i>on demand</i> DanishL kelompok profilaksis	2 primer, 11 sekunder	Durasi profilaksis 16 tahun (Danish), dosis 24 U/kgBB, 3x/minggu	Studi krosesional (LoE 4)	Kelompok profilaksis memiliki angka perdarahan sendi $8,1 \pm 8,7$, sedangkan kelompok <i>on demand</i> $199,5 \pm 135$.
Tagliaferri dkk., 2015, Italia multisekter	<i>Benefits of prophylaxis versus on demand treatment in adolescents and adults with severe haemophilia A: the POTTER study</i>	58 pasien usia 12-55 tahun	<i>long-term late secondary prophylaxis</i>	Durasi 6 bulan, Dosis rFVIII 20-30 U/kg, 3x/minggu	<i>Prospective clinical trial</i>	Pasien kelompok profilaksis mengalami jumlah perdarahan yang lebih sedikit per tahun 1,97 dibandingkan 16,8 pada kelompok <i>on demand</i> (p=0,0043)
Mancoske dkk., 2017, Amerika Serikat	<i>Effect of late prophylaxis in hemophilia on joint status: a randomized trial</i>	Jumlah pasien 84, median usia 29 tahun (15-50 tahun)	Sekunder & tersier	Durasi profilaksis 3 tahun Dosis 25 U/kgBB/hari, 3x/minggu	RCT (LoE 1b)	Terdapat penurunan 94% kejadian perdarahan pada kelompok profilaksis.
Li dkk., 2017, Cina multisekter	<i>Long-term efficacy and safety of prophylaxis with rFVIII in Chinese pediatric patients with hemophilia A: a multicenter, retrospective</i>	183 pasien, rerata usia $7,1 \pm 4,23$ tahun	Tidak disebutkan (rerata usia 5,7 tahun sebelum dimulai profilaksis → kemungkinan profilaksis sekunder)	Durasi profilaksis 5,5 tahun Dosis bervariasi (dinyatakan dalam total dosis per minggu, minimal pemberian 2x/minggu)	Retrospektif observasional (LoE 2b)	Pasien dengan profilaksis memiliki angka perdarahan sendi per tahun yang lebih rendah secara signifikan (p < 0,001) dibandingkan baseline.

	e, noninterven tional, phase IV (ReCARE) study) <20 U/kgBB; 20-30 U/kgBB; 30-50 U/kgBB; >50 U/kgBB 2x/minggu		
Wu dkk, 2017, Cina	A prospective study of health- related quality of life of boys with severe haemophili a A in China: comparing on demand to prophylaxis treatment	23 pasien, rentang usia 4 - 15,9 tahun	Sekunder	Durasi 3 bulan Dosis 25 U/kg, 3x/minggu	Prospecti ve CT (LoE 2b)	Jumlah perdarahan pada kelompok on demand 352 per tahun, dibandingkan kelompok profilaksis 22/ tahun. (menurun 94% pada kelompok profilaksis ;p 0,0001).

c. Profilaksis dosis rendah (*low dose prophylaxis*)

Seperti telah disebutkan di atas bahwa profilaksis dosis rendah menggunakan dosis 10-30 IU/kg/minggu merupakan rekomendasi tata laksana hemofilia di negara berkembang. Bukti tentang efektivitas profilaksis dosis rendah telah banyak ditampilkan dari studi *single center* maupun *multicenter* di berbagai negara termasuk Cina, India, Thailand, dan Indonesia. Di Cina terdapat total 11 penelitian mengenai profilaksis dosis rendah. Sembilan diantaranya dilakukan pada hemofilia A dan B sedang sampai berat, dengan hasil penurunan angka perdarahan sendi sebanyak 75-80%, perbaikan pada kehadiran di sekolah dan perbaikan kemampuan aktivitas harian. Profilaksis dosis rendah ini juga dapat mengurangi biaya yang dikeluarkan untuk faktor pembekuan per tahunnya yaitu 1000IU/kg/tahun dibandingkan dosis standar 5000-6000 IU/kg/tahun. Meskipun profilaksis dapat menurunkan angka perdarahan sebesar 80%, sekelompok anak dengan hemofilia berat masih mengalami

perdarahan, dan pada kelompok tersebut dilakukan pemantauan jangka panjang dengan eskalasi dosis yang disesuaikan dengan masing-masing individu dengan hasil perbaikan pada dosis eskalasi.

Pada studi acak terkontrol oleh Verma dkk. di India, dilakukan randomisasi terhadap total 21 pasien hemofilia A berat usia 1-10 tahun. 11 pasien menerima profilaksis dosis rendah yaitu 10 IU/kg/2 kali seminggu, dan 10 pasien menerima tata laksana *on demand*. Rerata perdarahan sendi adalah 0,08 pada kelompok profilaksis dan 0,48 pada kelompok *on demand* (LoE 1b), dengan penurunan sebesar 80%. Chuansumrit dkk. di Thailand pada tahun 1995 menggunakan dosis 8-10 IU/kg/2 kali seminggu pada 6 pasien hemofilia A dengan kadar faktor 1-3,5%, usia 11-16 tahun. Hasilnya terdapat penurunan angka perdarahan serta jumlah hari perawatan yang lebih rendah dibandingkan tata laksana *on demand*.

Di Indonesia, Chozie dkk. (LoE 1b) telah melakukan uji acak terkontrol pada 50 pasien hemofilia berat. Dua puluh lima pasien mendapat profilaksis tersier dengan dosis rendah 10 IU/kg 2 kali seminggu dibandingkan dengan 25 pasien dengan terapi *on demand*. Pemberian profilaksis dilakukan selama 12 bulan. Luaran primer yang dinilai adalah jumlah perdarahan, sedangkan luaran sekunder yang dinilai diantaranya adalah skor HJHS dan HEAD-US di akhir penelitian. Terdapat penurunan episode perdarahan sendi pada kelompok dengan profilaksis dosis rendah dibandingkan kelompok *on demand* (3 vs. 9, $p < 0,001$) dan total perdarahan (8 vs. 25, $p < 0,001$), serta perbaikan fungsi sendi di akhir pengamatan yang dinilai dengan HJHS; sebaliknya kelompok *on demand* menunjukkan perburukan fungsi sendi (-1 pada kelompok profilaksis, namun penambahan 2 skor pada *on demand*; $p < 0,001$). Pemeriksaan HEAD-US tidak menunjukkan penurunan skor yang signifikan pada kelompok profilaksis dibandingkan *on demand* di bulan ke-6 (-1,08 vs 0,9; $p = 0,063$) maupun bulan ke-12 (1,84 vs 0,2; $p = 0,257$).

Sebuah penelitian kuasi eksperimental di Tunisia melakukan protokol pemberian profilaksis dosis rendah pada pasien

hemofilia A dan B. Pasien hemofilia A diberikan FVIII sebanyak 20 IU/kg/minggu atau 10-15 IU/kg/kali dua kali seminggu, pasien hemofilia B diberikan 25-35 IU/kg/minggu. Hasilnya terdapat penurunan kejadian perdarahan sebanyak 92,8% pada pasien setelah mendapatkan profilaksis dosis rendah. Selain itu juga dijumpai perbaikan HJHS, HaemoQoL, dan FISH (LoE 2b). Hal yang serupa juga dijumpai pada penelitian fase IV di Cina yang menilai angka perdarahan, angka perdarahan sendi, HJHS, dan kualitas hidup pasien hemofilia A sedang-berat yang menunjukkan perbaikan skor pasca pemberian profilaksis dosis rendah (LoE 2b). Ringkasan studi yang telah dikerjakan untuk profilaksis dosis rendah dapat dilihat pada tabel 13. Algoritme terapi profilaksis dosis rendah pada hemofilia A sedang-berat dan evaluasinya dapat dilihat pada gambar 6.

Tabel 13. Ringkasan studi profilaksis dosis rendah pada hemofilia A

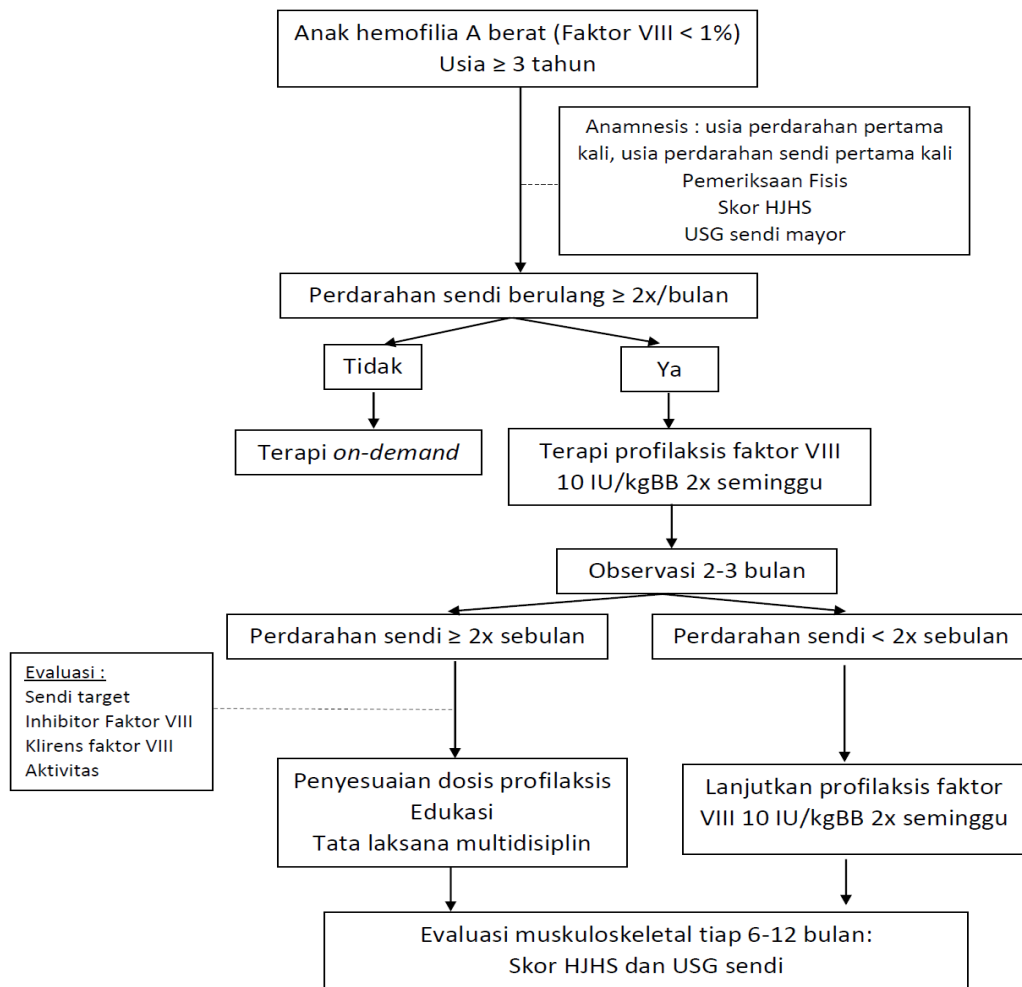
Peneliti /tahun /asal	Judul	Jumlah pasien dan usia	Jenis profilaksis	Durasi profilaksis & dosis	Jenis penelitian (LoE)	Hasil Penelitian
Chuansumrit dkk. 1995, Thailand	<i>Prophylactic treatment for hemophilia A patients: a pilot study</i>	6 pasien hemofilia A dengan FVIII 1-3,5%, usia 11-16 tahun, median usia 12 tahun	Sekunder/Tersier	Durasi 1 tahun, Dosis 8-10 U/kg, 2x/minggu	Seri kasus (4)	Kejadian perdarahan berkurang selama pemberian profilaksis, tidak ada perawatan di rumah sakit, angka absensi sekolah berkurang
Van den Berg dkk, 2001, Belanda	<i>Long-term outcome of individualized prophylactic treatment of children with severe haemophilia</i>	70 pasien, rerata usia 4,1 tahun	Grup 1: pasien telah mengalami perdarahan sendi (SP 6,1) Grup 2: dimulai setelah 2-5 perdarahan sendi (SP 2,3)	Durasi pemantauan 15,6 tahun (8-24,5 tahun) Grup 1 HA: Dosis 5-10 U/kg, 2-3x/minggu Grup 2 HB: 15-20 U/kg 1-2x/minggu	Prospektif	Perdarahan sendi tahunan pada kelompok <i>on demand</i> vs Grup 1 vs 2 vs 3 adalah 9 vs 5.3 vs 3.2 vs 2.6. Profilaksis yang dimulai dini, jangka panjang, dan disesuaikan dengan kebutuhan pasien dapat mencegah timbulnya atropati.

			Grup 3: pasien telah mengalami ½ perdarahan sendi (SP 1,1)	HA: 10-20 U/kg, 2-3x/minggu HBL 20-30 U/kg, 2x/minggu Grup 3 HA: 20-40 U/kg, 2-3x/minggu HB: 30-40 U/kg, 2x/minggu		
Wu dkk, 2011, Cina, <i>(pilot study</i>	<i>Low dose secondary prophylaxis reduces joint bleeding in severe and moderate haemophilic children: a pilot study in China.</i>	Jumlah pasien 34 anak, rerata usia 7,5 tahun (2,5-17,5). Hemofilia sedang - berat	Sekunder	Durasi profilaksis 12 minggu. Dosis 10 U/kgBB, 2x/minggu . (hemofilia A) atau 20 U/kgBB/hari, 1x/minggu (hemofilia B)	Kuasi eksperimen tal (LoE 2b)	Rerata perdarahan sendi pada terapi <i>on demand</i> yaitu 9,9 vs 1,7 pada profilaksis sekunder, menunjukkan penurunan sebesar 83%.
Tang L dkk, 2013, Cina	<i>Short-term low-dose secondary prophylaxis for severe/moderate haemophilia A children is beneficial to reduce bleed and improve daily activity, but there are obstacle in its execution: a multi-centre pilot study in China</i>	191 pasien dari 15 pusat hemofilia.	Sekunder	Durasi profilaksis 8,3 minggu. Dosis 10 U/kgBB/hari 2x/minggu . recombinant FVIII (rFVIII-FS, Kogenate FS®)	Quasi Eksperimen tal (<i>before vs after</i>) LoE 2b	Jumlah pasien yang dapat dianalisis yaitu 66 (34.6%) anak, rerata usia 8,6 (2,5 - 17,5) tahun. Rerata jumlah perdarahan sendi berkurang 78,8% dan perdarahan berat berkurang 68,9%.
Verma dkk., 2016, India	<i>A randomized study of very low-dose factor</i>	21 pasien, usia 1-10 tahun	Primer	Durasi 11,5 bulan Dosis 10 u/kgBB, 2x/minggu	Uji acak (LoE 1b)	Kejadian perdarahan sendi adalah 11 pada kelompok profilaksis vs 57

	<i>VIII prophylaxis in severe haemophilia A - A success story from a resource limited country</i>					pada <i>on demand</i> . Rerata kejadian hemarthrosis 0,08 vs 0,48 (p<0,05)
Yao dkk., 2017, multisekter	<i>The Efficacy of Recombinant FVIII Low-Dose Prophylaxis in Chinese Pediatric Patients With Severe Hemophilia A: A Retrospective Analysis From the ReCARE Study</i>	57 pasien, median usia 8,2 (0,4-17,3 tahun)	Dosis rendah, primer (n=3), sekunder (n=21), tersier (n=33)	Durasi > 12 minggu, Dosis rendah (10-30 IU/kg/minggu) rFVIII dibagi menjadi grup primer, sekunder, dan tersier	Kohort observasional (2b)	Profilaksis dosis rendah mengurangi jumlah perdarahan signifikan pada 3 kelompok dibandingkan dengan <i>baseline</i> (P < .001). Penurunan median nilai ABR adalah -4 (-8 sampai -3,1); -4 (-24 sampai 8); -13,9 (-110,6 sampai 20,6) untuk 3 kelompok. Penurunan median AJBR pada kelompok sekunder dan tersier adalah -2,3 (-6,3 sampai 8,4) dan -14,9 (-61,5 sampai 19,1) namun hasilnya tidak berbeda bermakna (P 0,061). Semakin lama durasi profilaksis semakin baik dalam mencegah perdarahan sendi (p 0,024)
Gouider dkk., 2017, Tunisia	<i>Low dose prophylaxis in Tunisian children with haemophilia A</i>	45 pasien, usia inisiasi 5,3 tahun (0,64 - 11,44 tahun) Median usia pasien 9 tahun	Primer & sekunder	Durasi 5 tahun, Dosis median per minggu 30 U/kg, 1-3x/minggu	Quasi eksperimen tal (LoE 2b)	Perdarahan per tahun sebelum profilaksis 7 vs setelah profilaksis 0,5

				HA: 20 -30 IU/kg 2x/minggu HB: 25-35 IU/kg 1x/minggu		
Chozie dkk., 2019, Indonesia	<i>Comparison of the efficacy and safety of 12-month low-dose factor VIII tertiary prophylaxis vs on demand treatment in severe haemophilia A children. Haemophilia a. 2019</i>	50 pasien, usia 4-18 tahun	Tersier	Durasi 12 bulan, Dosis 10 U/kg, 2x/minggu	Uji acak (LoE 1b)	Jumlah perdarahan total dan sendi pada kelompok profilaksis 8 dan 3 vs kelompok on demand 9 dan 3 (p <0,001)

Keterangan HA: Hemofilia A; HB: Hemofilia B



Gambar 6. Algoritma terapi profilaksis dosis rendah pada hemofilia A sedang-berat dan evaluasinya

Profilaksis pada hemofilia B

Penelitian mengenai profilaksis pada pasien hemofilia B lebih jarang dijumpai daripada hemofilia A. Tiga uji klinis prospektif (LoE 2b) menggunakan total dosis bervariasi antara 15-40 IU/kg FIX/minggu, dengan interval pemberian antara 1-2 kali per minggu. Luaran yang dinilai adalah angka perdarahan per tahun (*Annual Bleeding Rate/ABR*), skor HJHS, FISH, angka hospitalisasi dan absensi sekolah. Keempat penelitian tersebut menunjukkan perbaikan pada variabel-variabel yang disebutkan di atas dibandingkan pemberian FIX secara *on demand*. Ringkasan studi dan hasil penelitian profilaksis dosis rendah pada hemofilia B dapat dilihat pada tabel 14. Perbandingan penggunaan faktor pembekuan dengan waktu paruh standar (*Standard Half Life-FIX/ SHL-FIX*) dibandingkan dengan waktu

paruh panjang (*Extended Half Life-FIX/ EHL-FIX*) menunjukkan efektivitas yang setara dan berkurangnya frekuensi pemberian sebanyak 52% pada EHL-FIX.

Rekomendasi Terapi Profilaksis Dosis Rendah

Pemberian profilaksis FVIII dosis rendah 10 IU/kg, 2 kali per minggu merupakan rekomendasi tata laksana hemofilia A di negara berkembang (<i>Level of evidence 1b, REKOMENDASI A</i>).
Pemberian profilaksis FIX dosis rendah 10-15 IU/kg, 2 kali per minggu merupakan rekomendasi tata laksana hemofilia B di negara berkembang (<i>Level of evidence 4, REKOMENDASI C</i>).

Tabel 14. Penelitian profilaksis dosis rendah pada hemofilia B

Peneliti/tahun/asal	Judul	Jumlah pasien dan usia	Jenis profilaksis	Durasi profilaksis & dosis	Jenis penelitian (LoE)	Hasil Penelitian
Morfini dkk. 1976, Italia	<i>Evaluation of prophylactic replacement therapy in haemophilia B.</i>	10 subjek hemofilia B; usia 5-45 tahun Luaran: perdarahan spontan	Sekunder/Tersier	Durasi 1 tahun, Dosis 7,5 U/kg, 2x/minggu; 15 U/kg 1x/minggu Dibandingkan dengan <i>on demand</i>	Uji klinis prospektif (2b)	Kedua grup profilaksis menurunkan kejadian perdarahan secara signifikan jika dibandingkan dengan <i>on demand</i> (p< 0,005) Pemberian 2x/minggu lebih baik daripada 1x/minggu (p<0,01)
Wu R, dkk, 2011, Cina	<i>Low dose secondary prophylaxis reduces joint bleeding in severe and moderate haemophilic children: a pilot study in China</i>	34 pasien, median usia 7,8 tahun dengan hemofilia sedang-berat (+) gangguan sendi	Tersier	Durasi pemantauan 12 minggu (<i>on demand</i>) kemudian 12 minggu profilaksis dosis rendah HA: 10 U/kg,	Uji klinis Prospektif (2b)	Perdarahan sendi tahunan berkurang dari total 337 (rentang individual 3-14, rerata 9,9) selama observasi <i>on demand</i> ke 57 (rentang 0-6, rerata 1,7) Penurunan secara umum 83% Fungsi sendi perbaikan pada

				2x/minggu HB: 20 IU/kg, 1x/minggu		66,7% sendi yang terkena, dan 23,2% kondisinya baik – sedang Partisipasi saat olahraga, kehadiran di sekolah, dan aktivitas fisik harian mengalami perbaikan.
Sidharta n dkk., 2016, India	<i>Low Dose Secondary/Tertiary Prophylaxis Is Feasible and Effective in Resource Limited Setting in South India for Children with Hemophilia</i>	11 pasien Pengamatan 12 bulan (6 bulan retrospektif untuk terapi on demand dan 6 bulan prospektif untuk profilaksis)	Sekunder/tersier	Dosis FVIII: 20-40 U/kg, dibagi 2x/minggu Dosis FIX: 25-40 U/kg, 1x/minggu	Quasi Eksperimental (before vs after) LoE 2b	Penurunan angka perdarahan on demand vs profilaksis (14,9 vs. 0,91; p 0,005) Penurunan angka hospitalisasi (12,45 vs 2,36 hari; p 0,005) Absensi sekolah (78,55 vs 1,27 hari); p 0,01) FISH dan HJHS mengalami perbaikan selama profilaksis Tidak dijumpai inhibitor selama studi berlangsung
Rampotas dkk., 2020, Inggris	<i>A single centre retrospective study of low dose prophylaxis with extended half-life factor IX for severe haemophilia B</i>	13 pasien yang sebelumnya diberikan standard half-life factor IX (SHL-FIX) → diganti ke Alprolix® 7 pasien diganti ke Idelvion® Pengamatan	Sekunder/Tersier	Dosis Alprolix® (dosis rerata 31.5 U/kg) setiap 7 hari Dosis Idelvion® (dosis rerata 20.2 U/kg) setiap 7 hari	Kohort retrospektif (LoE 2b)	Median angka perdarahan per tahun SHL-FIX 3, IQR 1-5 vs EHL-FIX 3, IQR 1-5,25. Median skor kualitas hidup SHL FIX 0,76; IQR 0,63-0,84 vs EHL-FIX 0,79; IQR 0,58-0,88.

		dilakukan selama 12 bulan (SHL-IX) dan 12 bulan setelah diganti ke EHL-IX		Dosis SHL-IX diberikan setiap 3 hari		
--	--	---	--	--------------------------------------	--	--

Kapan mulai pemberian profilaksis ?

Masih menjadi perdebatan apakah semua penyandang hemofilia sebaiknya tetap mendapat profilaksis sampai usia dewasa muda. Data menunjukkan bahwa sebagian penyandang hemofilia berusia dewasa muda dapat beraktivitas dengan baik tanpa profilaksis, namun masih dibutuhkan penelitian lebih lanjut sebelum rekomendasi dapat dibuat. Penelitian Li dkk. di Cina yang bersifat multisenter terhadap pasien hemofilia A berat, membandingkan efektivitas profilaksis primer, sekunder, dan tersier menggunakan rekombinan FVIII dosis rendah (LoE 2b). Median *Annual Bleeding Rate* (ABR) menurun pada semua grup, dengan penurunan signifikan antara grup profilaksis sekunder dan tersier (primer -4, sekunder -4, tersier -13,9). Hal yang sama juga terjadi pada luaran *Annual Joint Bleeding Rate* (AJBR) yang menunjukkan penurunan pada grup profilaksis sekunder (-2,3) dan tersier (-14,9).

Profilaksis sebaiknya dimulai sedini mungkin dan apabila diberikan dalam jangka waktu yang lama berhubungan dengan pencegahan perdarahan sendi yang lebih baik. Suatu penelitian kohort prospektif besar menemukan bahwa efektivitas profilaksis dalam menurunkan jumlah perdarahan secara konsisten berada di atas 90% selama tahun pertama sampai ketiga pengamatan (LoE 2b). Pada pasien anak dengan hemofilia A atau B derajat berat, *World Federation of Hemophilia* merekomendasikan inisiasi profilaksis secara dini sebelum adanya penyakit sendi, atau idealnya sebelum usia 3 tahun, untuk mencegah perdarahan spontan dan *breakthrough bleeding* termasuk hemarthrosis yang dapat menyebabkan kerusakan sendi. Selain ketersediaan faktor

pembekuan, juga penting pemahaman keluarga mengapa profilaksis diperlukan, disamping sulitnya memberikan suntikan intravena pada bayi/anak kecil secara rutin serta risiko infeksi dan trombosis akibat penggunaan kateter implan vena sentral.

Cost-effectiveness analysis mengenai perbandingan *late prophylaxis* dibandingkan *on demand* untuk tata laksana hemofilia A berat di Italia menunjukkan bahwa pemberian profilaksis merupakan pendekatan tata laksana yang *cost-effective* karena dapat menurunkan angka *Incremental Cost-Effectiveness Ratios* (ICERs) di bawah nilai yang dianggap dapat diterima di negara tersebut (LoE 1c). Penelitian serupa di Inggris dan Swedia juga menunjukkan bahwa biaya terapi profilaksis masih sesuai dengan nilai yang dapat ditanggung oleh layanan kesehatan nasional. Data dari Meksiko menunjukkan tata laksana profilaksis dapat menurunkan jumlah perdarahan 50/ tahun dibandingkan *on demand*, dan biaya yang dikeluarkan adalah sebesar 68 ribu Peso setiap pengurangan 1 kejadian perdarahan (LoE 1c).

d. Profilaksis pada pasien dewasa

Meskipun profilaksis primer dan sekunder telah terbukti memberikan luaran baik pada pasien dengan hemofilia berat, namun bukti profilaksis pada pasien hemofilia dewasa masih terbatas. Perlu diperhatikan bahwa terdapat 2 kelompok pasien dewasa yang memiliki kondisi berbeda dan memerlukan pendekatan berbeda. Kelompok pertama adalah pasien yang telah memulai profilaksis primer atau sekunder sejak awal kehidupan dan memiliki kondisi sendi yang baik saat dewasa. Beberapa studi skala kecil menunjukkan bahwa kelompok pasien tersebut memiliki manfaat apabila diberikan profilaksis jangka panjang. Studi-studi tersebut melaporkan hasil pemantauan selama 12-30 tahun, dan hasilnya terdapat kondisi sendi yang baik atau artropati ringan pada usia 3-40 tahun. Kelompok kedua adalah pasien hemofilia dewasa yang telah mengalami artropati lanjut dan menerima profilaksis tersier. Studi uji prospektif acak yang bertujuan untuk mengevaluasi efek profilaksis sekunder menggunakan rFVIII pada pasien hemofilia A berat dewasa dan/atau remaja dibandingkan *episodic/on demand* (SPINART

study) menemukan bahwa terdapat median perdarahan sebanyak 54,5 per tahun pada kelompok *on demand* dibandingkan 0 pada kelompok profilaksis (LoE 1b). Suatu *survey* di negara Eropa memeriksa kegunaan profilaksis pada pasien usia 20-35 tahun dengan hemofilia berat dan menemukan bahwa jangka waktu profilaksis dan munculnya perdarahan mayor berbanding terbalik. Pasien dari Swedia yang paling lama berada dalam terapi profilaksis memiliki kondisi sendi terbaik dan kualitas hidup yang paling baik.

6. *Home treatment* pada hemofilia

Home treatment penting dalam tata laksana hemofilia karena meningkatkan akses langsung ke faktor pembekuan sehingga tata laksana awal optimal. Hasilnya adalah berkurangnya nyeri, disfungsi dan disabilitas jangka panjang, serta menurunnya angka perawatan karena komplikasi (LoE 3). Selain itu *home treatment* dapat memberikan kebebasan pasien untuk bepergian, berpartisipasi dalam aktivitas fisik, dan meningkatkan jumlah kehadiran.

Home treatment harus dilakukan di bawah supervisi tim pelayanan hemofilia terpadu, dan dikerjakan setelah dilakukan pelatihan dan edukasi yang adekuat (LoE 3). Edukasi yang dikerjakan meliputi pengetahuan umum tentang hemofilia; deteksi awal perdarahan dan komplikasi umum; *first aid*; perhitungan dosis; penyiapan, penyimpanan dan pemberian konsentrat faktor pembekuan; teknik aseptis; prosedur pungsi vena; pencatatan; penyimpanan dan pembuangan jarum/benda tajam; dan pembersihan cipratan darah.

Rekam data harus dikerjakan oleh orangtua dan pasien mengenai tanggal, lokasi perdarahan, dosis dan nomor produk yang digunakan serta efek samping. Teknik infus dan rekam data perdarahan harus dievaluasi setiap kunjungan. *Home treatment* dapat dimulai pada anak-anak usia muda yang memiliki akses vena adekuat dan anggota keluarga yang telah mendapatkan pelatihan adekuat. Pada anak yang lebih besar atau remaja, dapat diajarkan *self-infusion* dengan bantuan keluarga. Akses vena yang tertanam (Port-A-Cath) dapat mempermudah pelaksanaan injeksi dan bermanfaat pada pasien berusia muda yang memerlukan profilaksis. (LoE 2) Namun demikian, risiko pembedahan, infeksi lokal dan thrombosis perlu

dipertimbangkan dalam memutuskan inisiasi profilaksis lebih awal.
(LoE 2)

Rekomendasi *Home Treatment*

Tata laksana episode perdarahan ringan – sedang dapat dilakukan di rumah. Untuk perdarahan sendi dan otot, pertolongan pertama yang dapat dilakukan sebelum memberikan faktor pembekuan adalah RICE (*Level of evidence 3*, REKOMENDASI C)

Home treatment memberikan akses langsung terhadap faktor pembekuan sehingga tata laksana awal lebih optimal dan dapat menurunkan nyeri, disfungsi dan disabilitas jangka panjang serta menurunkan angka admisi rumah sakit untuk komplikasi. (*Level of evidence 3*, REKOMENDASI C)

7. Tata laksana perdarahan spesifik

a. Perdarahan yang mengancam nyawa

Perdarahan pada hemofilia yang dianggap mengancam nyawa adalah perdarahan susunan saraf pusat, perdarahan di area tenggorok dan leher, perdarahan oftalmik, dan perdarahan pada saluran cerna.

1) Perdarahan susunan saraf pusat

- a) Nyeri kepala pada kasus cedera kepala pasca trauma harus ditata laksana sebagai perdarahan intrakranial. Dapat dijumpai juga tanda-tanda peningkatan tekanan intrakranial lain seperti muntah, penurunan kesadaran dan kejang. Nyeri mendadak di punggung juga dihubungkan dengan perdarahan di sekitar medulla spinalis. Jangan tunda sampai timbul gejala lain untuk melakukan pemeriksaan laboratorium maupun radiologis;
- b) Berikan faktor pembekuan segera tanpa menunggu hasil pemeriksaan radiologi/laboratorium (LoE 4). (lihat tabel 10);
- c) Setelah pasien membaik, perlu pemberian profilaksis sekunder intermitten (3-6 bulan), terutama jika kemungkinan terjadi *rebleeding* (misal koinfeksi HIV). (LoE 3); dan
- d) Pasien harus segera dievaluasi dan dirawat.

Pemeriksaan CT scan atau MRI harus dikerjakan, serta konsultasi neurologis segera (LoE 4).

- 2) Perdarahan area tenggorok dan leher
 - a) Perdarahan ini bersifat mengancam nyawa karena dapat menimbulkan obstruksi jalan napas;
 - b) Segera naikkan kadar faktor saat ada trauma signifikan atau gejala muncul. Pertahankan kadar faktor sampai gejala menghilang (LoE 4). (lihat tabel 10);
 - c) Lakukan evaluasi oleh dokter spesialis dan rawat inap; dan
 - d) Pada tonsillitis berat dapat dipertimbangkan pencegahan perdarahan dengan pemberian faktor pembekuan, di luar tata laksana kultur bakteriologis dan pemberian antibiotik yang sesuai.
 - 3) Perdarahan gastrointestinal akut
 - a) Perdarahan abdominal akut dapat bermanifestasi berupa hematemesis, hematoskezia, atau melena. Penyebab harus segera ditata laksana;
 - b) Kadar faktor pembekuan harus segera dinaikkan sampai perdarahan berhenti dan etiologi ditemukan (LoE 4); dan
 - c) EACA atau asam traneksamat dapat digunakan sebagai terapi ajuvan pada pasien dengan defisiensi FVIII dan FIX yang tidak menerima konsentrat kompleks protrombin.
 - 4) Perdarahan oftalmik
 - a) Perdarahan ini jarang terjadi kecuali terjadi trauma atau infeksi; dan
 - b) Berikan dosis faktor pembekuan yang sesuai (lihat tabel 10) dan dipertahankan sesuai indikasi (LoE 4).
- b. Perdarahan sendi (hemartrosis)
- 1) Perdarahan sendi didefinisikan sebagai episode perdarahan yang memiliki karakteristik hilangnya/berkurangnya ROM dibandingkan *baseline* yang berhubungan dengan kombinasi gejala di antaranya: nyeri, sensasi tidak biasa di sendi, bengkak, dan teraba hangat pada kulit di sekitar sendi;

- 2) Onset perdarahan biasanya dideskripsikan pasien sebagai sensasi *tingling* dan kencang pada sendi, yang mendahului gejala klinis lainnya (“aura”);
- 3) Gejala awal perdarahan sendi adalah peningkatan suhu di sekitar area dan rasa tidak nyaman saat digerakkan, terutama pada akhir batas gerak. Gejala nyeri saat istirahat, pembengkakan sendi, tenderness dan hilangnya ROM akan muncul kemudian;
- 4) *Rebleeding* adalah perdarahan atau perburukan kondisi baik dalam terapi maupun dalam 72 jam pasca menghentikan terapi;
- 5) Sendi target adalah sendi yang telah mengalami perdarahan spontan setidaknya 3 kali dalam 6 bulan berturut-turut;
- 6) Posisi fleksi biasanya adalah posisi yang paling nyaman setelah timbul perdarahan, dan dapat timbul spasme otot sekunder akibat pasien menghindari gerak sendi;
- 7) Tujuan tata laksana hemartrosis akut adalah menghentikan perdarahan sesegera mungkin, sehingga terapi diberikan segera setelah “aura” muncul tanpa menunggu gejala nyeri dan bengkak yang jelas;
- 8) Berikan dosis faktor pembekuan yang sesuai (lihat tabel 10) (LoE 2);
- 9) Instruksikan pasien untuk menghindari “*weight bearing*”, lakukan kompresi dan elevasi sendi yang terkena (LoE 3). Dapat dilakukan imobilisasi menggunakan bidai hingga nyeri menghilang. Kompres dingin dapat diaplikasikan selama 15-20 menit setiap 4-6 jam untuk mengurangi nyeri. Hindari kontak langsung es dengan kulit (prinsip RICE);
- 10) Jika perdarahan belum berhenti, diperlukan infus faktor pembekuan kedua. Pada hemofilia A dapat diberikan ½ dosis loading/dosis awal dalam 12 jam, dan pada hemofilia B dalam 24 jam (LoE 3);
- 11) Rehabilitasi merupakan bagian aktif dari tata kelola episode perdarahan sendi akut (LoE 2). Segera setelah nyeri dan bengkak berkurang maka pasien harus mulai mengubah posisi nyaman sendi (fleksi) ke posisi fungsional hingga mencapai ekstensi penuh secara kontraksi aktif. Gerakan

pasif dapat membantu jika dirasakan terdapat tahanan otot. Tujuan rehabilitasi adalah meminimalkan risiko atrofi otot dan mencegah hilangnya kemampuan gerak sendi secara kronik. Aktivitas dan latihan proprioseptif harus terus dikerjakan sampai ROM sendi dan fungsi kembali seperti sebelum perdarahan, dan tanda sinovitis telah menghilang;

- 12) Artrosentesis (aspirasi darah dari sendi) dipertimbangkan pada kondisi berikut: perdarahan sendi yang menampilkan klinis *tense*, nyeri dan tidak perbaikan dalam 24 jam setelah terapi konservatif, nyeri yang tak kunjung hilang, adanya gangguan neurovaskular pada anggota gerak yang terkena, peningkatan suhu lokal dan sistemik atau jika dijumpai tanda-tanda infeksi (arthritis septik). (LoE 3) Jika dibutuhkan artrosentesis, pasien perlu dikonsultasikan ke ahli ortopedi dan tidak boleh dikerjakan apabila faktor pembekuan tidak tersedia. Apabila terdapat inhibitor maka agen hemostatik lain yang sesuai harus tersedia untuk prosedur (LoE 3); dan
- 13) Penatalaksanaan morbiditas muskuloskeletal merupakan salah satu prioritas yang ditekankan oleh prinsip tata laksana hemofilia di regio Asia-Pasifik, karena ketersediaan faktor yang masih belum memadai meningkatkan peningkatan insiden kejadian muskuloskeletal pada pasien hemofilia. Luaran minimal yang menjadi target tata laksana adalah *Annual Bleed* dan *Annual Joint Bleed Rates (AJBR)* dan penilaian tahunan HJHS. Pemeriksaan fungsi dan radiologi menggunakan FISH, HAL, Pediatric HAL, Rontgen, dan ultrasonografi muskuloskeletal merupakan luaran opsional.

c. Perdarahan otot

- 1) Perdarahan otot dapat timbul di mana saja, biasanya akibat trauma langsung atau regangan mendadak. Perdarahan otot didefinisikan sebagai episode perdarahan yang ditentukan secara klinis dan/atau pencitraan, biasanya berhubungan dengan nyeri dan/atau bengkak serta gangguan fungsi;
- 2) Identifikasi awal dan tata kelola adekuat akan mencegah kontraktur permanen, *rebleeding* dan terbentuknya pseudotumor;

- 3) Beberapa lokasi otot yang berhubungan dengan gangguan neuromuskular (fleksor dalam anggota gerak) contohnya: otot iliopsoas (risiko gangguan persarafan femorokutaneus, krural dan femoral), bagian superior-posterior dan kompartemen posterior dalam tungkai bawah (risiko gangguan persarafan posterior tibia dan perneal dalam), grup fleksor lengan atas (risiko kontraktur iskemik Volkmann's), memerlukan tata laksana segera. Perdarahan juga dapat terjadi di lokasi yang lebih superfisial contohnya otot biseps brachii, *hamstring*, gastrocnemius, kuadrisep dan otot gluteus;
- 4) Gejala yang dapat timbul adalah nyeri otot, posisi anggota gerak dalam posisi nyaman, nyeri berat apabila otot diregangkan, nyeri saat otot berkontraksi, ketegangan dan pembengkakan otot saat dipalpasi dan bengkak;
- 5) Berikan dosis faktor pembekuan yang sesuai (lihat tabel 10), apabila terdapat gangguan neurovascular maka kadar dipertahankan selama lebih dari 5-7 hari. LoE 3);
- 6) Lakukan prinsip RICE (lihat gambar 5);
- 7) Ulangi pemberian infus faktor pembekuan dalam 2-3 hari atau lebih jika perdarahan timbul pada lokasi kritis yang menyebabkan sindrom kompartemen (LoE 4). Pemantauan gejala neuromuskular harus dilakukan dengan seksama dan dalam kondisi tersebut fasciotomi dapat dipertimbangkan (LoE 4);
- 8) Fisioterapi dimulai sesegera mungkin setelah nyeri berkurang dan ditingkatkan untuk mengembalikan seluruh fungsi otot, kekuatan, dan panjang otot. (LoE 4) Selama fisioterapi, perlu disiapkan cadangan faktor pembekuan, pemasangan gips/cast serial dan pembidaian, serta penggunaan penyangga suportif (*supportive braces*) apabila telah didapatkan kerusakan saraf. Nyeri yang semakin berat saat fisioterapi dapat merupakan rebleeding dan harus dilakukan evaluasi; dan
- 9) Salah satu perdarahan otot yang perlu diwaspadai adalah perdarahan otot iliopsoas. Gejalanya berupa nyeri di perut bawah, selangkangan, dan/atau punggung belakang, dan

nyeri saat melakukan ekstensi. Dapat dijumpai paresthesia di sisi medial paha atau gejala lain kompresi saraf femoral seperti hilangnya reflex patella, kelemahan kuadrisep. Gejala tersebut dapat menyerupai gejala apendisitis akut termasuk tanda Blumberg positif. Pasien harus dirawat untuk observasi dan mengontrol nyeri. Hindari berjalan menggunakan penyangga karena dapat menimbulkan kontraksi otot. Pasien harus menjalani *bed rest* ketat (LoE 4). Pemeriksaan penunjang untuk mengkonfirmasi diagnosis dan memonitor pemulihan dapat berupa pencitraan seperti USG, CT scan atau MRI (LoE 4). Aktivitas dibatasi sampai nyeri menghilang, dan kemampuan ekstensi pinggul membaik sampai maksimal. Sebelum pasien kembali beraktivitas, direkomendasikan fisioterapi dilakukan sampai ekstensi pinggul maksimal. Jika defisit neuromuskular menetap maka dibutuhkan penyangga ortotik.

d. Perdarahan abdominal akut

- 1) Perdarahan abdomen akut (termasuk retroperitoneal) dapat bermanifestasi nyeri perut dan distensi sehingga dapat terjadi kesalahan diagnosis akibat kondisi infeksi atau bedah, atau ileus paralitik. Pemeriksaan pencitraan mungkin diperlukan; dan
- 2) Kadar faktor pembekuan harus segera dinaikkan sampai perdarahan berhenti dan etiologi ditemukan (LoE 4).

e. Perdarahan ginjal

- 1) Hematuria tanpa nyeri ditata laksana dengan *bed rest* dan hidrasi adekuat (3 liter/m² luas permukaan tubuh) selama 48 jam;
- 2) Kadar faktor pembekuan dinaikkan sesuai tabel 10, apabila terdapat nyeri dan hematuria masif persisten perlu evaluasi adanya pembekuan dan obstruksi saluran kemih (LoE 4). Evaluasi perlu dilakukan oleh urolog untuk mencari penyebab lokal hematuria (makroskopis dan mikroskopis) persisten atau jika terdapat episode berulang; dan
- 3) Jangan gunakan agen antifibrinolitik (LoE 4).

f. Perdarahan area mulut

- 1) Konsultasi awal dengan dokter gigi atau ahli bedah mulut penting untuk menentukan sumber perdarahan. Yang tersering adalah perdarahan pasca ekstraksi gigi, perdarahan gusi akibat kebersihan rongga mulut yang buruk, trauma;
- 2) Tata laksana lokal untuk menghentikan perdarahan dapat dikerjakan dengan melakukan penekanan langsung menggunakan kassa lembab, selama minimal 15 menit, penjahitan luka terbuka, pemakaian agen hemostatik lokal, antibiotik apabila terdapat perdarahan gusi akibat kebersihan rongga mulut yang buruk, penggunaan EACA atau asam traneksamat sebagai obat kumur (LoE 4);
- 3) *Non-Steroid Anti Inflammatory Drugs* (NSAID) dan aspirin harus dihindari. Untuk mengatasi nyeri setelah ekstraksi, dapat menggunakan paracetamol/acetaminophen setiap 6 jam untuk 2-3 hari;
- 4) Hindari penggunaan antifibrinolitik pada pasien defisiensi FIX yang sedang menerima dosis besar konsentrat kompleks prothrombin atau pada pasien dengan inhibitor yang menerima APCC (LoE 4); dan
- 5) Edukasi pasien untuk tidak menelan darah, hindari penggunaan obat kumur sampai sehari pasca perdarahan berhenti, mengkonsumsi makanan dengan konsistensi lunak.
- 6) Evaluasi anemia apabila terindikasi.

g. Epistaksis

- 1) Posisikan kepala pasien menunduk dan hindari menelan darah. Pasien dapat diminta untuk menghembuskan perlahan apabila terdapat gumpalan darah. Penekanan menggunakan kassa yang direndam di air es dapat diaplikasikan ke sisi anterior hidung selama 10-20 menit;
- 2) Jarang dibutuhkan pemberian faktor pembekuan kecuali perdarahan massif atau rekuren;
- 3) Antihistamin dan dekongestan bermanfaat apabila perdarahan disebabkan oleh alergi, infeksi saluran napas atas, atau perubahan musim;

- 4) EACA atau asam traneksamat lokal (diberikan menggunakan kassa) dapat bermanfaat;
 - 5) Konsultasi dengan dokter spesialis THT-KL diperlukan apabila perdarahan persisten atau rekuren. Tampon anterior atau posterior mungkin diperlukan untuk mengontrol perdarahan; dan
 - 6) Epistaksis dapat dicegah dengan meningkatkan kelembaban lingkungan, pemakaian gel (*petroleum* atau gel salin) pada mukosa hidung, atau dengan semprot hidung.
- h. Perdarahan jaringan lunak (hematoma)
- 1) Gejala yang timbul bergantung pada lokasi perdarahan. Pemberian faktor pembekuan tidak selalu diperlukan. Prinsip RICE dapat diterapkan dan terbukti bermanfaat; dan
 - 2) Evaluasi derajat perdarahan dan kemungkinan adanya perdarahan yang bersifat mengancam nyawa atau perdarahan pada organ vital lain. Perdarahan pada kompartemen terbuka seperti rongga retroperitoneal, skrotum, bokong atau paha dapat berakibat kehilangan darah dalam jumlah besar, apabila kondisi ini dijumpai berikan faktor pembekuan segera.
- i. Laserasi dan abrasi
- 1) Laserasi superfisial di tata laksana dengan membersihkan luka dan melakukan penekanan dan menutup luka;
 - 2) Untuk laserasi dalam, kadar faktor pembekuan perlu dinaikkan (lihat tabel 10) dan dilakukan penjahitan (LoE 4); dan
 - 3) Pencabutan jahitan dapat dilakukan dengan “payung” konsentrat faktor pembekuan.
8. Tata laksana hemofilia pada kondisi khusus
- a. Sirkumsisi
- 1) Sebelum dilakukan sirkumsisi dilakukan pemeriksaan inhibitor faktor VIII dan pemeriksaan darah tepi lengkap;
 - 2) Anestesi umum (khusus untuk pasien anak) atau local;
 - 3) Pemberian faktor pembekuan sebelum dan sesudah tindakan sampai luka mengering (rata-rata 7 hari); dan
 - 4) Dilakukan di RS dengan fasilitas lengkap dan dokter spesialis hematologi.

b. Kelahiran Bayi yang Dicurigai Hemofilia

- 1) Pada wanita pembawa sifat hemofilia (*obligate* atau *possible carrier*), kadar F VIII harus diperiksa sebelum persalinan untuk berjaga-jaga bila dibutuhkan operasi *caesar*. Bila kadar F VIII <50 UI/dl, perlu diberikan F VIII sebelum tindakan invasif atau operasi;
- 2) Proses persalinan bayi yang dicurigai hemofilia harus diupayakan atraumatik baik pervaginam maupun operasi *caesar*; dan
- 3) Persalinan dengan forsep atau ekstraksi vakum sedapat mungkin harus dihindari.

c. Vaksinasi

Rekomendasi terbaru tentang vaksinasi pada hemofilia berasal dari konsensus HEVA project (*Italian hemophilia and vaccinations*) di Italia. Hasil rekomendasi tersebut diantaranya (LoE 4):

- 1) Pasien hemofilia anak dan dewasa wajib mendapatkan vaksinasi yang telah direkomendasikan institusi, tanpa memperhitungkan aktivitas residual faktor yang defisien. Pemberian vaksinasi dianjurkan dengan cara penyuntikan subkutan karena menurunkan risiko perdarahan, tanpa memandang derajat hemofilia (LoE 4). Jarum yang digunakan adalah ukuran terkecil (25-27 *gauge*) untuk meminimalisasi perdarahan. Aplikasi rutin es pada area injeksi direkomendasikan baik sebelum dan setelah pemberian vaksin. Pasien hemofilia yang telah divaksinasi dilarang menggosok lokasi injeksi, namun dapat dilakukan penekanan. Pada pasien hemofilia dengan inhibitor, tidak ada bukti bahwa vaksinasi harus ditunda sampai kadar inhibitor tidak terdeteksi.
- 2) Bila penyuntikan intramuskular terpaksa dilakukan, dianjurkan beberapa hal sebagai berikut:
 - a) Gunakan jarum berukuran kecil (25-27 *gauge*);
 - b) Sebelum penyuntikan letakkan kompres es selama kurang lebih 5 menit di daerah yang akan disuntik;
 - c) Setelah penyuntikan lakukan penekanan selama 5 menit; dan

- d) Bila diperlukan, sebelum penyuntikan berikan faktor pembekuan terlebih dahulu.
- d. Prosedur invasif dan operatif
Prinsip tata laksana hemofilia untuk tindakan invasif harus dilakukan di RS dengan tim multidisiplin hemofilia (LoE 3).

Pemeriksaan laboratorium rutin dan evaluasi skrining inhibitor perlu dilakukan sebelum tindakan operatif (LoE 4). Secara umum, tindakan sebaiknya dikerjakan pada awal minggu/ di awal hari agar pemeriksaan dan penyediaan darah apabila diperlukan dapat optimal. Faktor pembekuan harus disediakan selama masa persiapan, tindakan, dan pasca operasi sesuai dengan waktu yang dibutuhkan pasien hemofilia untuk penyembuhan dan rehabilitasi. Pasien dengan hemofilia A ringan, atau pada pasien yang mendapatkan terapi faktor pembekuan intensif untuk pertama kali, berisiko menimbulkan inhibitor dan harus dilakukan skrining ulang dalam 4-12 minggu pasca operasi (LoE 4). Target kadar faktor pembekuan dalam plasma untuk operasi minor dan mayor dapat dilihat pada tabel 10.

Rekomendasi Tata Laksana Pra-operatif

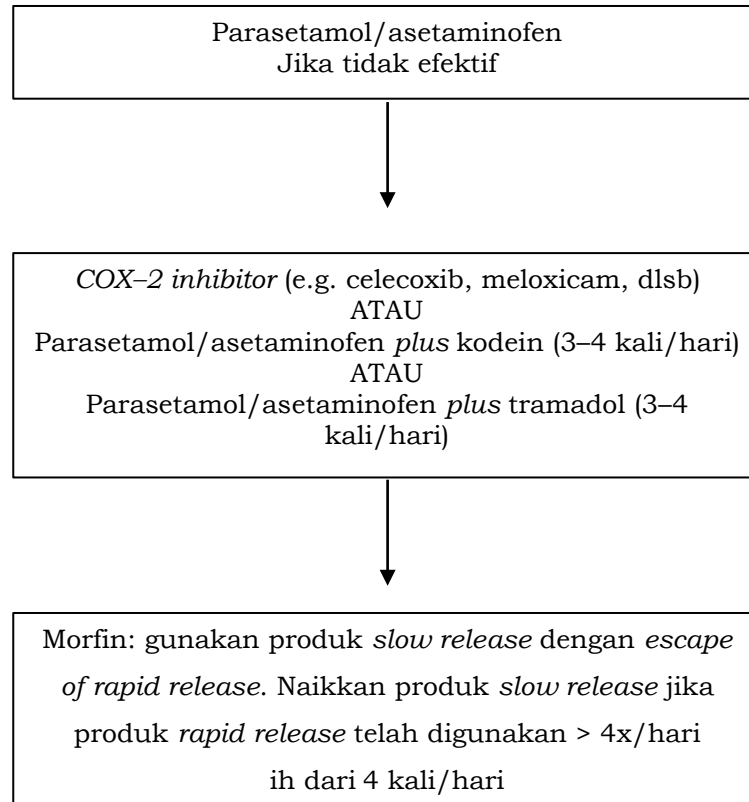
Pasien hemofilia yang memerlukan tindakan operatif sebaiknya dikonsultasikan dengan pusat tata laksana hemofilia secara komprehensif. (<i>Level of evidence 3</i> , REKOMENDASI C).
--

Evaluasi preoperatif harus meliputi penapisan inhibitor dan pemeriksaan inhibitor. (<i>Level of evidence 4</i> , REKOMENDASI C)
--

9. Tata laksana suportif pada pasien hemofilia

a. Tata laksana nyeri

Nyeri akut maupun kronik sering dialami pasien hemofilia. Tata laksana yang adekuat dapat dicapai dengan mencari penyebab nyeri. Nyeri akibat perdarahan akut diatasi dengan memberikan faktor pembekuan yang adekuat, dibantu dengan kompres dingin, imobilisasi dan alat bantu seperti tongkat atau splints. Bila dibutuhkan dapat diberikan analgetik (lihat gambar 7).



Gambar 7. Strategi manajemen nyeri pada pasien dengan hemofilia.

Nyeri akibat artropati kronik diatasi dengan pemberian analgetik sesuai gambar 7 dan rehabilitasi fisik untuk penyesuaian fungsi motorik dan latihan adaptasi aktivitas sehari-hari. Inhibitor COX-2 bermanfaat untuk mengurangi nyeri artritik (LoE 2). Bila nyeri tidak dapat diatasi perlu dipertimbangkan tindakan bedah ortopedi dan konsultasi ke tim khusus (*pain management team*).

Rekomendasi Tata Laksana Nyeri

Manajemen nyeri pada pasien hemofilia mengikuti alur tata laksana nyeri. Beberapa inhibitor COX-2 dapat digunakan untuk mengurangi nyeri artritik. (*Level of evidence 2, REKOMENDASI B*)

b. Masalah Kesehatan Jiwa

Pasien hemofilia dan keluarganya sering kali berhadapan dengan masalah psikososial karena menghadapi penyakit yang kronis dan mengancam nyawa. Sekitar 60% pasien hemofilia mengalami kecemasan, depresi, keluhan somatik, dan masalah perilaku lain yang mengganggu. Dengan pendampingan yang tepat sejak awal, maka pasien akan dapat dibantu agar mampu beradaptasi dengan kondisi yang dialaminya, memiliki mekanisme adaptasi yang lebih baik, sehingga akan memiliki penerimaan yang lebih baik pula. Dengan demikian, pasien dapat menjalani berbagai tata laksana yang diperlukan dengan lebih nyaman dan lebih kooperatif, tanpa perlu mengalami problem psikologik/psikiatrik yang cukup mengganggu, sehingga diharapkan kualitas hidupnya pun akan menjadi lebih baik. Diperlukan pendampingan dari dokter spesialis kedokteran jiwa dalam tata laksana aspek psikososial, terutama yang membutuhkan psikofarmaka. Pada pasien dan keluarga yang memiliki keluhan masalah psikologis, dapat dilakukan skrining masalah psikososial sebagai berikut:

- 1) Untuk anak sampai dengan usia 18 tahun:
 - a) *PSC (Pediatric Symptom Checklist)*;
 - b) *SDQ (Strength and Difficulties Questionnaire)*; dan
 - c) *CDI (Child Depression Inventory)*.
- 2) Untuk dewasa (usia lebih dari 18 tahun):
SRQ-20 (Self Reporting Questionnaire)

Selain itu penilaian terhadap kualitas hidup pasien juga dapat dilakukan untuk menilai perlunya intervensi psikososial yang diperlukan agar pasien serta keluarga dapat menghadapi penyakitnya dengan lebih adaptif.

Aspek Psikososial

Dukungan psikis dan sosial perlu diberikan kepada pasien beserta keluarganya (LoE 2a). Tenaga medis dan relawan dari organisasi pasien hemofilia berperan memberi dukungan psikososial berupa:

- 1) Bersifat terbuka dan jujur dalam semua aspek pelayanan hemofilia;

- 2) Menyediakan pelayanan dan *support* secara optimal terutama mendengarkan dan menampung keluh kesah serta pertanyaan dari pasien;
- 3) Melibatkan pasien anak-anak untuk berdiskusi mengenai penyakit mereka supaya hubungan baik dengan tenaga medis dapat terjalin sejak dini;
- 4) Mengingatkan orang tua agar tidak lupa memberikan perhatian kepada saudara kandung pasien yang sehat;
- 5) Mengenali tanda awal dari depresi dan mampu membantu pasien untuk hidup dengan hemofilia;
- 6) Menghimbau pasien untuk tetap produktif dan menyalurkan hobi mereka di lingkungan kerja maupun rumah;
- 7) Membantu pasien, keluarganya serta komunitas untuk mengembangkan strategi dalam mengatasi masalah fisik, mental, emosional, dan sosial;
- 8) Bekerja sama dengan organisasi pasien untuk memperoleh advokasi pelayanan hemofilia serta menyediakan edukasi untuk keluarga dan komunitas; dan
- 9) Berperan aktif membantu organisasi hemofilia.

Beberapa gangguan yang mungkin timbul pada pasien hemofilia diantaranya:

1) Gangguan Depresi

Gejala klinis utama:

- a) Suasana perasaan depresi;
- b) Kehilangan minat dan kegembiraan; dan
- c) Berkurangnya energi yang menuju meningkatnya keadaan yang mudah lelah (rasa lelah yang nyata sesudah kerja sedikit saja) dan menurunnya aktivitas.

Gejala klinis penyerta:

- a) Konsentrasi dan perhatian berkurang;
- b) Harga diri dan kepercayaan diri berkurang;
- c) Gagasan tentang rasa bersalah dan tidak berguna;
- d) Pandangan masa depan yang suram dan pesimistis;
- e) Gagasan atau perbuatan membahayakan diri atau bunuh diri;
- f) Tidur terganggu; dan

g) Nafsu makan berkurang.

Tata laksana:

Kombinasi psikoterapi dan obat antidepresan memberikan hasil yang baik. Pilihan obat antidepresan yang dapat diberikan yaitu:

- a) Fluoksetin, rentang dosis anjuran 10-40 mg/ hari;
- b) Sertralin, rentang dosis anjuran 50-150 mg/ hari; dan
- c) Escitalopram, rentang dosis anjuran 20-60 mg/ hari.

2) Gangguan Cemas

Manifestasi klinik:

- a) Kecemasan;
- b) Ketegangan motorik; dan
- c) Overaktivitas otonom (kepala terasa ringan, berkeringat, jantung berdebar, sesak napas, keluhan lambung, kepala pusing, mulut kering).

Tata laksana:

Psikofarmaka:

- a) Sertralin, rentang dosis anjuran 25-50 mg/ hari; dan
- b) Lorazepam, rentang dosis anjuran 0,5-1 mg/ hari.

Non-psikofarmaka:

- a) Terapi perilaku kognitif;
- b) Psikoedukasi; dan
- c) Psikoterapi.

3) Gangguan Penyesuaian

Manifestasi klinik:

- a) Keluhan maupun gejala gangguan suasana perasaan depresi atau cemas atau gangguan perilaku; dan
- b) Onset keluhan timbul dalam periode waktu satu bulan setelah terpapar pada *stresor* yang dapat teridentifikasi.

Tata laksana:

Tata laksana non-psikofarmaka merupakan pilihan utama pada gangguan penyesuaian yaitu berupa psikoterapi. Namun apabila gejala semakin memberat dan tidak mengalami perbaikan, maka dapat dipertimbangkan untuk pemberian antidepresan maupun ansiolitik.

c. Kesehatan Gigi dan Mulut

Penderita hemofilia harus memiliki kebersihan gigi dan mulut yang baik untuk mencegah penyakit periodontal dan karies gigi karena dapat menjadi predisposisi terjadinya perdarahan pada gusi.

Pemeliharaan gigi secara teratur dimulai sejak gigi susu erupsi sampai dewasa. Pasien dianjurkan menyikat gigi secara rutin 2x sehari dengan pasta gigi yang mengandung fluoride. Pemeriksaan rutin ke dokter gigi minimal setiap 6 bulan, mengutamakan diet sayuran dan buah-buahan, serta membatasi makanan yang manis.

Pertimbangan perawatan orthodonti pada pasien yang berumur 10-14 tahun untuk mencegah penyakit periodontal akibat gigi-gigi yang berjejal. Sebelum tindakan yang menimbulkan perdarahan seperti ekstraksi, pembersihan karang gigi, dan anestesi lokal, perlu dikonsultasikan dengan dokter hematologi untuk persiapan pemberian faktor pembekuan sebelum dan setelah tindakan (lihat lampiran). Jika terjadi perdarahan dan/atau kesulitan berbicara, menelan atau bernafas setelah perawatan gigi, segera ke dokter hematologi/bedah mulut.

d. Rehabilitasi pada Hemofilia

Tim rehabilitasi yang antara lain terdiri dari dokter spesialis kedokteran fisik dan rehabilitasi, fisioterapis, dan terapis okupasi, harus menjadi bagian dari tim penanganan hemofilia. Tujuan rehabilitasi adalah mengurangi nyeri akut, meminimalisasi risiko perdarahan berulang, pemulihan dan perbaikan kondisi fungsional, dan pencegahan komplikasi muskuloskeletal sekunder dan disabilitas.

Tata laksana rehabilitasi pada hendaya akut

Panduan tata laksana hemartrosis merekomendasikan rehabilitasi dini untuk mengontrol gejala, mencegah rekurensi perdarahan dan kerusakan sendi dan memulihkan fungsi penuh dan aktivitas. PRICE (*Protection, Rest, Ice, Compression, Elevation, and Rehabilitation*) menjadi rekomendasi, walaupun bukti mengenai jenis dan waktu intervensi yang tepat masih terbatas. Tujuan proteksi dan rest setelah kejadian perdarahan akut

adalah mencegah perdarahan jaringan sendi yang sudah rentan. Proteksi sendi dilakukan dengan menghindari *weight bearing* dan restriksi aktivitas hingga tanda radang membaik. Sendi yang terkena dapat diberikan *sling*, *splint*, dan *compressive bandage*. Periode *non-weight bearing* untuk perdarahan sendi ekstremitas bawah dan imobilisasi untuk perdarahan sendi ekstremitas atas direkomendasikan ketika perdarahan menetap selama lebih dari 24 jam. *World Federation of Haemophilia (WFH) guidelines* merekomendasikan imobilisasi hingga nyeri mereda.

Terapi dengan es atau *cryotherapy* dapat dilakukan dengan kompres es batu yang dihancurkan, *gel packs*, atau *cryocuffs*, 15-20 menit setiap empat hingga enam jam, dengan monitor derajat nyeri dan ketidaknyamanan. Kompresi dilakukan sesuai bentuk sendi dan tungkai, dengan penekanan bertahap dan nyaman bagi pasien. Ekstremitas yang terkena dielevasi saat duduk atau terlentang. Setelah terjadi hemartrosis akut, sinovium mengalami peradangan menjadi sinovitis akut. Selama fase ini, sendi membutuhkan proteksi dengan bidai yang dapat dibuka atau balutan kompresif. Bidai dipasang pada fleksi 15°. Setelah 2 minggu, gerakan sendi dibebaskan 20° per minggu. Pasien harus mengubah posisi sendi yang terkena dari posisi nyaman menuju posisi fungsional sesegera mungkin setelah nyeri dan bengkak mulai mereda. Latihan kontraksi otot secara isometrik tanpa gerakan sendi diperlukan untuk mencegah atrofi otot. Latihan lingkup gerak sendi pasif secara perlahan akan mengurangi kontraksi sendi.

Pada fase subakut program latihan dapat ditingkatkan untuk penguatan otot ke latihan isotonik dan latihan lingkup gerak sendi aktif. Setelah kekuatan otot meningkat, latihan dapat dilanjutkan dengan latihan penguatan isokinetik. Latihan kontraksi otot secara aktif harus dilakukan untuk mencegah atrofi otot dan keterbatasan gerakan sendi. Latihan aktif dan proprioseptif harus dilanjutkan hingga lingkup gerak pada sendi yang terkena menjadi fungsional dan tanda sinovitis akut hilang.

Tata laksana rehabilitasi pada hendaya kronik

Artropati hemofilik kronik dapat terjadi akibat adanya darah di dalam kartilago sendi selama hemartrosis, diperparah oleh sinovitis kronik menetap dan hemartrosis berulang. Semakin rusaknya kartilago, terjadi perburukan kondisi artritis yang meliputi kontraktur, atrofi otot, atau deformitas angular. Tujuan tata laksana adalah memperbaiki fungsi sendi, meredakan nyeri, dan membantu pasien melanjutkan aktivitas kehidupan sehari-hari.

Keterbatasan gerak sendi dan atrofi otot berat adalah komplikasi utama pasien dengan artropati kronik. Rehabilitasi harus dilakukan setiap hari, sesuai toleransi pasien, bersifat individual, dan meliputi empat program latihan utama yaitu fleksibilitas, penguatan, proprioseptif, serta aerobik. Latihan lingkup gerak sendi dilakukan secara aktif. Latihan penguatan dilakukan secara isotonik. Latihan fleksibilitas dan proprioseptif diberikan secara bertahap. Pada sinovitis kronik, latihan penguatan otot kuadriseps dilakukan dengan intensif. Latihan di air atau hidroterapi dilaporkan menurunkan derajat nyeri lebih besar secara bermakna dibandingkan kelompok latihan di darat dan kelompok kontrol. Hidroterapi dan latihan di darat sama efektifnya dalam meningkatkan fleksibilitas sendi.

Pada fase kronik, dapat diberikan terapi modalitas (terapi panas superfisial dan dalam). Terapi laser tiga kali seminggu dilaporkan efektif dalam menurunkan nyeri, meningkatkan kapasitas fungsional, dan memperbaiki performa berjalan pada anak dengan artropati hemofilik. Sendi target dapat diproteksi dengan *brace* atau *splint* selama melakukan aktivitas fisik. Terapi tambahan seperti *compressive bandage* dan penggunaan alat bantu jalan dapat diberikan. Pasien dianjurkan untuk menggunakan alas kaki khusus yang memiliki bantalan yang baik, *arch support* dan ruang yang cukup untuk jari kaki sehingga mengurangi risiko perdarahan. *Casting* serial dapat membantu memperbaiki deformitas. Alat bantu jalan membantu menurunkan tekanan pada sendi penumpu beban. Latihan fungsional dan adaptasi lingkungan memungkinkan partisipasi di masyarakat dan menunjang aktivitas kehidupan sehari-hari.

Jika tata laksana konservatif tidak berhasil mengurangi nyeri dan memperbaiki fungsi, intervensi bedah dapat dipertimbangkan.

Sebuah telaah sistematis melaporkan bahwa rehabilitasi dengan hidroterapi dan latihan penguatan secara bermakna meningkatkan status kesehatan sendi, lingkup gerak sendi, dan nyeri dibandingkan pasien tanpa intervensi. Tidak ada efek samping seperti perdarahan yang dilaporkan akibat latihan. Latihan fungsional seperti berjalan dengan jentera dan latihan dengan *partial weight-bearing* dilaporkan lebih efektif daripada latihan statis untuk meningkatkan kekuatan otot. Beberapa studi menggunakan faktor profilaksis sebelum latihan dan beberapa studi lainnya hanya menggunakan subjek dengan hemofilia moderat. Keamanan latihan terapeutik belum dibuktikan pada hemofilia berat.

Edukasi terhadap pasien hemofilia sangat penting dalam aktivitas sehari-hari. Prinsip aktivitas fisis pada hemofilia adalah:

- 1) Aktivitas fisik diperlukan untuk memajukan kebugaran fisik dan perkembangan neuromuskular dengan penekanan pada kekuatan otot, koordinasi, kebugaran umum, fungsional, dan kepercayaan diri, sehingga aktivitas fisik dapat membantu mengurangi perdarahan sendi dan meningkatkan kualitas hidup.
- 2) Untuk pasien dengan disfungsi muskuloskeletal signifikan, aktivitas *weight-bearing* dapat memajukan perkembangan dan memelihara densitas tulang.
- 3) Olahraga dapat dirutinkan seperti, renang, berjalan, golf, badminton, bersepeda, dayung, dan tenis meja. Hindari aktivitas fisik yang menyebabkan trauma dan olahraga dengan kontak fisik (kontak badan).
- 4) Pasien sebaiknya konsultasi dengan dokter sebelum menjalankan aktivitas fisik untuk mempersiapkan pelindung, profilaksis, dan persiapan sebelum aktivitas fisik terutama pada pasien yang memiliki masalah sendi.
- 5) Sendi yang bermasalah harus dilindungi dengan *braces* atau *splints* selama aktivitas.
- 6) Pemberian profilaksis dianjurkan sebelum melakukan aktivitas berisiko tinggi cedera. Karena itu, profilaksis

penting diberikan sebelum melakukan aktivitas fisik, tergantung pada level aktivitas faktor koagulasi. Level >5% adalah nilai standar untuk aktivitas kehidupan sehari-hari, sedangkan level >15% direkomendasikan sebelum melakukan aktivitas olahraga. Level 20-40% direkomendasikan sebelum melakukan terapi Latihan.

7) Menjadi anggota *hemophilia camp*.

The National Hemophilia Foundation membagi ke dalam 5 kategori (tabel 15) untuk berbagai olahraga dan aktivitas khusus yang berhubungan dengan manfaat dan risiko bagi penderita hemofilia, serta keterangan tentang berbagai aktivitas spesifik yang mencerminkan pedoman medik.

Tabel 15. Kategori olahraga bagi penderita hemofilia

Kategori	Risiko	Contoh olahraga
1	Aman dan direkomenasikan	Latihan dalam air (akuatik/hidroterapi), panahan, memancing, golf, mendaki, tai chi, berlayar, <i>snorkeling</i> , sepeda statis, renang, jalan kaki
1,5	Aman sampai risiko sedang	Bersepeda, latihan sirkuit, pilates, alat mendayung, <i>treadmill</i> , angkat berat
2	Risiko sedang (manfaat sering mengalahk an risiko)	<i>Aerobics</i> , <i>bowling</i> , <i>cardio kickboxing</i> , <i>dance</i> , jogging/lari, lompat tali, menyelam rekreasional, panjat tebing, sepatu roda, mendayung, tenis, yoga
2,5	Risiko sedang sampai berat/bahaya	<i>Baseball/softball</i> , bola basket, bermain kano/kayak/arung jeram, pemandu sorak, <i>downhill skiing</i> , <i>gymnastics</i> , berkuda, <i>ice skating</i> , <i>jet skiing</i> , beladiri (karate/kung fu/tae kwon do),

	(bermanfaat tetapi beberapa aktivitas berisiko tinggi yang harus dihindari)	sepeda gunung, <i>racquetball</i> , <i>scuba diving</i> , <i>skateboarding</i> , sepak bola, selancar, voli, ski air
3	Berbahaya (tidak direkomendasikan untuk mereka dengan gangguan perdarahan)	balap sepeda BMX, tinju, menyelam kompetitif, <i>football</i> , <i>hockey</i> , balap motor, panjat tebing (<i>outdoors</i>), rodeo, <i>rugby</i> , trampolin, <i>weightlifting/power training</i> , gulat

Rekomendasi Rehabilitasi Muskuloskeletal

Rehabilitasi merupakan bagian aktif tata laksana perdarahan sendi akut (*Level of evidence 2, REKOMENDASI B*)

e. Peran orthosis dan modalitas pada hemofilia

Pada pasien hemofilia, alat bantu orthosis dapat berfungsi sebagai perlindungan dari guncangan, mengurangi nyeri, mengendalikan gerakan sendi, meningkatkan ambulasi, memperlambat artropati, membatasi gerak sendi yang sakit, dan meningkatkan kenyamanan saat berjalan. Selain itu, peralatan ini juga meningkatkan kualitas hidup pasien hemofilia dengan gangguan sistem muskuloskeletal dan mencegah trauma dari aktivitas sehari-hari. Karakteristik alat bantu ini sangat bervariasi tergantung dari sendi yang terkena dan terbagi menjadi dua jenis, yaitu statis dan fungsional. Ortosis untuk pasien hemofila terdiri dari berbagai jenis, antara lain bebat/bidai, *insert* dalam sepatu, *Ankle Foot Orthosis (AFO)*, atau sepatu ortopedik.

Sebagai contoh, pada anggota gerak pada tungkai atas yang memegang peran sebagai unit fungsional untuk menggenggam atau merebut benda, sendi yang paling sering mengalami gangguan pada pasien hemofilia adalah sendi siku dan bahu yang bila terjadi cedera membutuhkan imobilisasi, stabilisasi, perlindungan, serta bila telah terjadi disabilitas dibutuhkan pendampingan untuk mengembalikan fungsinya.

Di sisi lain, tungkai bawah yang memegang peranan untuk gerakan ambulasi, seperti sendi lutut, pergelangan kaki, dan panggul juga dapat bermasalah pada pasien hemofilia. Sepatu khusus memiliki bagian yang menyamankan kaki (*shoe insole*) sehingga dapat mengurangi rasa nyeri dan dibutuhkan untuk menjaga kestabilan sehingga mencegah trauma lebih lanjut. *Crutches* dan alat yang membantu untuk jalur berjalan (*walking frame*) digunakan untuk mengembalikan *gait* yang normal.

Penanganan perdarahan akut, sinovitis kronik, dan artropati kronik menggunakan berbagai macam teknik seperti, hidroterapi, panas, es, stimulasi saraf secara elektrik, *ultrasound* diatermi, dan laser, untuk mengurangi nyeri dan mengembalikan fungsi.

f. Peran hidroterapi pada pasien hemofilia

Karakteristik air yang secara dramatis menurunkan risiko *stress-related injuries*. Melakukan aktivitas fisik dalam air dapat membangun kekuatan, kelincahan, ketahanan tanpa mencederai sendi, otot, dan tulang. Hidroterapi seperti, renang dengan intensitas ringan (*light swimming*) saat ini digunakan untuk salah satu terapi latihan pada pasien dengan hemofilia karena manfaatnya dalam menjaga kesehatan otot dan sendi terutama juga mempertahankan berat badan pasien sehingga risiko trauma dapat dikurangi. Pasien hemofilia yang memulai hidroterapi dilakukan anamnesis awal untuk menentukan masalah pasien, seperti gangguan *Range Of Motion* (ROM), nyeri pada sendi, atau keterbatasan pada sendi. Dari berbagai penelitian, evaluasi efektivitas hidroterapi dengan diikuti rehabilitasi latihan yang regular dapat membantu menurunkan nyeri dan meningkatkan ROM.

g. Tata laksana rehabilitasi pada hemofilia terkait perkembangan anak

Usia bayi (0-1 tahun)

Selama 12 bulan pertama kehidupan, banyak anak dengan hemofilia mengalami memar akibat *handling* sehari-hari. Memar harus dimonitor saat mandi atau mengganti popok, dan dapat ditata laksana dengan kompres es dan akan hilang dengan sendirinya setelah beberapa minggu. Jika memar semakin lebar dalam beberapa jam, anak harus dibawa ke ahli hematologi dan membutuhkan penanganan lebih lanjut.

Sekitar usia 6 bulan, mobilitas anak meningkat karena dapat berguling, duduk atau merangkak. Perdarahan dapat dicegah dengan menggunakan pelindung lutut dan siku serta beberapa lapis popok. Sekitar usia 9 bulan atau lebih, anak mulai berdiri sendiri dan belajar berjalan, sehingga terdapat tekanan pada persendian. Perdarahan dapat terjadi pada sendi atau otot dan tidak tampak seperti memar. Perdarahan seperti ini membutuhkan profilaksis faktor pembekuan.

Bayi belum dapat mengungkapkan nyeri melalui verbal, sehingga orang tua dapat mencurigai nyeri jika bayi tampak rewel, menggigit bibir, menangis dengan frekuensi tinggi, tidak banyak bergerak, menarik anggota tubuh dari sentuhan orang, sulit tidur, menggosok atau menyentuh bagian tubuh yang nyeri.

Menjaga anak tetap aman adalah hal yang harus diperhatikan oleh orang tua. Kejadian jatuh dapat dicegah dengan menggunakan pagar pengaman di tangga, tidak menggunakan *walker*, menggunakan jaring pengaman saat anak duduk di kursi bayi/*stroller*/kereta belanja, dan tidak meninggalkan bayi sendirian di meja, kursi atau ranjang tinggi. Kondisi di dalam rumah sebaiknya dijaga agar lantai bersih dari benda-benda kecil, *outlet* listrik tertutup pelindung, tirai atau kabel atau barang berbahaya jauh dari jangkauan anak, dan tersedia kotak P3K.

Usia prasekolah (1-5 tahun)

Masa balita adalah masa perubahan perkembangan yang cepat. Orang tua harus menjaga anak tetap aman di masa anak menjadi

sangat aktif bergerak mengeksplorasi lingkungan. Anak yang mengalami nyeri dapat bereaksi dengan memberitahukan orang tua, menangis keras, menjadi kurang aktif dan malas bermain, sulit tidur, sulit makan, menolak untuk disentuh, dan melindungi bagian tubuh yang nyeri.

Anak yang mulai mengerti dapat ditanyakan mengenai derajat nyeri menggunakan skala nyeri visual *Wong Baker Face pain rating scale*. Berikan metode *rice, ice, compression, dan elevation* jika terjadi cedera. Ajak anak untuk beristirahat dengan membaca, menonton, atau bermain sambil duduk. Cedera dapat dicegah dengan menggunakan pelindung kepala, lutut, tumit, dan siku saat bermain sepeda atau bergerak aktif.

Pasang pagar pelindung di depan tangga. Jangan biarkan anak sendiri di kolam renang atau bak mandi. Gunakan tempat duduk khusus anak saat di kendaraan. Trampolin dihindari karena berisiko besar terhadap cedera leher dan fraktur. Anak mulai diajarkan untuk disiplin, yaitu dengan mengontrol emosi dan perilaku.

Usia sekolah (6-12 tahun)

Anak menghabiskan sebagian besar waktunya di sekolah tanpa pengawasan orang tua, sehingga harus diajarkan untuk mengidentifikasi dan tata laksana awal perdarahan. Anak mulai dilibatkan secara aktif dalam perawatan hemofilia dengan mengajarkannya bertanggung jawab dalam menjaga dan menggunakan peralatan medis di rumah, membangun hubungan dengan tenaga medis, dan mengisi *logbook* perawatan. Semua dilakukan di bawah supervisi orang tua. Anak dianjurkan untuk merawat otot dan sendinya dengan melakukan latihan rutin, menggunakan pelindung saat latihan, menggunakan sepatu yang tepat, mengetahui adanya pembengkakan sendi, dan merespon terhadap perdarahan dengan metode RICE.

Anak yang mengalami nyeri dapat bereaksi dengan memberitahukan orang tua, menjadi kurang aktif, sulit tidur atau tidur lebih banyak, makan lebih sedikit, berjalan pincang atau tidak menggunakan bagian tubuh yang nyeri, melindungi bagian tubuh yang nyeri, atau menutupi adanya nyeri dari orang tua.

Anak ditanyakan mengenai derajat nyeri dari skala 0 hingga 10. Anak didorong untuk mengungkapkan keluhan yang dirasakan. Berikan sikap positif saat anak mau mengungkapkan nyeri dan berpartisipasi dalam perawatan dirinya. Berikan metode *rice*, *ice*, *compression*, dan *elevation* jika terjadi cedera.

Keamanan dijaga dengan menggunakan helm dan lapisan pelindung saat anak berolahraga seperti bersepeda, bersepatu roda atau mengendarai skuter. Saat di dalam kendaraan, selalu gunakan sabuk pengaman, dan sebaiknya tidak duduk di bangku depan kendaraan.

Usia remaja (12-18 tahun)

Anak di usia remaja harus mengetahui segala informasi perihal hemofilia yang mereka alami, dari jenis hemofilia, derajat keparahan, jenis faktor pembekuan yang digunakan, dosis profilaksis, adanya sendi target, dan adanya inhibitor. Anak dengan hemofilia dapat hidup tetap aktif, termasuk melakukan olahraga. Partisipasi anak dalam olahraga harus selalu didiskusikan dengan tenaga medis dan penyakit anak harus diinformasikan kepada pelatih. Jenis olahraga yang dapat dilakukan oleh anak dapat dilihat pada pembahasan pada subbab aktivitas fisik.

Anak remaja dapat menutupi rasa nyerinya dari keluarga. Tanda-tanda anak yang mengalami nyeri antara lain menjadi kurang aktif, tidur lebih banyak, makan lebih sedikit, berjalan pincang atau tidak menggunakan bagian tubuh yang nyeri, melindungi bagian tubuh yang nyeri, atau sulit tidur. Anak dapat berpartisipasi aktif dalam menangani nyeri atau perdarahan dengan melakukan RICE, menggunakan obat nyeri, dan menghubungi ahli hematologi jika kondisi tidak membaik.

Keamanan dijaga dengan menggunakan helm dan lapisan pelindung saat anak berolahraga, menggunakan sabuk pengaman saat di dalam kendaraan termasuk saat anak mulai belajar menyetir mobil.

h. Pelayanan Terpadu Hemofilia

- 1) Bertujuan mencegah perdarahan dan kerusakan sendi, penanganan perdarahan yang optimal, mengatasi

komplikasi muskuloskeletal, inhibitor, infeksi dan masalah psikososial, serta mengumpulkan data registri nasional untuk mendapatkan pemantauan longitudinal pasien-pasien hemofilia.

- 2) Tim inti pelayanan terpadu hemofilia terdiri dari tenaga medis di bidang hematologi (anak dan dewasa), muskuloskeletal (bedah ortopedi dan rehabilitasi medik), patologi klinik (laboratorium hemostasis), fisioterapis, terapi okupasi, ortotis prostetis, perawat (*nurse coordinator*) serta relawan atau pekerja sosial.
- 3) Tenaga ahli lainnya yang perlu terlibat dalam tim hemofilia terpadu adalah dokter gigi, psikiater/psikolog, ahli genetik, ahli penyakit infeksi, hepatologi dan imunologi serta unit transfusi darah.
- 4) Evaluasi reguler perlu dilakukan setidaknya setiap 12 bulan untuk memantau dan mengidentifikasi potensi masalah di fase awal yang bermanfaat untuk modifikasi tata laksana. (LoE 3) Evaluasi klinis dapat menggunakan: skor pemeriksaan fisis WFH (skor Gilbert), *Hemophilia Joint Health Score* (HJHS); Radiologis menggunakan skor Pettersson, MRI, dan ultrasonografi; aktivitas menggunakan: *Haemophilia Activities List* (HAL), *Pediatric Hemophilia Activities List* (PedHAL), *Functional Independence Score in Hemophilia* (FISH); Kualitas hidup menggunakan *Health-Related Quality Of Life* (HaemoQoL, *Canadian Hemophilia Outcomes: Kids' Life Assessment Tool* (CHO-KLAT) (LoE 4).
- 5) Tugas utama tim pelayanan terpadu hemofilia adalah:
 - a) Menjalin koordinasi antar anggota tim dalam pelayanan pasien hemofilia baik;
 - b) Melakukan penilaian (*assessment*) bersama terhadap status muskuloskeletal, hematologis, dan psikososial;
 - c) Menerima rujukan konsultasi untuk kasus yang ditangani oleh tenaga medis di rumah sakit yang lebih kecil;
 - d) Berperan dalam edukasi pasien dan keluarga; dan
 - e) Mengumpulkan data yang digunakan baik untuk kepentingan ilmiah, penyediaan obat maupun sebagai

informasi kepada pemerintah.

Rekomendasi Evaluasi Muskuloskeletal

Evaluasi berkala perlu dilakukan setidaknya setiap 12 bulan untuk memantau dan mengidentifikasi dini potensi masalah khususnya muskuloskeletal (*Level of evidence 3*, REKOMENDASI C)

i. Masalah hemofilia pada pasien dewasa

Pasien hemofilia dewasa memiliki berbagai komorbiditas yang berkaitan dengan penuaan (*aging*) tidak terbatas hanya pada hemofilia. Komorbiditas pada hemofilia dapat dibedakan menjadi terkait hemofilia dan terkait usia. Penyakit kardiovaskular semakin sering dijumpai pada penelitian kohort pasien hemofilia dewasa. Artropati hemofilik juga banyak dijumpai terutama pada pasien di atas usia 40 tahun yang belum pernah mendapatkan terapi profilaksis. Penyakit infeksi seperti hepatitis C, bersama dengan koinfeksi HIV mempercepat progresivitas terjadinya penyakit hati tahap lanjut. Gagal ginjal akut dan kronik lebih sering dijumpai pada hemofilia dewasa dibandingkan populasi umum (LoE 4). Pasien hemofilia dewasa menghadapi beberapa komorbiditas yang lebih tinggi dibandingkan individu seusia tanpa hemofilia. Siboni dkk. menemukan bahwa pasien hemofilia dewasa mengalami kejadian hipertensi, masalah muskuloskeletal dan hepatitis yang lebih tinggi daripada populasi normal seusia (LoE 4).

Penyakit muskuloskeletal

Artropati merupakan komorbiditas utama pasien hemofilia dewasa. Sekitar 50% pasien mengalami nyeri kronik harian, terutama di sendi mata kaki. Keterbatasan aktivitas harian juga dialami 89% pasien. Artropati hemofilik kronik dapat diatasi dengan analgesik atau obat anti inflamasi, stimulasi saraf elektrik transkutan atau pembedahan. Profilaksis sekunder dapat mengurangi perdarahan dan perbaikan kualitas hidup, namun belum ada laporan mengenai perbaikan status ortopedik. Terapi fisik berupa latihan dapat memperbaiki keseimbangan, kekuatan

otot, dan densitas kepadatan tulang. Pada pasien yang *overweight*, diperlukan edukasi untuk menurunkan berat badan. Pasien juga kadang membutuhkan program rehabilitasi.

Osteopenia/osteoporosis lebih sering dijumpai pada hemofilia dewasa. Hemofilia A dan B dihubungkan dengan peningkatan prevalens *Bone Mineral Density* (BMD) rendah (67-86%). Beberapa parameter yang dihubungkan diantaranya: derajat hemofilia, terapi *on demand* atau profilaksis, derajat artropati, infeksi hepatitis C dan HIV, derajat aktivitas *weight-bearing* untuk menurunkan risiko osteopenia/osteoporosis dan defisiensi vitamin D (LoE 4). Pasien dianjurkan untuk meningkatkan aktivitas yang bersifat *weight-bearing*. Penyebab utama menurunnya BMD adalah artropati yang menimbulkan nyeri dan hilangnya fungsi sendi sehingga aktivitas menurun. Profilaksis dapat meningkatkan/mempertahankan BMD pada pasien dengan hemofilia berat (LoE 4), melalui mekanisme peningkatan aktivitas (LoE 4). Penurunan BMD dapat meningkatkan risiko fraktur, yang juga dapat diturunkan dengan profilaksis jangka panjang adekuat (LoE 4). diperlukan suplementasi kalsium dan vitamin D, modifikasi gaya hidup, dan peningkatan latihan yang bersifat *weight-bearing*. Medikamentosa berupa *raloksifene*, *calcitonin*, *teriparatide*, *alendronate*, *resedronat*, *ibandronate*, *zolendronic acid* atau *denosumab* dapat diberikan (LoE 4).

Penyakit kardiovaskular

Belum ada studi yang menyebutkan insiden pasti penyakit kardiovaskular pada hemofilia dewasa. Terdapat beberapa studi kohort yang membandingkan mortalitas hemofilia dewasa dibandingkan populasi lelaki umum dan menemukan rasio kematian < 1,0 (LoE 1b), namun kohort Soucie dkk.(LoE 2b) di Amerika Serikat menemukan rasio kematian 3,0 (95% IK: 1,5-5,8). Hipertensi, *overweight*, obesitas banyak ditemukan pada pasien hemofilia dewasa (LoE 4). Sampai saat ini belum ada panduan tata laksana penyakit kardiovaskular pada hemofilia dewasa, yang umumnya memerlukan obat-obatan anti-hemostatik sehingga meningkatkan risiko perdarahan dan memerlukan terapi pengganti intensif. Fibrilasi atrial pada

hemofilia dewasa ditata laksana menggunakan terapi antitrombotik berdasarkan kadar FVIII/IX (LoE 4).

Masalah neurologis dan psikiatrik

Risiko perdarahan intrakranial meningkat di atas usia 40 tahun. Keterlambatan diagnosis dan tata laksana mengakibatkan kerusakan neuron, sekuele neurologi dan retardasi psikomotor dan palsy serebral. Pada hemofilia dewasa > 40 tahun, 5% memiliki gangguan neurologis seperti penyakit Parkinson, epilepsi, dan demensia (LoE 4). Berbagai faktor dapat meningkatkan risiko depresi pada pasien hemofilia. Iannone dkk. menemukan bahwa sepertiga pasien hemofilia dewasa memenuhi kriteria depresi dan menyarankan skrining depresi perlu ditambahkan dalam tata laksana komprehensif hemofilia untuk meningkatkan luaran secara umum dan kepatuhan pengobatan (LoE 3b). Gangguan neuropsikiatrik perlu menjadi perhatian terkait infeksi HIV pada pasien hemofilia, yaitu *HIV-Associated Neurocognitive Disorders (HANDs)*.

Masalah gaya hidup

Selain aktivitas fisik yang harus ditingkatkan pada pasien hemofilia, disfungsi seksual perlu menjadi perhatian. Kondisi ini dapat dieksaserbasi oleh nyeri sendi, berkurangnya ruang gerak sendi dan rasa takut terjadi perdarahan (LoE 4). Selain itu dapat diperberat akibat nyeri kronik, perdarahan berulang, infeksi HIV dan hepatitis C, dan efek samping seksual dari pengobatan (misal opioid). *Sildenafil*, *vardenafil* dan *tadalafil* direkomendasikan untuk pasien hemofilia dewasa dengan disfungsi seksual, dan hanya *tadalafil* yang direkomendasikan untuk tata laksana kronik.

Penyakit hati

Komplikasi hati yang sering dijumpai pada pasien hemofilia adalah infeksi hepatitis C, sirosis hati, karsinoma hepatoselular dan koinfeksi HIV. Pasien hemofilia memiliki 16,7 kali risiko kematian dibandingkan populasi normal, dan risiko 5,6 kali lebih tinggi untuk terjadinya kanker hati. Sebelum purifikasi konsentrat faktor, hampir 80-90% pasien terinfeksi hepatitis C. Pemantauan pasien dapat dikerjakan menggunakan

pemeriksaan laboratorium, fungsi hati dan hitung trombosit harus dikerjakan dua kali setahun; PT dan alfa fetoprotein setahun sekali; elastografi transien setiap 2 tahun dan ultrasonografi setiap 3 tahun. Baku emas diagnosis adalah menggunakan biopsi hati. Namun biopsi hati merupakan pemeriksaan yang invasif dan penyandang hemofilia memiliki peningkatan risiko perdarahan akibat gangguan koagulasi dan koagulopati terkait penyakit hati kronik. Namun jika pemeriksaan non invasif tidak konklusif dan biopsi hati sangat dibutuhkan, harus dilakukan evaluasi terlebih dahulu oleh ahli hematologi sebelum dilakukan biopsi.

UK Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO) telah menerbitkan panduan tata laksana pasien hemofilia dengan infeksi hepatitis C (LoE 4). Pasien yang menderita koinfeksi HIV dan HCV berisiko 2 kali lipat terjadi sirosis dan progresivitasnya lebih cepat untuk terjadinya gagal hati. Karsinoma hepatoselular dikaitkan dengan infeksi hepatitis C pada 50-57% kasus. Faktor risikonya adalah sirosis hati, peningkatan kadar alfa fetoprotein, hepatitis C aktif, usia > 45 tahun saat diagnosis dan usia lebih tua saat infeksi hepatitis C. Diagnosis dapat ditegakkan menggunakan CT scan dengan kontras atau MRI. Hepatektomi parsial direkomendasikan jika diagnosis cukup dini dan jaringan hati sehat masih dapat diselamatkan. Tumor yang berukuran sangat kecil dan tidak dapat direseksi dapat diatasi dengan *percutaneous radiofrequency ablation*. Transplantasi hati adalah terapi kuratif untuk pasien hemofilia dan penyakit hati tahap akhir yang terinfeksi hepatitis C dan/atau HIV. Namun demikian, transplantasi dibatasi oleh kurangnya donor, usia tua, koinfeksi HIV dan karsinoma hepatoselular multifokal.

Infeksi HIV dan HCV

Sebelum diperkenalkannya produk *viral inactivated plasma derived factor* tahun 1985, infeksi HCV dan HIV banyak dijumpai pada pasien hemofilia dewasa. Suatu database dari *UK Haemophilia Centre Doctors' Organisation* tahun 1977-1998 menunjukkan bahwa infeksi HCV terjadi pada lebih dari 90% pasien (total 7250), dan 1246 pasien terinfeksi HIV. Pasien

hemofilia dengan HIV memiliki mortalitas 0-9% per tahun, dan meningkat mencapai 10% pada 1993-1996, sebelum akhirnya turun ke 5% saat ditemukannya terapi pada tahun 1997-1999 (LoE 1b). Pasien hemofilia yang terinfeksi HIV harus diterapi dengan terapi antiretroviral yang juga memiliki efek samping kardiovaskular terkait *inhibitor protease* (LoE 1b-1a).

Suatu studi retrospektif pada 863 pasien yang terinfeksi HCV dengan gangguan perdarahan yang diturunkan, di Belanda dan Inggris dengan *median follow-up* selama 31 tahun, menunjukkan bahwa 19% pasien sembuh spontan, 81% menjadi kronik. Dari pasien yang terinfeksi kronik, 13% mengalami *End-Stage Liver Disease* (ESLD), dan 3% menjadi karsinoma hepatoselular. Koinfeksi dengan HIV semakin meningkatkan replikasi virus dan inflamasi hepatic, mempercepat progresivitas terjadinya ESLD (insiden kumulatif 14% vs. 2-6%) dan kematian akibat gagal hati. Tata laksana hepatitis C bertujuan untuk membersihkan virus dan mencegah progresi ke sirosis dan ESLD. Interferon dan ribavirin memiliki angka remisi sebesar 40% pada pasien hemofilia. Pasien yang telah menderita sirosis sebelum HCV teratasi tetap berisiko mengalami karsinoma hepatoselular dan memerlukan pemantauan ultrasonografi dan alfa-fetoprotein berkala.

Saat ini belum ada rekomendasi terkait penggunaan obat antivirus hepatitis C yang lebih baru, yaitu golongan *Direct Antiviral Agent* (DAA) seperti sofosbuvir, daclatasvir atau ledipasvir. Namun sebuah penelitian oleh Walsh dkk pada tahun 2017 menunjukkan bahwa penggunaan sofosbuvir-ledipasvir dan sofosbuvir-ribavirin pada pasien dengan gangguan koagulasi bawaan (termasuk hemofilia) cukup efektif dan aman. *Sustained Viral Response* (SVR) tercapai pada 99% pasien dalam 12 minggu.

F. Perkembangan terapi pada hemofilia

1. Terapi gen

Terapi gen dapat membantu produksi endogen defisiensi faktor-faktor koagulasi tanpa perlu pemberian faktor-faktor tersebut secara intravena. Berbagai macam teknologi telah digunakan, seperti pada terapi gen *ex vivo* di mana sel dari resipien yang diinginkan ditransfer

ke medium tertentu dan dimodifikasi untuk mengeluarkan faktor VIII atau IX; setelah itu ditanam kembali.

Vektor yang mengkode faktor VIII atau IX juga dapat dimasukkan secara langsung ke dalam resipien. Vektor ini menggabungkan faktor VIIa (protein yang pada pasien defisiensi faktor VIII dan IX telah toleransi secara imunologi). Terlepas dari metode yang digunakan, tujuan terapi gen tidak harus merestorasi faktor mencapai nilai normal; konversi dari hemofilia berat ke ringan sudah cukup untuk menunjukkan perbaikan yang signifikan. Penelitian-penelitian awal pada pasien hemofilia dengan jumlah subyek terbatas menunjukkan efektivitas dan *feasibility* dari terapi gen, seperti:

- a. Hemofilia A. Suatu studi menunjukkan dari 6 pasien dengan hemofilia yang diterapi menggunakan sistem gen non-virus dimana fibroblas kulit pasien tersebut di-*transfected* dengan plasmid untuk mengekspresikan faktor VIII dan dimasukkan ke dalam omentum. Hasilnya menunjukkan tidak adanya efek samping atau inhibitor, kadar faktor VIII dalam plasma meningkat 4x dari kadar awal sehingga mengurangi perdarahan selama 10 bulan observasi; dan
- b. Hemofilia B. Berbagai penelitian telah mengevaluasi transduksi gen adenovirus untuk membentuk faktor IX. Satu penelitian menunjukkan 10 pasien hemofilia B yang diberikan terapi dengan tiga level dosis vector *Adeno-Associated Virus Serotype 8* (AAV8) mengekspresikan *codon-optimized factor IX* dan kadar faktor IX dalam plasma meningkat 1-6%.

Walaupun demikian, untuk dilakukan terapi gen perlu dipikirkan berbagai macam faktor seperti vektor, respon neutralisasi antibodi, respons sel T terhadap vektor virus, keamanan, dan harga. Saat ini penelitian masih berjalan mengenai hal-hal tersebut.

2. Emicizumab

Emicizumab-kxwh (*Hemlibra*®, emicizumab, sebelumnya didesain ACE910) adalah rekombinan antibodi monoklonal bispesifik *humanized* yang berikatan dengan faktor IXa dan X secara simultan, membawa kedua molekul ini bersama dan secara esensial mensubstitusi fungsi faktor VIIIa sebagai kofaktor faktor IXa guna

mengaktivasi faktor X. Penulisan kxwh dibuat oleh FDA Amerika Serikat untuk membantu dalam pengenalan produk biologis dan tidak memiliki arti khusus.

Emicizumab disetujui oleh FDA pada November 2017 untuk profilaksis pada pasien dengan defisiensi faktor VIII yang memiliki inhibitor. Rekomendasi *National Hemophilia Foundation* untuk penggunaan emicizumab dapat digunakan pada pasien hemofilia A baik dengan maupun tanpa inhibitor. Agen ini tidak efektif untuk penggunaan kondisi akut karena dibutuhkan dosis *loading* untuk mencapai keadaan stabil, sehingga pemberian FVIII profilaksis tetap harus diberikan sampai fase loading inisial selama 4 minggu komplet. Studi prospektif terbuka tentang emicizumab sebagai profilaksis pada hemofilia A (HAVEN *study* 1-4) telah menunjukkan efektivitas terapi emicizumab sebagai profilaksis (lihat tabel 16).

Tabel 16. Studi HAVEN 1-4 tentang emicizumab pada hemofilia

Penelitian, tahun	Desain studi	Populasi studi	Dosis	Hasil utama	
				Efikasi	Keamanan
HAVEN 1, 2017 (LoE 1b)	Uji acak fase III, <i>open label</i>	109 (remaja dan hemofilia A dewasa dengan inhibitor)	<i>Loading dose:</i> 3 mg/kg/minggu selama 4 minggu; dosis rumatan: 1,5 mg/kg/minggu	Profilaksis emicizumab vs. tanpa profilaksis menghasilkan reduksi 87% ABR	5 SAE (3 <i>thrombotic microangiopathy</i> dan 2 trombosis)
HAVEN 2, 2017 LoE 2b	Uji non acak fase 3, <i>open label</i>	60 (hemofilia A anak dengan inhibitor)	<i>Loading dose:</i> 3 mg/kg/minggu selama 4 minggu; dosis rumatan: 1,5 mg/kg/minggu ATAU 3 mg/kg/2 minggu, ATAU 6	Profilaksis emicizumab vs. tanpa profilaksis menghasilkan reduksi	Tidak ada kejadian trombosis

			mg/kg/4 minggu	99% ABR	
HAVEN 2018 LoE 1b	3, Uji acak fase III, <i>open label</i>	152 (remaja dan hemofilia A dewasa tanpa inhibitor)	<i>Loading dose:</i> 3 mg/kg/minggu selama 4 minggu; dosis rumatan: 1,5 mg/kg/minggu ATAU 3 mg/kg/2 minggu	Reduksi ABR 96% dan 97% pada kedua lengan emicizumab, dibandingkan dengan terapi FVIII episodik	Tidak ada reaksi mayor
HAVEN 2017 LoE 2b	4, Uji non acak fase 3, <i>open label</i>	48 (remaja dan hemofilia A dewasa dengan atau tanpa inhibitor)	<i>Loading dose:</i> 3 mg/kg/minggu selama 4 minggu; dosis rumatan: 6 mg/kg/4 minggu	Sama dengan HAVEN 1,2,3	Tidak ada reaksi mayor

World Federation of Haemophilia tahun 2020 telah merekomendasikan profilaksis emicizumab untuk hemofilia A dengan inhibitor. Untuk pasien hemofilia A tanpa inhibitor emicizumab juga dapat diberikan sebagai profilaksis, terutama pada kasus-kasus dengan akses vena sulit sehingga pemberian faktor pembekuan intravena sulit dilakukan. Hal-hal yang perlu diperhatikan selama pemberian emicizumab adalah risiko terjadinya trombosis dan mikroangiopati trombosis. Pemantauan pasien yang mendapatkan profilaksis emicizumab menjadi sulit karena sejumlah kecil emicizumab dalam plasma akan mengganggu hasil pemeriksaan koagulasi. Pencegahan *co-administration* dengan *activated prothrombin complex concentrate (aPCC, FEIBA®)* pada dosis di atas 100 unit/kgBB dosis total dapat mengurangi risiko ini. Bila trombosis terjadi selama *co-administration*, aPCC harus dihentikan pemberiannya. Pemeriksaan

faktor koagulasi juga akan dipengaruhi oleh emicizumab dan tidak dapat digunakan untuk memantau efikasi. Kejadian thrombosis dilaporkan dari uji klinis pada 5 pasien dari total 8 pasien yang mendapatkan sejumlah rerata > 100U/kg/24 jam aPCC selama 24 jam atau lebih pada pasien yang mendapatkan profilaksis emicizumab. Beberapa pemeriksaan yang dapat dipengaruhi oleh emicizumab diantaranya: aPTT, inhibitor FVIII Bethesda assay, *one stage assay* (aktivitas FVIII), *Activated Clotting Time* (ACT), *aPTT-based activated protein C resistance*. Pemeriksaan yang tidak dipengaruhi emicizumab diantaranya: *Bethesda assay* menggunakan *bovine chromogenic reagents*, *Thrombin Time* (TT), aktivitas FX, *immune-based assay*, *genetic tests of coagulation factors*. Pemeriksaan koagulasi global yaitu *Tromboelastografi* (TEG), *Rotational Thromboelastometry* (ROTEM) dan *Thrombin Generation Assay* (TGA) merupakan pemeriksaan yang digunakan untuk monitoring terapi (LoE 4). *Clot waveform analysis* juga dapat digunakan untuk kuantifikasi emicizumab di plasma (LoE 4).

Apabila terjadi *breakthrough bleeding* atau perdarahan akut pada pasien yang telah mendapat profilaksis emicizumab, maka perlu dilakukan penyesuaian tata laksana karena pemberian profilaksis emicizumab akan mengubah fenotip perdarahan pasien menjadi lebih ringan dan mengubah homeostasis. Pada hemofilia A dengan inhibitor, perdarahan akut memerlukan pemberian rekombinan FVIIa (rFVIIa) dengan dosis 90-120 mcg/kg sebagai dosis awal. Mayoritas perdarahan akan teratasi setelah pemberian 1-3 dosis dengan frekuensi maksimal adalah interval 2 jam (LoE 4). Penggunaan aPCC untuk perdarahan akut yang telah mendapat profilaksis emicizumab harus dihindari, dan rFVIIa adalah pilihan. Jika perlu digunakan maka dosisnya adalah ≤ 50 IU/kg sebagai dosis awal dan tidak boleh melebihi dosis total 100 IU/kg/hari. Durasi juga harus dibatasi karena penggunaan ≥ 24 jam, terutama dengan dosis di atas 100 IU/kg/hari berhubungan dengan trombosis dan *thrombotic micro angiopathy* (TMA). Jika pasien telah menggunakan ≥ 24 jam maka harus diawasi semua gejala yang mengarah ke kejadian tromboemboli, pemantauan laboratorium marker TMA (D-dimer, fragmen prothrombin, hitung trombosit, kreatinin serum, LDH dan gambaran darah tepi). Pemantauan dilakukan sampai 48 jam dari dosis aPCC

terakhir. Untuk pasien profilaksis emicizumab tanpa inhibitor maka pilihan tata laksana pada breakthrough bleeding adalah FVIII konsentrat dan dosisnya mengikuti rekomendasi seperti saat pasien dalam terapi penggantian FVIII (LoE 4).

Rekomendasi pemberian emicizumab

World Federation of Hemophilia tahun 2020 merekomendasikan pemberian emicizumab sebagai profilaksis pada pasien hemofilia A dengan inhibitor. (*Level of evidence* 1, REKOMENDASI A)

G. Komplikasi Hemofilia

1. Muskuloskeletal

Komplikasi muskuloskeletal terjadi akibat tidak terkontrolnya perdarahan pada jaringan sekitar sendi dan otot ekstremitas. Pada 90% kasus hemofilia berat terjadi keterlibatan sistem muskuloskeletal (Lobet et al). Perdarahan otot dan sekitar sendi akan mengakibatkan kerusakan sendi dan otot yang apabila tidak terkendali akan berujung pada penurunan fungsi otot, kaku dan nyeri sendi dan penurunan kualitas hidup yang signifikan.

a) Sinovitis

Bila terjadi perdarahan sendi akut, sinovium sendi akan mengalami inflamasi, hiperemis dan *friable*. Perdarahan sendi berulang akan menyebabkan sinovium mengalami inflamasi kronik, hipertrofi, reaktif serta mudah rapuh dan mudah berdarah, sehingga sendi tampak membengkak (*swollen*) dan menjadi lebih mudah mengalami perdarahan spontan. Sendi yang telah mengalami perdarahan lebih dari tiga kali dalam 6 bulan disebut *target joint*, dan perlu mendapat perhatian khusus karena kemungkinan besar telah terjadi sinovitis kronis. Tujuan tata laksana sinovitis adalah deaktivasi sinovium sesegera mungkin dan mempertahankan fungsi sendi (LoE 5), menggunakan: faktor pembekuan yang diberikan dalam dosis dan frekuensi yang cukup untuk mencegah perdarahan berulang (6-8 minggu pemberian profilaksis sekunder) (LoE 2); fisioterapi (LoE 2), penggunaan NSAID COX-2 inhibitor untuk mengurangi inflamasi (LoE 2), penggunaan bracing fungsional yang memungkinkan sendi untuk bergerak secara terbatas sehingga

mencegah perdarahan sinovium berulang, dan sinovektomi (LoE 4).

Sinovitis kronis dapat dipastikan dengan pemeriksaan ultrasonografi atau MRI (*Magnetic Resonance Imaging*) sendi, dapat terlihat perubahan sinovium dan osteokondral sendi (LoE 4). Namun pemeriksaan MRI lebih sensitif dibandingkan dengan ultrasonografi. Sinovitis kronis dapat dipastikan dengan pemeriksaan ultrasonografi. Pada pemeriksaan USG dapat terlihat perubahan *synovium* dan osteokondral sendi.

Bila dengan terapi konservatif sinovitis kronik tidak berhasil diatasi dan tetap terjadi perdarahan berulang, maka perlu dilakukan tindakan sinovektomi (LoE 4). Pilihan utama adalah sinovektomi non-bedah, yaitu dengan *chemical* (rifampicin atau oxytetracycline chlorhydrate) atau *radioisotopic synoviorthesis* (phosphorus-32 or yttrium-90). *Chemical synovectomy* biayanya lebih murah dan cukup efektif, namun membutuhkan injeksi intraartikular berulang dan menyakitkan pasien. Suatu studi di Korea Selatan menunjukkan prosedur ini dapat menurunkan insiden hemarthrosis, memperbaiki gejala klinis, dan terutama pada artropati stadium awal dapat memperlambat perburukan secara radiologis. Pilihan utama adalah menggunakan radioisotop yang telah terbukti sangat efektif, efek samping minimal dan dapat dilakukan dengan rawat jalan. Pelayanan sinovektomi dengan radioisotop membutuhkan kemampuan memproses bahan radioaktif. Bila tindakan sinovektomi non bedah tidak dapat dilakukan, maka pilihan lainnya adalah sinovektomi bedah (artroskopik atau terbuka). Pada fase ini, sinovektomi bedah bertujuan untuk mengurangi volume massa sinovium yang reaktif dan rapuh sehingga dapat menurunkan kekerapan perdarahan sendi akut juga memudahkan pengendalian perdarahan akut dengan faktor pembekuan. Sinovektomi sebaiknya dilakukan oleh tim hemofilia terpadu yang berpengalaman.

b) Artropati hemofilik kronik

Bila sinovitis kronik terjadi dalam waktu lama disertai perdarahan berulang tidak dapat diatasi dengan baik, akan terjadi kerusakan sendi, atrofi otot dan berkurangnya

kemampuan bergerak (*range of motion*), yang disebut sebagai artropati hemofilia kronik (*chronic hemophilic arthropathy*). Kondisi ini umumnya terjadi pada usia dekade kedua kehidupan. Pada artropati kronik juga terjadi kontraktur (*flexion contractures*), sehingga gerak sendi sangat terbatas dan sering kali disertai nyeri. Bila kerusakan sendi berlanjut sinovium akan mengalami fibrosis, sehingga bengkak dan nyeri akan berkurang dan sendi akan mengalami proses kekakuan (*ankylosing*). Diagnosis ditegakkan secara klinis dan radiologis. Pada pemeriksaan foto polos *X-Ray* baru akan terlihat perubahan osteokondral pada stadium lanjut. Pemeriksaan ultrasonografi dan MRI tanpa kontras lebih baik dibandingkan foto *X-Ray* karena mampu memperlihatkan perubahan jaringan lunak dan osteokondral lebih dini. Pada pemeriksaan foto polos *X-Ray* baru akan terlihat perubahan osteokondral pada stadium lanjut. Pemeriksaan ultrasonografi dan MRI lebih baik dibandingkan foto *X-Ray* karena mampu memperlihatkan perubahan jaringan lunak dan osteokondral lebih dini. Selain itu dapat ditemukan penyempitan ruang sendi (*cartilage space*), erosi tulang, dan *subchondral bone cysts* yang akan menyebabkan permukaan sendi kolaps dan menimbulkan deformitas angularis. Pada stadium lanjut dapat ditemukan adanya fibrosis atau ankilosis tulang.

Tujuan utama tata laksana artropati kronik adalah memperbaiki fungsi gerak sendi, mengurangi nyeri, dan membantu pasien untuk dapat menjalankan aktifitas sehari-hari sebaik mungkin. Tata laksana artropati kronik meliputi pemberian analgetik, terapi fisik, pemberian faktor pembekuan untuk mencegah perdarahan berulang selama terapi fisik, koreksi deformitas sendi secara konservatif (*bracing, orthotics* atau *walking aids*) dan adaptasi disabilitas dalam kehidupan sehari-hari. Fisioterapi tersupervisi yang bertujuan mempertahankan kekuatan otot dan fungsi sendi merupakan hal penting, dan profilaksis sekunder dapat diberikan untuk mengatasi perdarahan berulang akibat fisioterapi (LoE 2). Tata laksana bedah (sesuai kondisi klinis dan kemampuan fasilitas medik yang tersedia) terindikasi bila tata laksana konservatif tidak berhasil mengembalikan sistem

muskuloskeletal untuk dapat menjalankan fungsi motorik dalam kehidupan sehari-hari. Pada fase ini, tata laksana bedah bertujuan untuk memperbaiki fungsi mobilitas pasien, dapat berupa membebaskan kontraktur sendi (*soft tissue surgery*), osteotomi rekontruksi (*bone surgery*) sampai pada penggantian sendi (*joint replacement*).

Rekomendasi Tata laksana Artropati Kronik

MRI dan USG lebih sensitif dibandingkan <i>X-ray</i> untuk menilai kerusakan sendi karena mampu memperlihatkan perubahan jaringan lunak dan osteokondral lebih dini. (<i>Level of evidence 4</i> , REKOMENDASI C)
--

Fisioterapi tersupervisi yang bertujuan mempertahankan kekuatan otot dan fungsi sendi merupakan hal penting, dan profilaksis sekunder dapat diberikan untuk mengatasi perdarahan berulang akibat fisioterapi (<i>Level of evidence 2</i> , REKOMENDASI B).

Apabila tata laksana fisioterapi tersupervisi tidak mapu mengembalikan fungsi muskuloskeletal untuk dapat menjalankan kehidupan sehari hari maka diindikasikan tata laksana bedah (<i>Level of evidence 4</i> , REKOMENDASI C)

c) Pseudotumor

Pseudotumor terjadi akibat perdarahan otot atau jaringan lunak yang tidak mendapat terapi adekuat, sehingga perdarahan yang terjadi semakin banyak dan menekan tulang dan struktur lain di sekitarnya. Pseudotumor sering terjadi pada tulang panjang dan pelvis. Bila tidak diobati, pseudotumor dapat mencapai ukuran yang sangat besar, merusak struktur neurovaskular dan menyebabkan fraktur patologis. Diagnosis ditegakkan berdasarkan klinis dan radiologis. Pemeriksaan radiologis yang dianjurkan adalah radiografi polos dan MRI tanpa kontras. Apabila MRI tidak tersedia, maka CT dengan kontras boleh dilakukan (LoE 4). Tata laksana meliputi pemberian faktor pembekuan, aspirasi atau tindakan bedah sesuai keadaan klinis. Pseudotumor ditata laksana sesuai dengan lokasi, ukuran,

kecepatan pertumbuhan dan efeknya terhadap struktur di sekitarnya. Pilihan tata laksana dimulai dari penggantian faktor pembekuan dan pemantauan, aspirasi dan *surgical ablation*. Terapi pengganti faktor selama 6 minggu direkomendasikan, dan diikuti dengan MRI serial. Jika ukuran tumor mengecil, maka pemberian faktor dapat diteruskan dan MRI diulang setiap 3 siklus (LoE 4). Aspirasi pseudotumor diikuti dengan injeksi *fibrin glue*, embolisasi arterial, atau radioterapi dapat bermanfaat untuk beberapa lesi. Eksisi bedah sampai amputasi diperlukan untuk pseudotumor besar, terutama yang mengerosi tulang (LoE 4).

d) Fraktur

Meskipun jarang, pasien hemofilia terutama yang telah mengalami artropati kronik berisiko mengalami fraktur di sekitar sendi yang memiliki kemampuan gerak terbatas. Fraktur juga sering terjadi akibat osteoporosis. Pencitraan pilihan bergantung pada tulang yang terlibat, yaitu radiografi polos apabila fraktur terjadi pada tulang apendikular dan CT pada tulang aksial. MRI dilakukan apabila pada radiografi atau CT ada kecurigaan hematoma intraartikular, subperiosteal, atau jaringan lunak. Bila terjadi fraktur maka harus dilakukan imobilisasi dan stabilisasi/fiksasi segera dan pemberian terapi faktor pembekuan dengan target kadar plasma minimal 50% selama 3-5 hari (LoE 4). Selanjutnya dosis dapat diturunkan hingga lama pemberian 10-14 hari, sampai tulang yang mengalami fraktur lebih stabil dan tidak terjadi perdarahan jaringan lunak di sekitarnya. Tata laksana lainnya sesuai keadaan klinis, dengan pilihan tata laksana secara konservatif atau bedah.

2. Infeksi Terkait Transfusi Faktor Pembekuan (*Transfusion-Related Infection*)

Sekitar tahun 1980-1990an, morbiditas dan mortalitas penyakit infeksi seperti hepatitis B, hepatitis C dan HIV pada pasien hemofilia di Amerika dan Kanada cukup tinggi karena transmisi virus melalui konsentrat faktor pembekuan yang dibuat dari plasma donor. Saat ini proses skrining infeksi dalam pembuatan konsentrat faktor

pembekuan telah jauh lebih maju dan makin banyaknya produk rekombinan menyebabkan angka transmisi infeksi jauh lebih rendah. Namun demikian di negara-negara berkembang termasuk Indonesia, yang masih banyak menggunakan kriopresipitat dan FFP/plasma sebagai sumber faktor pembekuan, angka kejadian infeksi di atas masih relatif tinggi. Oleh karena itu dianjurkan pemeriksaan uji tapis rutin setiap 6-12 bulan terhadap infeksi hepatitis B, hepatitis C dan HIV, atau bila terdapat kecurigaan secara klinis. Vaksinasi hepatitis A dan B dasar dan ulangan sangat dianjurkan bagi semua pasien hemofilia. Prinsip tata laksana infeksi hepatitis C pada hemofilia:

- a. Penilaian pasien hemofilia dengan hepatitis C dengan serologi anti-HCV untuk menentukan pajanan; *polymerase chain reaction* (PCR) HCV pada pasien hemofilia yang positif anti-HCV; *genotyping* HCV pada pasien dengan PCR HCV positif; tes fungsi hati dan penilaian fibrosis dan arsitektur hati;
- b. Terapi standar untuk pasien hemofilia dengan HCV adalah *Pegylated Interferon* (PEG-INF) dan ribavirin, yang memberikan respons virologi pada 61% pasien dengan hemofilia (LoE 1);
- c. Genotip HCV I dan koinfeksi HIV dapat memberikan respons yang kurang baik terhadap terapi anti-HCV; dan
- d. Di mana eradikasi HCV tidak dapat dicapai, direkomendasikan pemantauan secara regular (setiap 6-12 bulan) untuk mencegah penyakit hati stadium akhir (LoE 3).

Rekomendasi Terkait Komplikasi Hemofilia

Pada pasien yang masih menggunakan kriopresipitat dan FFP/plasma sebagai sumber faktor pembekuan diperlukan uji tapis rutin setiap 6-12 bulan terhadap infeksi hepatitis B, hepatitis C dan HIV, atau bila ada kecurigaan secara klinis. (*Level of evidence 4, REKOMENDASI C*)

3. Inhibitor

- a. Definisi dan faktor risiko

Inhibitor adalah antibodi IgG yang dibentuk oleh tubuh terhadap terapi yang diberikan dan bersifat menetralkan FVIII atau FIX. Pada penderita hemofilia A atau B, inhibitor langsung melawan FVIII atau FIX sehingga dapat menetralkan atau menghambat kemampuan untuk menghentikan perdarahan. Inhibitor lebih

sering ditemukan pada hemofilia A, terutama hemofilia A berat, dengan insiden sekitar 30%. Pada hemofilia B insidennya lebih rendah yaitu 1-3%. Inhibitor dapat menghilang sendiri dalam rerata kurun waktu 9 bulan pada sekitar 60% penderita, sedangkan sisanya (40%) menetap.

Faktor genetik dan faktor lingkungan berperan terhadap timbulnya inhibitor. Inhibitor paling sering terjadi pada keturunan *African* dan *Hispanic*, penderita hemofilia A berat, yang memiliki keluarga dengan antibodi FVIII. Risiko terbentuknya inhibitor berdasarkan mutasi yang terjadi antara lain *large deletions*, *nonsense mutations* dan *inversi intron 22*. Sistem imun berperan penting dalam reaksi tubuh terhadap FVIII atau FIX. Interaksi antara sel T dan B dan juga beberapa sinyal protein imun telah diidentifikasi menjadi faktor penting timbulnya inhibitor. Selain itu, *Major histocompatibility complex class II system* dan polimorfism sitokin (interleukin, tumor necrosis factor α) merupakan faktor terbentuknya inhibitor. Pemberian terapi itu sendiri mempengaruhi timbulnya inhibitor FVIII, antara lain pemberian pada profilaksis bedah dan paparan intensitas tinggi FVIII (durasi dan total dosis). Sebaliknya, profilaksis rutin dapat menurunkan risiko terbentuknya inhibitor (LoE 2b). Tipe konsentrat faktor pembekuan darah juga berperan dalam terjadinya inhibitor.

Penelitian *Survey of Inhibitors in Plasma-Product Exposed Toddlers* (SIPPET) tahun 2016 secara acak menilai 264 anak dibawah 6 tahun dengan hemofilia dan tanpa atau minimal terapi faktor sebelumnya untuk mendapatkan produk FVIII rekombinan atau dari plasma (LoE 1b). Pasien diikuti selama 50 hari selama terapi atau 3 tahun setelah randomisasi. Luaran primer yang dinilai adalah adanya inhibitor dengan titer minimal 0,4 BU; luaran sekunder adalah adanya inhibitor dengan titer tinggi, yaitu ≥ 5 *bethesda units* (BU). Dari 126 anak yang menerima FVIII rekombinan terdapat 47 anak memiliki inhibitor (37%), sedangkan dari 125 anak yang menerima faktor VIII dari plasma didapatkan 29 anak memiliki inhibitor (23%, *hazard ratio* untuk produk rekombinan 1,87). Inhibitor dengan titer tinggi muncul

lebih sering pada kelompok anak yang diberikan FVIII rekombinan (24 vs 16%).

Mekanisme yang dapat menjelaskan peningkatan risiko adanya inhibitor pada anak yang diberikan produk rekombinan sampai saat ini tidak diketahui. Produk FVIII yang didapatkan dari plasma pada studi SIPPET mengandung VWF dan protein plasma lainnya, juga berbeda pada modifikasi *post-translasional* dari produk rekombinan yang digunakan pada penelitian SIPPET yang dibuat dari jalur sel bukan manusia. Akan tetapi, tidak semua produk FVIII yang berasal dari plasma mengandung VWF dan beberapa produk FVIII dibuat dari jalur sel manusia; akibat dari perbedaan-perbedaan ini terhadap berkembangnya inhibitor masih belum diketahui.

Studi lain yang membandingkan produk faktor pembekuan yang digunakan dengan risiko terbentuknya inhibitor menemukan bahwa penggunaan rekombinan generasi kedua memiliki risiko 1,6 kali lipat terbentuknya inhibitor dibandingkan penggunaan rekombinan generasi ketiga, akan tetapi risiko terbentuknya inhibitor antara produk yang berasal dari plasma setara dengan risiko yang ditimbulkan produk rekombinan. Terdapatnya VWF pada produk faktor pembekuan tidak berhubungan dengan risiko terbentuknya inhibitor (LoE 2).

b. Diagnosis inhibitor pada hemofilia

Adanya inhibitor perlu dicurigai bila tidak ada perbaikan klinis setelah terapi yang adekuat (lihat tabel 10), atau merupakan bagian dari skrining rutin pada individu yang memiliki risiko paling tinggi untuk timbulnya inhibitor. Insiden tertinggi timbulnya inhibitor adalah pada 20 *exposure days* (ED) pertama terhadap faktor pembekuan, kemudian menurun pada 20-50 ED, dan setelah 50 ED risiko tersebut semakin menurun hingga mencapai laju konstan 2-5 per 1000 pasien per tahun pada 150 ED (LoE 2b). Hal ini dapat terjadi pada pemberian *on demand* maupun profilaksis. Pasien demikian disarankan untuk menjalani skrining setiap 5 ED sampai mencapai 20 ED, kemudian setiap 10 ED hingga pasien mencapai 50 ED, dan setidaknya 2 kali setahun sampai mencapai 150 ED (LoE 4). Pasien dewasa dengan >150 ED lebih jarang memerlukan

skrining, namun perlu disarankan pada kondisi tertentu misalnya: setelah pajanan intensif terhadap faktor pembekuan, sebelum operasi mayor, atau ketika respon klinis terapi perdarahan sub-optimal. Studi RODIN yang merupakan studi terbesar yang melibatkan *Previously Untreated Patients* (PUP) dengan hemofilia berat (n>600 pasien) menunjukkan inhibitor terbentuk setelah median 15 ED (LoE 2b). *Previously Untreated Patients* (PUP) adalah pasien hemofilia yang belum mencapai 50 ED dan merupakan pasien yang lebih berisiko untuk timbulnya inhibitor, sedangkan *Previously Treated Patients* (PTP) adalah pasien hemofilia yang telah mencapai 150 ED terhadap faktor. Diagnosis inhibitor ditegakkan dengan pemeriksaan kadar inhibitor faktor VIII dalam darah. *The Scientific Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis* telah merekomendasikan *Bethesda Assay* atau *Nijmegen-modified Bethesda assay* untuk pengukuran inhibitor. Prinsip dasar pemeriksaan inhibitor FVIII adalah pengukuran akurat penurunan aktivitas FVIII dalam campuran FVIII eksternal (plasma normal) + plasma yang diuji (konsentrasi 1:1) yang diinkubasi selama 2 jam pada suhu 37°C vs. *FVIII-deficient plasma* yang tidak mengandung inhibitor (LoE 4), kemudian persentase konsentrasi FVIII residual dihitung. Satu *Bethesda Unit* (BU) didefinisikan sebagai jumlah inhibitor yang mengakibatkan aktivitas residual FVIII sebesar 50%. Skala BU/mL pada sampel ditentukan dengan cara menginterpolasikan persentase aktivitas residual terhadap BU ke grafik. Hanya persentase residual FVIII yang berada di antara 25 – 75% yang dapat digunakan untuk menentukan level inhibitor. Nilai inhibitor > 2 BU/mL memerlukan dilusi plasma dan hasilnya dikoreksi dengan memperhitungkan faktor dilusi. Pemeriksaan menggunakan metode Bethesda adalah uji yang digunakan sebagai standar pemeriksaan inhibitor pada hemofilia A. Pada *Nijmegen-modified Bethesda assay*, dilakukan standardisasi pH dan protein dari campuran plasma, sehingga akan mengurangi kerentanan konsentrasi FVIII dalam campuran terhadap deteriorasi dan peningkatan spesifitas uji dengan menurunkan angka positif palsu dalam pelaporan hasil menggunakan nilai

potong 0,5 BU/mL. Diskrepansi antar laboratorium untuk kedua pemeriksaan ini telah dilaporkan diantara 10-15% (Nijmegen-modified Bethesda) dan 13-33% (Bethesda); (LoE 4). Hal lain yang juga perlu diperhatikan adalah inhibitor FVIII yang telah terikat dengan FVIII dalam bentuk kompleks imun tidak akan terdeteksi menggunakan Bethesda-Nijmegen assay. Deteksi inhibitor setelah pemberian infusan FVIII pada pasien yang diduga atau yang telah diketahui memiliki inhibitor tidak akan memberikan hasil akurat.

Berdasarkan titernya, inhibitor F VIII <5 BU dikategorikan sebagai inhibitor titer rendah, sedangkan >5 BU adalah inhibitor titer tinggi. Idealnya, pemeriksaan inhibitor F VIII dilakukan secara rutin, terutama dalam waktu 150 hari pemberian konsentrat faktor VIII (*exposure days*) pada pasien anak maupun dewasa, setelah itu setiap 6-12 bulan sekali. Pemeriksaan inhibitor juga dianjurkan sebelum tindakan operasi dan pada pasien yang mendapat terapi konsentrat FVIII pada 20-100 *exposure days* (ED) (lihat bag pembahasan inhibitor). Satu BU menunjukkan jumlah inhibitor yang menginaktivasi 50% FVIII yang bercampur dengan plasma pasien. Setelah *inhibitor* terdeteksi, dilakukan pemeriksaan titer *inhibitor* kemudian penderita dapat digolongkan ke dalam 3 kategori yaitu:

- 1) *Low titer inhibitor, low responder*, bila titer *inhibitor* tidak lebih dari 5 BU setelah diberikan terapi pengganti; dan
- 2) *Low titer inhibitor, high responder*, bila titer *inhibitor* meningkat lebih dari 5 BU setelah pemberian terapi pengganti.

High titer inhibitor, high responder, bila titer *inhibitor* lebih dari 5 BU dan kemudian meningkat setelah diberikan terapi pengganti.

Rekomendasi Diagnosis Inhibitor

Inhibitor harus dievaluasi pada pasien hemofilia yang tidak mengalami perbaikan klinis dengan pemberian faktor pembekuan standar sesuai protokol (*Level of evidence 4, REKOMENDASI C*)

<p><i>The Scientific Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis</i> telah merekomendasikan <i>Bethesda Assay</i> atau <i>Nijmegen-modified Bethesda assay</i> untuk pengukuran inhibitor. (<i>Level of evidence 1, REKOMENDASI A</i>)</p>
<p>Untuk pasien anak, uji tapis inhibitor perlu dikerjakan sekali setiap 5 <i>exposure days</i> sampai 20 <i>exposure days</i> (ED), setiap 10 ED antara 21-50 ED, dan setidaknya dua kali dalam setahun sampai 150 ED. Pada pasien dewasa dengan >150 ED, selain uji tapis setiap 6-12 bulan, uji tapis dilakukan saat respon terapi standar tidak adekuat. (<i>Level of evidence 2, REKOMENDASI B</i>)</p>
<p>Pemeriksaan inhibitor harus dilakukan sebelum pembedahan atau jika hasil pemeriksaan saat pemulihan tidak sesuai harapan dan ketika respon klinis perarahan <i>sub-optimal</i> pasca operasi. (<i>Level of evidence 2, REKOMENDASI B</i>) Pemeriksaan inhibitor juga dianjurkan sebelum tindakan operasi dan pada pasien yang mendapat terapi intensif konsentrat FVIII lebih dari 5 hari dalam waktu 1 bulan setelah pemberian konsentrat FVIII yang terakhir. (<i>Level of evidence 4, REKOMENDASI C</i>)</p>

c. Tata laksana hemofilia dengan inhibitor

Penanganan penderita hemofilia dengan inhibitor, terdiri dari 3 komponen yaitu penanganan perdarahan akut, *immune tolerance induction*, dan profilaksis emicizumab (lihat sub bab emicizumab). Tata laksana perdarahan akut pada pasien dengan inhibitor, dibedakan untuk pasien dengan inhibitor titer rendah dan inhibitor titer tinggi meliputi:

1) Inhibitor titer rendah

High dose factor concentrates atau pemberian konsentrat faktor pembekuan darah dosis tinggi digunakan pada pasien dengan inhibitor titer rendah (LoE 4). Dosis yang digunakan untuk mengontrol perdarahan akut adalah FVIII 2-3x lipat dari biasanya (LoE 4). Perhitungan dosis dilakukan dengan menghitung dosis yang dibutuhkan untuk mensaturasi/menetralkan inhibitor, kemudian dosis yang diperlukan untuk menaikkan aktivitas faktor ke kadar yang

diinginkan (lihat tabel 10). Perhitungannya dapat menggunakan rumus berikut: $2 \times BB \times (80 \times 100 - Ht) / 100 \times IB$. Keterangan: BB adalah berat badan dalam kilogram, Ht adalah hematocrit, dan IB adalah titer inhibitor dalam *Bethesda Unit*.

Namun demikian belum didapatkan bukti yang berkualitas baik untuk menilai efikasi FVIII dosis tinggi untuk mengontrol perdarahan akut. Lain halnya penggunaan dosis tinggi FVIII untuk pembedahan yang memberikan respon 100% pada *low titre, low responding inhibitor*, dan 80% pada *high titre, high responding inhibitor* (LoE 4). Rekomendasi dosis FVIII adalah 50-100 IU/kg diulang setiap 8-12 jam. Dosis F IX adalah 100-200 IU/kg setiap 12-24 jam. Respon terapi sebaiknya dievaluasi dalam 5-7 hari.

Rekomendasi Tata Laksana Perdarahan Akut pada Hemofilia dengan Inhibitor Titer Rendah

Tata laksana perdarahan akut pada hemofilia dengan inhibitor titer rendah diberikan konsentrat faktor pembekuan dosis tinggi (2-3 kali lipat dosis biasa),. Rekomendasi dosis FVIII adalah 50-100 IU/kg diulang setiap 8-12 jam. Dosis F IX adalah 100-200 IU/kg setiap 12-24 jam (*Level of evidence 4, REKOMENDASI C*)

2) Inhibitor titer tinggi

Activated Prothrombin Complex Concentrates (aPCC) dan *Recombinant Human Factor Viii* (rFVIIa) merupakan *bypassing agents* yang digunakan pada pasien inhibitor titer tinggi yang mengalami perdarahan akut. *Factor Eight Inhibitor Bypassing Agent* (FEIBA®) sebagai APCC terbuat dari *human plasma* dan terdiri dari beberapa faktor koagulasi yaitu FVII, FIX, dan FX. APCC terbukti efektif untuk 60–90% perdarahan otot serta pencegahan perdarahan pada operasi mayor dan minor. Jika digunakan lebih dari 1-2 dosis maka dapat mencapai hemostasis pada 80-100% episode perdarahan (LoE 2b). Dosis APCC yang dianjurkan yaitu 50–100 unit/kgBB setiap 6–12 jam per infus tergantung derajat perdarahan, dan sebaiknya

pemberian tidak melebihi 5 kali dosis maksimal (maksimal dosis 200 U/kg/hari); LoE 1b. Pemberian FEIBA Immuno dengan dosis 5070 IU/kg memiliki efektivitas 93% dalam mengontrol perdarahan pada 46 pasien hemofilia A dengan inhibitor FVIII > 4 Bethesda unit, dan 3 pasien hemofilia B (LoE 2b). *Recombinant Human Factor VIIa* (rFVIIa, NovoSeven®) adalah produk sintesis yang juga diberikan secara berkala (biasanya setiap 2-3 jam). Untuk hemarthrosis dapat digunakan dosis rFVIIa 90 mcg/kg, sedangkan untuk perdarahan mengancam jiwa dapat diberikan 120 mcg/kg diberikan setiap 2-3 jam. *Recombinant human factor VIIa* dosis tunggal 270 µg/kgBB juga dilaporkan efektif mengatasi perdarahan sendi. Penggunaan obat-obat *bypassing agent* memerlukan pengetahuan dan pelatihan khusus serta sebaiknya hanya dilakukan oleh tim hemofilia terpadu yang terlatih. Studi FENOC (*FEIBA NovoSeven Comparative*) adalah studi acak, terbuka pertama yang dilakukan untuk membandingkan kedua *bypassing agent*, dan menemukan bahwa baik FEIBA maupun rFVIIa memiliki efektivitas yang setara dalam mengatasi perdarahan sendi (LoE 1b). Selain penggunaan *bypassing agents*, terdapat studi lain yang menggunakan *highly purified porcine FVIII* (pFVIII) dan menemukan bahwa efikasi pFVIII 100% pada *high responding, high titre inhibitor*, serta 60-90% pada kasus pembedahan (LoE 2b).

Rekomendasi Tata Laksana Perdarahan Akut pada Hemofilia dengan Inhibitor Titer Tinggi

<p>Tata laksana perdarahan akut pada hemofilia dengan inhibitor titer tinggi menggunakan <i>bypassing agents</i> yaitu aPCC 50-100 U/kgBB/6-12 jam dengan dosis maksimal 200 U/kg/hari atau rFVIIa dengan dosis 90 mcg/kg/2-3 jam untuk hemarthrosis atau 120 mcg/kg/2-3 jam untuk perdarahan mengancam jiwa. Keduanya memiliki efektivitas setara dalam mengatasi perdarahan sendi (Level of evidence 1b, REKOMENDASI A)</p>

- 3) Desmopressin (DDVP)
DDVP memiliki peranan dalam tata laksana perdarahan minor pada hemofilia dengan inhibitor dan risiko tinggi mutasi.
- 4) *Recombinant porcine factor VIII (Obizur®)* cukup efektif pada kondisi perdarahan serius dan kadar titer inhibitor *porcine FVIII* rendah.
- 5) Plasmaferesis
Plasmaferesis merupakan prosedur untuk membuang inhibitor dari darah penderita. Biasanya dilakukan pada keadaan yang membutuhkan penurunan cepat titer inhibitor, contohnya sebelum operasi besar, atau perdarahan akut yang tidak dapat dikontrol dengan *bypassing agents*.

d. *Immune Tolerance Induction (ITI)*

Immune Tolerance Induction (ITI) didefinisikan sebagai eradikasi inhibitor dengan pemberian antigen dosis tinggi dan atau terapi modulasi imun. ITI adalah pemberian berkala faktor koagulasi untuk merangsang toleransi imun perifer, dapat mengeliminasi inhibitor pada beberapa pasien dengan kegagalan sekitar 40-50%, namun prosedur ini membutuhkan biaya sangat mahal. Beberapa metode ITI yang pernah dilakukan di beberapa negara maju antara lain adalah protokol Malmö, *protokol Bonn*, dan pemberian F VIII dengan dosis 25 IU/kg selang sehari, dengan keberhasilan yang bervariasi antara 60-87. (lihat tabel 17) Dua regimen ITI yaitu high-dose dan low-dose telah diperkenalkan. Protokol high-dose merupakan modifikasi *protocol Bonn*, dengan penggunaan FVII 100-150 IU/kg, 2 kali sehari, dengan atau tanpa aPCC harian. Protokol modifikasi Bonn ini memiliki angka kesuksesan mencapai 85%. Protokol *low-dose* merupakan modifikasi *Van Creveld/ Dutch protocol* menggunakan FVIII 25 IU/kg setiap 2 hari, dan memiliki estimasi kesuksesan mencapai 85%.

Tabel 17. *Protokol immune tolerance induction*

Protokol <i>Bonn</i> (LoE 2b)	Protokol <i>Malmo</i> (LoE 2b)	Protokol <i>Van Creveld</i> (LoE 2b)
Faktor VIII 100 U/Kg BID FEIBA 100 U/ Kg BID	Penggunaan imunoabsorsi Protein A jika titer <i>inhibitor</i> >10 BU/mL _{SEP} <ul style="list-style-type: none"> • Siklofosfamid 12-15 mg/Kg/hari IV X 2 hari selanjutnya 2-3 mg/kg/hari X 8-10 hari • Faktor VIII diberikan untuk mencapai kadar faktor VIII sebanyak 40-100%, kemudian infus faktor VIII setiap 8-12 jam untuk mencapai kadar faktor VIII 30-80% • IVIG 2,5-5 gram IV secepatnya setelah pemberian infus faktor VIII selanjutnya 0,4 gram/kg/hari selama 4-8 hari 	Faktor VIII 25-50 IU/Kg

Eradikasi inhibitor yang dapat dilakukan dengan metode lain adalah:

1) Steroid dan sitotoksik

Pemberian prednisolone 1 mg/kg/hari selama 3 minggu dapat mencapai respon komplit pada 30% pasien. Kombinasi prednisolone dan siklofosfamid oral 50-150 mg/hari berespon sekitar 70-80%. Steroid pun dapat dikombinasikan dengan azatioprin dan vinkristin.

- 2) *Intravenous Immunoglobulin* (IVIG) dosis tinggi
Sekitar 30% pasien *acquired* hemofilia A berespon terhadap pemberian immunoglobulin 2 gr/kg/hari selama 2-5 hari.
- 3) Siklosporin A.
Pemberian tunggal siklosporin A 10-15 mg/kg/hari atau kombinasi dengan imunosupresi lainnya dapat dipertimbangkan setelah kegagalan lini pertama.
- 4) Imunosupresi dan imunoabsorpsi (*modified Bonn/Malmo regimen*).
Kombinasi siklofosfamid oral 1-2 mg/kg/hari, prednisolone 1 mg/kg/hari, imunoabsorpsi dosis besar selama 1-5 hari setiap minggu, IVIG 0-3 gr/kg/hari selama 5-7 minggu dan FVIII 100 U/kg/hari dilaporkan dapat mengontrol perdarahan dengan cepat dan dalam 3 hari inhibitor tidak terdeteksi dan mencapai remisi komplisit sekitar 88% dengan rata-rata 14 hari
- 5) Rituximab
Beberapa pasien dengan kegagalan ITI mendapatkan *salvage treatment* dengan anti CD20. Pada beberapa kasus menunjukkan keberhasilan eradikasi inhibitor dengan rituximab baik pemakaian tunggal maupun kombinasi dengan imunosupresif lain pada pasien *acquired* hemofilia A (AHA) refrakter. Keberhasilan eradikasi inhibitor dengan rituximab dosis 375 mg/m² setiap minggu selama 4 minggu pada pasien AHA sudah terjadi pada tahun 2001. Pemberian kombinasi dengan siklofosfamid pada pasien dengan titer inhibitor >100 BU/mL menurunkan respon parsial.
Terdapat beberapa faktor risiko yang dapat mengurangi keberhasilan ITI, diantaranya usia >8 tahun saat terbentuk inhibitor, adanya inhibitor >12 bulan, titer antibodi tertinggi >200 BU/mL, durasi antara adanya inhibitor dan ITI >2 tahun dan titer inhibitor saat memulai ITI >10 BU/mL.
Belum terdapat standar regimen untuk ITI, namun pasien dengan risiko tersebut dipertimbangkan pemberian dosis tinggi (F VIII 200 IU/kg/hari), dan penggunaan *plasma derived* F VIII. Suatu penelitian multisenter, prospektif, acak membandingkan penggunaan *high-dose* (200 IU/kg/hari)

dengan low-dose (50 IU/kg, 3x seminggu) pada 115 pasien yang memiliki “*good risk profile*”, dan high titre inhibitor. Angka keberhasilan tidak berbeda antara kelompok *high-dose* dan *low dose*, namun titer negatif lebih cepat tercapai pada kelompok *high-dose*. Keberhasilan respon ITI berdasarkan konsensus internasional didefinisikan dengan tidak terdeteksinya titer inhibitor (0,6 BU/mL), FVII in vivo perbaikan > 66% dari yang diharapkan, waktu paruh FVIII > 6 jam setelah periode *wash out* 72 jam dari infusan terakhir. Kegagalan respon ITI didefinisikan dengan adanya penurunan titer inhibitor <20% dalam waktu 6 bulan setelah 3 bulan pertama ITI atau respon parsial dalam 33 bulan. dan pada pasien tersebut dipertimbangkan untuk terapi lini kedua, yaitu mengganti F VIII dengan yang mengandung faktor von willebrand (vWF), meningkatkan dosis atau modulasi imun seperti terapi anti CD 20.

Rekomendasi Terapi ITI untuk Eradikasi Inhibitor

Penatalaksanaan inhibitor menggunakan *immune tolerance induction* (ITI) bertujuan eradikasi inhibitor. *Protocol van Creveld (low dose)* yaitu pemberian F VIII dengan dosis 25 IU/kg selang sehari, memiliki angka keberhasilan sebesar 85%. (*Level of evidence* 2b, REKOMENDASI B)

H. Prognosis Hemofilia

1. Mortalitas

Perdarahan intrakranial merupakan penyebab utama kematian terkait perdarahan pada pasien hemofilia. Gagal fungsi hati dilaporkan sebagai penyebab kematian pada 33% penderita hemofilia berat dan 26% penderita hemofilia ringan. Berdasarkan laporan registri hemofilia di Amerika Serikat pada tahun 1998 sampai 2011 didapatkan 7.486 pasien hemofilia, terdiri atas 65,4% dengan hemofilia berat, 34,6% dengan hemofilia ringan, 81,4% dengan hemofilia A, 18,6% dengan hemofilia B. Pada hemofilia berat dilaporkan jumlah kematian sebanyak 551 dengan penyebab kematian yaitu penyakit hati sebanyak 33% dan perdarahan terkait hemofilia sebanyak 14,6%. Sedangkan pada hemofilia ringan, 26%

pasien meninggal karena penyakit hati dan 10,7% akibat perdarahan terkait hemofilia.

2. Morbiditas

Hemofilia merupakan penyakit gangguan perdarahan yang diderita seumur hidup dengan berbagai tingkat keparahan. Penyebab utama kecacatan pada hemofilia adalah penyakit sendi kronis. Perdarahan sendi dan artropati yang timbul bervariasi bergantung pada tingkat keparahan penyakit dan adanya inhibitor. Kualitas hidup dan fungsi fisik pada penderita dewasa hemofilia A berat dengan terapi profilaksis lebih baik daripada kelompok tanpa profilaksis, dan penderita yang menerima terapi *on demand* yang beralih menjadi terapi profilaksis.

BAB IV
RANGKUMAN PERINGKAT BUKTI DAN DERAJAT REKOMENDASI

Rekomendasi Diagnosis

1. Pemeriksaan untuk uji penapisan pasien yang dicurigai mengalami kelainan perdarahan adalah: hitung trombosit, BT, PT dan APTT. (<i>Level of evidence</i> 1b, REKOMENDASI A)
2. Pemeriksaan radiografi sendi dapat digunakan untuk penegakan diagnosis awal dan menentu derajat beratnya kerusakan sendi/tulang, serta evaluasi jangka panjang. (<i>Level of evidence</i> 4, REKOMENDASI C)
3. Pemeriksaan MRI merupakan standar baku dalam diagnosis kerusakan sendi/tulang secara menyeluruh dan pemantauan (<i>Level of evidence</i> 1b, REKOMENDASI A). Pemeriksaan ultrasonografi dapat digunakan sebagai alternatif pemeriksaan pencitraan untuk menilai kerusakan sendi apabila tidak ada fasilitas/ kesulitan melakukan MRI. (<i>Level of evidence</i> 2, REKOMENDASI B)

Rekomendasi Tata Laksana

1. Pemberian faktor pembekuan mengacu pada dosis yang sesuai dengan lokasi perdarahan (tabel 10). (<i>Level of evidence</i> 2, REKOMENDASI B) Jika perdarahan berlanjut, dosis dapat diulang kedua kalinya dalam 12 jam (hemofilia A) atau 24 jam (hemofilia B) (<i>Level of evidence</i> 3, REKOMENDASI C)
2. Asam traneksamat bermanfaat untuk mengontrol perdarahan dari kulit dan mukosa (<i>Level of Evidence</i> 2, REKOMENDASI B)
3. <i>World Federation of Hemophilia</i> tahun 2012 merekomendasikan terapi profilaksis untuk mencegah perdarahan dan destruksi sendi, untuk mempertahankan fungsi muskuloskeletal yang normal. (<i>Level of evidence</i> 1b, REKOMENDASI A)
4. Pemberian profilaksis FVIII dosis rendah 10 IU/kg, 2 kali per minggu merupakan rekomendasi tata laksana hemofilia A di negara berkembang (<i>Level of evidence</i> 1b, REKOMENDASI A).
5. Pemberian profilaksis FIX dosis rendah 10-15 IU/kg, 2 kali per minggu merupakan rekomendasi tata laksana hemofilia B di negara berkembang (<i>Level of evidence</i> 4, REKOMENDASI C)
6. Tata laksana episode perdarahan ringan – sedang dapat dilakukan di

<p>rumah. Untuk perdarahan sendi dan otot, pertolongan pertama yang dapat dilakukan sebelum memberikan faktor pembekuan adalah RICE (<i>Level of evidence 3, REKOMENDASI C</i>)</p>
<p>7. <i>Home treatment</i> memberikan akses langsung terhadap faktor pembekuan sehingga tata laksana awal lebih optimal dan dapat menurunkan nyeri, disfungsi dan disabilitas jangka panjang serta menurunkan angka admisi rumah sakit untuk komplikasi. (<i>Level of evidence 3, REKOMENDASI C</i>)</p>
<p>8. Pasien hemofilia yang memerlukan tindakan operatif sebaiknya dikonsultasikan dengan pusat tata laksana hemofilia secara komprehensif. (<i>Level of evidence 3, REKOMENDASI C</i>).</p>
<p>9. Evaluasi preoperatif harus meliputi penapisan inhibitor dan pemeriksaan inhibitor. (<i>Level of evidence 4, REKOMENDASI C</i>)</p>
<p>10. Manajemen nyeri pada pasien hemofilia mengikuti alur tata laksana nyeri. Beberapa inhibitor COX-2 dapat digunakan untuk mengurangi nyeri artritik. (<i>Level of evidence 2, REKOMENDASI B</i>)</p>
<p>11. Rehabilitasi merupakan bagian aktif tata laksana perdarahan sendi akut (<i>Level of evidence 2, REKOMENDASI B</i>)</p>
<p>12. Evaluasi berkala perlu dilakukan setidaknya setiap 12 bulan untuk memantau dan mengidentifikasi dini potensi masalah khususnya muskuloskeletal (<i>Level of evidence 3, REKOMENDASI C</i>)</p>

Rekomendasi Perkembangan Terapi

<p><i>World Federation of Hemophilia</i> tahun 2020 merekomendasikan pemberian emicizumab sebagai profilaksis pada pasien hemofilia A dengan inhibitor. (<i>Level of evidence 1, REKOMENDASI A</i>)</p>

Rekomendasi Terkait Komplikasi

<p>1. MRI dan USG lebih sensitif dibandingkan <i>X-ray</i> untuk menilai kerusakan sendi karena mampu memperlihatkan perubahan jaringan lunak dan osteokondral lebih dini. (<i>Level of evidence 4, REKOMENDASI C</i>)</p>
<p>2. Fisioterapi tersupervisi yang bertujuan mempertahankan kekuatan otot dan fungsi sendi merupakan hal penting, dan profilaksis sekunder dapat diberikan untuk mengatasi perdarahan berulang akibat fisioterapi (<i>Level of evidence 2, REKOMENDASI B</i>). Apabila tatalaksana fisioterapi tersupervisi tidak mampu mengembalikan</p>

	fungsi muskuloskeletal untuk dapat menjalankan kehidupan sehari hari maka diindikasikan tatalaksana bedah. (<i>Level of evidence 4, REKOMENDASI C</i>)
3.	Pada pasien yang masih menggunakan kriopresipitat dan FFP/plasma sebagai sumber faktor pembekuan diperlukan uji tapis rutin setiap 6-12 bulan terhadap infeksi hepatitis B, hepatitis C dan HIV, atau bila ada kecurigaan secara klinis. (<i>Level of evidence 4, REKOMENDASI C</i>)
4.	Inhibitor harus dievaluasi pada pasien hemofilia yang tidak mengalami perbaikan klinis dengan pemberian faktor pembekuan standar sesuai protokol (<i>Level of evidence 4, REKOMENDASI C</i>)
5.	<i>The Scientific Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis</i> telah merekomendasikan <i>Bethesda Assay</i> atau <i>Nijmegen-modified Bethesda assay</i> untuk pengukuran inhibitor. (<i>Level of evidence 1, REKOMENDASI A</i>)
6.	Untuk pasien anak, uji tapis inhibitor perlu dikerjakan sekali setiap 5 exposure days sampai 20 <i>exposure days</i> (ED), setiap 10 ED antara 21-50 ED, dan setidaknya dua kali dalam setahun sampai 150 ED. Pada pasien dewasa dengan > 150 ED, selain uji tapis setiap 6-12 bulan, uji tapis dilakukan saat respon terapi standar tidak adekuat. (<i>Level of evidence 2, REKOMENDASI B</i>)
7.	Pemeriksaan inhibitor harus dilakukan sebelum pembedahan atau jika hasil pemeriksaan saat pemulihan tidak sesuai harapan dan ketika respon klinis perdarahan sub-optimal pasca operasi. (<i>Level of evidence 2, REKOMENDASI B</i>) Pemeriksaan inhibitor juga dianjurkan sebelum tindakan operasi dan pada pasien yang mendapat terapi intensif konsentrat FVIII lebih dari 5 hari dalam waktu 1 bulan setelah pemberian konsentrat FVIII yang terakhir. (<i>Level of evidence 4, REKOMENDASI C</i>)
8.	Tata laksana perdarahan akut pada hemofilia dengan inhibitor titer rendah diberikan konsentrat faktor pembekuan dosis tinggi (2-3 kali lipat dosis biasa). Rekomendasi dosis FVIII adalah 50-100 IU/kg diulang setiap 8-12 jam. Dosis F IX adalah 100-200 IU/kg setiap 12-24 jam (<i>Level of evidence 4, REKOMENDASI C</i>)
9.	Tata laksana perdarahan akut pada hemofilia dengan inhibitor titer tinggi menggunakan <i>bypassing agents</i> yaitu aPCC 50-100 U/kgBB/6-12 jam dengan dosis maksimal 200 U/kg/hari atau rFVIIa dengan dosis 90 mcg/kg/2-3 jam untuk hemartrosis atau 120 mcg/kg/2-3 jam untuk

perdarahan mengancam jiwa. Keduanya memiliki efektivitas setara dalam mengatasi perdarahan sendi (<i>Level of evidence 1b, REKOMENDASI A</i>)
10. Penatalaksanaan inhibitor menggunakan <i>immune tolerance induction</i> (ITI) bertujuan eradikasi inhibitor. <i>Protocol van Creveld (low dose)</i> yaitu pemberian F VIII dengan dosis 25 IU/kg selang sehari, memiliki angka keberhasilan sebesar 85%. (<i>Level of evidence 2b, REKOMENDASI B</i>)

Recommendation for Diagnosis

1. <i>Screening tests to identify patient with suspected bleeding disorders are: platelet count, bleeding time (BT), prothrombin time (PT), and activated partial thromboplastin time (aPTT) (Level of evidence 1b, GRADES A)</i>
2. <i>Radiology examination can be used as initial diagnosis, to assess the severity of musculoskeletal complications, and also for the long term evaluation (Level of evidence 4, GRADES C)</i>
3. <i>Magnetic Resonance Imaging (MRI) is a gold standard examination to diagnose and monitor the musculoskeletal complications. (Level of evidence 1b, GRADES A). Ultrasound can be used as an alternative imaging examination to determine joint destruction if there's no supported facilities to perform MRI. (Level of evidence 2, GRADES B) The severity level is assessed with HEAD-US score. (Level of evidence 2, GRADES B)</i>

Recommendation for Treatment

1. <i>The administration dose of clotting factor refers to the site of bleeding. (table 3.9). (Level of evidence 2, GRADES B) If bleeding persists, the second dose could be repeated within 12 hours (hemophilia A) or 24 hours (hemophilia B) (Level of evidence 3, GRADES C)</i>
2. <i>Tranexamic acid is beneficial to control skin and mucose bleeding (Level of evidence 2, GRADES B)</i>
3. <i>In 2012, World Federation of Hemophilia recommends prophylaxis to prevent bleeding and joint destruction and to preserve normal musculoskeletal function. (Level of evidence 1b, GRADES A)</i>
4. <i>Prophylaxis with low dose of FVIII 10IU/kg twice a week, is recommended for hemophilia A treatment in developing country (Level of evidence 1b, GRADES A)</i>
5. <i>Prophylaxis with low dose of FIX is given 10-15 IU/kg twice week, is</i>

<p><i>recommended for hemophilia B in developing country (Level of evidence 4, GRADES C)</i></p>
<p>6. <i>Mild to moderate bleeding episode can be treated in a home therapy setting. Rest, Ice, Compression, and Elevation (RICE) may be used as the first aid for bleeding in muscles and joints before clotting factor is given. (Level of evidence 3, GRADES C)</i></p>
<p>7. <i>Home treatment allows immediate access to clotting factor, hence optimal early treatment resulting in decreased pain, dysfunction, and longterm disability and decrease hospital admissions for complications. (Level of evidence 3, GRADES C)</i></p>
<p>8. <i>Patient with hemophilia A who needs surgery or invasive procedures is needed to be treated in the comprehensive hemophilia treatment centre. (Level of evidence 3, GRADES C).</i></p>
<p>9. <i>Pre-operative assessment should include inhibitor screening and inhibitor assay. (Level of evidence 4, GRADES C)</i></p>
<p>10. <i>Pain management in patient with hemophilia refers to the step ladder. COX-2 inhibitors may be used for arthritic pain. (Level of evidence 2, GRADES B)</i></p>
<p>11. <i>Rehabilitation is an active part of the management in acute joint bleeding episodes. (Level of evidence 2, GRADES B)</i></p>
<p>12. <i>Regular evaluation is needed to be done at least every 12 months to monitor and identify potential problems mainly in musculoskeletal (Level of evidence 3, GRADES C)</i></p>

Recommendation for Therapeutic Development

<p><i>World Federation of Hemophilia in 2020 recommends that emicizumab should be used for regular prophylaxis in patients with hemophilia A with inhibitor, and also can be used in patients with hemophilia A without inhibitor. (Level of evidence 1, GRADES A)</i></p>
--

Recommendation Related to Complication

<p>1. <i>MRI and ultrasound are more sensitive compare to X-ray to examine joint destruction and will show early change in soft tissue and osteochondral (Level of evidence 4, GRADES C)</i></p>
<p>2. <i>Supervised physiotherapy aiming to preserve muscle strength and functional ability is very important. Secondary prophylaxis may be necessary if recurrent bleeding occurs as a result of physiotherapy. (Level</i></p>

<p>of evidence 2, GRADES B).</p> <p>Surgical procedure is indicated if physiotherapy failed to preserve musculoskeletal functions in activity daily living. (Level of evidence 4, GRADES C)</p>
<p>3. All hemophilia patients treated with cryoprecipitate or Fresh Frozen Plasma should be screened for hepatitis B, hepatitis C, and HIV infection at least every 6-12 months or when clinically indicated. (Level of evidence 4, GRADES C)</p>
<p>4. Inhibitor should be evaluated in hemophilia patient who fails to respond clinically to clotting factor. (Level of evidence 4, GRADES C)</p>
<p>5. The Scientific Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis recommend Bethesda Assay or Nijmegen-modified Bethesda assay for inhibitor testing (Level of evidence 1, GRADES A)</p>
<p>6. For children, inhibitors should be screened once every five exposure days until 20 exposure days, every 10 exposure days between 21-50 exposure days, and at least twice a year until 150 exposure days. For adult with more than 150 exposure days, apart from 6-12 monthly review, screening has to be done if any failure to respond to adequate factor concentrate replacement therapy. (Level of evidence 2, GRADES B)</p>
<p>7. Inhibitor test should be assessed prior to surgery or if recovery assays are not as expected, or when clinical response to treatment of bleeding is sub-optimal in the post-operative period. (Level of evidence 2, GRADES B)</p> <p>Inhibitor test also should be done prior to surgery and in patient who has been intensively treated with FVIII concentrate for 5 days within 1 month from the last dose of FVIII concentrate. (Level of evidence 4, GRADES C)</p>
<p>8. Management of acute bleeding in hemophilia patient with low titre inhibitor is high dose concentrate factor (2-3 times higher than the normal dose). The recommendation dose for FVIII is 50-100 IU/kg, repeated every 8-12 hours, and 100-200 IU/kg every 12-24 hours for FIX. (Level of evidence 4, GRADES C)</p>
<p>9. Management of acute bleeding in low titre inhibitor is bypassing agent with active prothrombin complex concentrate (aPCC) 50-100/U/kg 6-12 hours, with maximal dose 200 U/kg/days or recombinant factor VIIa (rFVIIa) 90 mcg/kg/2-3 hours for hemarthrosis or 120 mcg/kg/2-3 hours for life-threatening bleeding episode. The efficacy of two doses of rVIIa and one</p>

dose of aPCC has been shown to be essentially equivalent to joint bleeding. (Level of evidence 1b, GRADES A)

10. Management of inhibitor with immune tolerance induction (ITI) is aiming to eradication of inhibitors. Protocol van Creveld (low dose) with FVIII 25 IU/kg every day, has 85% of successful rate (Level of evidence 2b, GRADES B)

1. Skor Hemophilia Joint Health Score (HJHS)

KETERANGAN DATA PASIEN (diisi oleh dokter)

Tanggal data dimasukkan : tanggal bulan tahun

Nama pasien : _____

Tanggal lahir : tanggal bulan tahun

No rekam medis :

No ID pasien :

Kriteria	Siku Kiri	Siku Kanan	Lutut Kiri	Lutut Kanan	Pergelangan Kaki Kiri	Pergelangan Kaki Kanan
Bengkak	<input type="checkbox"/> 0 = Tidak Ada <input type="checkbox"/> 1 = Ringan <input type="checkbox"/> 2 = Sedang <input type="checkbox"/> 3 = Berat	<input type="checkbox"/> 0 = Tidak Ada <input type="checkbox"/> 1 = Ringan <input type="checkbox"/> 2 = Sedang <input type="checkbox"/> 3 = Berat	<input type="checkbox"/> 0 = Tidak Ada <input type="checkbox"/> 1 = Ringan <input type="checkbox"/> 2 = Sedang <input type="checkbox"/> 3 = Berat	<input type="checkbox"/> 0 = Tidak Ada <input type="checkbox"/> 1 = Ringan <input type="checkbox"/> 2 = Sedang <input type="checkbox"/> 3 = Berat	<input type="checkbox"/> 0 = Tidak Ada <input type="checkbox"/> 1 = Ringan <input type="checkbox"/> 2 = Sedang <input type="checkbox"/> 3 = Berat	<input type="checkbox"/> 0 = Tidak Ada <input type="checkbox"/> 1 = Ringan <input type="checkbox"/> 2 = Sedang <input type="checkbox"/> 3 = Berat
Durasi Bengkak	<input type="checkbox"/> 0 = Tidak ada Bengkak atau Bengkak < 6 Bulan <input type="checkbox"/> 1 = Bengkak > 6 Bulan	<input type="checkbox"/> 0 = Tidak ada Bengkak atau Bengkak < 6 Bulan <input type="checkbox"/> 1 = Bengkak > 6 Bulan	<input type="checkbox"/> 0 = Tidak ada Bengkak atau Bengkak < 6 Bulan <input type="checkbox"/> 1 = Bengkak > 6 Bulan	<input type="checkbox"/> 0 = Tidak ada Bengkak atau Bengkak < 6 Bulan <input type="checkbox"/> 1 = Bengkak > 6 Bulan	<input type="checkbox"/> 0 = Tidak ada Bengkak atau Bengkak < 6 Bulan <input type="checkbox"/> 1 = Bengkak > 6 Bulan	<input type="checkbox"/> 0 = Tidak ada Bengkak atau Bengkak < 6 Bulan <input type="checkbox"/> 1 = Bengkak > 6 Bulan
Atrofi Otot	<input type="checkbox"/> 0 = Tidak Ada <input type="checkbox"/> 1 = Ringan <input type="checkbox"/> 2 = Berat	<input type="checkbox"/> 0 = Tidak Ada <input type="checkbox"/> 1 = Ringan <input type="checkbox"/> 2 = Berat	<input type="checkbox"/> 0 = Tidak Ada <input type="checkbox"/> 1 = Ringan <input type="checkbox"/> 2 = Berat	<input type="checkbox"/> 0 = Tidak Ada <input type="checkbox"/> 1 = Ringan <input type="checkbox"/> 2 = Berat	<input type="checkbox"/> 0 = Tidak Ada <input type="checkbox"/> 1 = Ringan <input type="checkbox"/> 2 = Berat	<input type="checkbox"/> 0 = Tidak Ada <input type="checkbox"/> 1 = Ringan <input type="checkbox"/> 2 = Berat
Krepitasi dalam Pergerakan	<input type="checkbox"/> 0 = Tidak Ada <input type="checkbox"/> 1 = Ringan <input type="checkbox"/> 2 = Berat	<input type="checkbox"/> 0 = Tidak Ada <input type="checkbox"/> 1 = Ringan <input type="checkbox"/> 2 = Berat	<input type="checkbox"/> 0 = Tidak Ada <input type="checkbox"/> 1 = Ringan <input type="checkbox"/> 2 = Berat	<input type="checkbox"/> 0 = Tidak Ada <input type="checkbox"/> 1 = Ringan <input type="checkbox"/> 2 = Berat	<input type="checkbox"/> 0 = Tidak Ada <input type="checkbox"/> 1 = Ringan <input type="checkbox"/> 2 = Berat	<input type="checkbox"/> 0 = Tidak Ada <input type="checkbox"/> 1 = Ringan <input type="checkbox"/> 2 = Berat
Fungsi Fleksi	<input type="checkbox"/> 0 = < 5 <input type="checkbox"/> 1 = 5 - 10 <input type="checkbox"/> 2 = 11 -20 <input type="checkbox"/> 3 = > 20	<input type="checkbox"/> 0 = < 5 <input type="checkbox"/> 1 = 5 - 10 <input type="checkbox"/> 2 = 11 -20 <input type="checkbox"/> 3 = > 20	<input type="checkbox"/> 0 = < 5 <input type="checkbox"/> 1 = 5 - 10 <input type="checkbox"/> 2 = 11 -20 <input type="checkbox"/> 3 = > 20	<input type="checkbox"/> 0 = < 5 <input type="checkbox"/> 1 = 5 - 10 <input type="checkbox"/> 2 = 11 -20 <input type="checkbox"/> 3 = > 20	<input type="checkbox"/> 0 = < 5 <input type="checkbox"/> 1 = 5 - 10 <input type="checkbox"/> 2 = 11 -20 <input type="checkbox"/> 3 = > 20	<input type="checkbox"/> 0 = < 5 <input type="checkbox"/> 1 = 5 - 10 <input type="checkbox"/> 2 = 11 -20 <input type="checkbox"/> 3 = > 20
Fungsi Ekstensi	<input type="checkbox"/> 0 = < 5 <input type="checkbox"/> 1 = 5 - 10 <input type="checkbox"/> 2 = 11 -20 <input type="checkbox"/> 3 = > 20	<input type="checkbox"/> 0 = < 5 <input type="checkbox"/> 1 = 5 - 10 <input type="checkbox"/> 2 = 11 -20 <input type="checkbox"/> 3 = > 20	<input type="checkbox"/> 0 = < 5 <input type="checkbox"/> 1 = 5 - 10 <input type="checkbox"/> 2 = 11 -20 <input type="checkbox"/> 3 = > 20	<input type="checkbox"/> 0 = < 5 <input type="checkbox"/> 1 = 5 - 10 <input type="checkbox"/> 2 = 11 -20 <input type="checkbox"/> 3 = > 20	<input type="checkbox"/> 0 = < 5 <input type="checkbox"/> 1 = 5 - 10 <input type="checkbox"/> 2 = 11 -20 <input type="checkbox"/> 3 = > 20	<input type="checkbox"/> 0 = < 5 <input type="checkbox"/> 1 = 5 - 10 <input type="checkbox"/> 2 = 11 -20 <input type="checkbox"/> 3 = > 20
Nyeri Sendi	0 = Tidak ada nyeri pada saat pergerakan aktif					
	1 = Tidak ada nyeri pada pergerakan aktif, hanya nyeri pada saat penekanan dalam atau palpasi					
	2 = Nyeri pada pergerakan aktif					
	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2

Kekuatan	<i>Daniels and Worthington's Scale:</i> (Dengan adanya rentang pergerakan) 0 = Mempertahankan posisi melawan gravitasi dengan tahanan maksimum 1 = Mempertahankan posisi melawan gravitasi dengan tahanan sedang, tetapi gagal dengan tahanan maksimum 2 = Mempertahankan posisi melawan gravitasi atau dengan tahanan minimal 3 = Mempunyai rentang pergerakan separuh lengkap melawan gravitasi atau rentang pergerakan lengkap tanpa gravitasi atau rentang pergerakan separuh lengkap tanpa gravitasi 4 = Terdapat atau tidak terdapat kontraksi otot					
	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4
Global Gait Score	0 = Semua kemampuan berada dlam batas normal 1 = Satu dari seluruh kemampuan tidak dalam batas normal 2 = Dua dari seluruh kemampuan tidak dalam batas normal 3 = Tiga dari seluruh kemampuan tidak dalam batas normal 4 = Tidak ada satupun dari seluruh kemampuan berada dalam batas normal					<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4

2. Skor Gilbert

a. Patient Data

- 1) Age
- 2) Factor deficiency (VIII, IX, etc.)
- 3) Factor level
- 4) Inhibitor (Yes or No)
- 5) Mode of treatment

O = No, or minimal transfusion therapy

E = Episodic transfusion for most of all bleeding episodes

M = Maintenance or prophylactic therapy

(H) = Added after E or M indicates that the patient is on a homeself-transfusion program

Example: 16: VIII: <1:NO:E(H)

A 16-year-old patient, factor VIII deficient, with a level of less than 1%. He does not have an inhibitor and treats at home on an episodic basis.

b. Joint Evaluation (of the nonbleeding joint)

- 1) Pain 0-3
- 2) Bleeding 0-3
- 3) Physical examination 0-12
- 4) Radiologic evaluation 0-13

If the limb described requires an aid to ambulation, the following letters should be added at the end of the evaluation:

B = *Brace or orthosis*

C = *Cane*

CR = *Crutches*

WC = *Wheelchair*

c. *Pain*

0: *No pain*

No functional deficit

No analgesic use (except with acute hemarthrosis)

1: *Mild pain*

Does not interfere with occupation nor with activities of daily living (ADL)

May require occasional non-narcotic analgesic

2: *Moderate pain*

Partial or occasional interference with occupation or ADL

Use of non-narcotic medications

May require occasional narcotics

3: *Severe pain*

Interferes with occupation or ADL

Requires frequent use of non-narcotic and narcotic medications

d. *Bleeding*

This is measured by the number of minor and major hemarthroses per year.

0 = *None*

1 = *No major, 1-3 minor*

2 = *1-2 major or 4-6 minor*

3 = *3 or more major or 7 or more minor*

Guidelines

<i>Minor</i>	<i>Major</i>
<i>Mild pain</i>	<i>Pain</i>
<i>Minimal swelling</i>	<i>Effusion</i>
<i>Minimal restriction of motion</i>	<i>Limitation of motion</i>
<i>Resolves within 24hrs of treatment</i>	<i>Failure to respond within 24 hours</i>

e. *Physical Examination*

This is based on an additive score of 0-12 with 0 being a normal joint and 12 being most affected. An (S) is

added after the number if a chronic synovitis is clinically diagnosed

<i>Swelling</i>	0 or 2+(S)
<i>Muscle atrophy</i>	0-1
<i>Axial deformity</i>	0-2
<i>Crepitus on motion</i>	0-1
<i>Range of motion</i>	0-2
<i>Flexion contracture</i>	0 or 2
<i>Instability</i>	0-2

Guidelines

Swelling:

0 = *None*

2 = *Present*

(S) = *Added after score if chronic synovitis is present*

Muscle atrophy:

0 = *None or minimal (<1cm)*

1 = *Present*

Axial deformity (measured only at knee or ankle):

Knee

0 = *Normal = 0-7° valgus*

1 = *8-15° valgus or 0-5° varus*

2 = *>15° valgus or >5° varus*

Ankle

0 = *No deformity*

1 = *Up to 10° valgus or up to 5° varus*

2 = *>10° valgus or >5° varus*

Crepitus on motion:

0 = *None*

1 = *Present*

Range of motion:

0 = *Loss of 10% of total full range of motion (FROM)*

1 = *Loss of 10-33 1/3% of total FROM*

2 = *Loss of >33 1/3% of total FROM*

Flexion contracture:

Measured only at hip, knee, or ankle

0 = <15° FFC (*fixed flexion contracture*)

2 = 15° or greater FFC at hip or knee or equines at ankle

Instability:

0 = None

1 = Noted on examination but neither interferes with function nor requires bracing

2 = Instability that creates a functional deficit or requires bracing

3. Fish Scoring Sheet

FUNCTIONAL INDEPENDENCE SCORE IN HEMOPHILIA (FISH) Performance based Instrument

Patient Name:	Patient Code:
	Today (dd/mm/yyyy): ___ / ___ / ___.
A. Self Care	
1. Eating and grooming	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4
2. Bathing	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4
3. Dressing	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4
B. Transfers	
4. Chair	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4
5. Squatting	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4
C. Locomotion	
6. Walking	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4
7. Stairs (12 - 14 steps)	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4
8. Running	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4
Total Score	

Scores range from 1 - 4 depending on the degree of independence (see scoring key)

Comments:

4. Akses untuk Hemophilia Activities List dapat dilihat di:

<https://elearning.wfh.org/resource/hemophilia-activities-list-hal/>

Akses untuk Pediatric Hemophilia Activities List dapat dilihat di:

a. Versi orangtua: <https://elearning.wfh.org/resource/pediatric-haemophilia-activities-list-pedhal-child-and-parent-version/>

b. Versi anak: <https://elearning.wfh.org/resource/pediatric-haemophilia-activities-list-pedhal-children-and-teenager-version/>

5. *Mixing Study* Pada Pemanjangan APTT

Prinsip: Pemeriksaan *Mixing Study* bertujuan untuk mengetahui penyebab pemanjangan PT dan APTT. Plasma pasien dicampur dengan plasma normal dengan perbandingan 1:1, lalu dilakukan pemeriksaan PT atau APTT pada campuran tersebut. Jika terkoreksi berarti penyebabnya adalah defisiensi, sebaliknya jika tidak terkoreksi berarti terdapat inhibitor dalam plasma pasien. Jika terkoreksi dengan plasma normal, dilanjutkan pemeriksaan pada campuran plasma pasien dengan *aged plasma* dan *adsorbed plasma*. Jika terkoreksi dengan *aged plasma* tetapi tidak terkoreksi dengan *adsorbed plasma*, berarti yang defisien adalah faktor koagulasi yang terdapat dalam *aged plasma* tetapi tidak ada dalam *adsorbed plasma*. Demikian pula sebaliknya. *Mixing study* juga dapat menggunakan F VIII deficient plasma dan F IX deficient plasma jika reagen tersebut tersedia.

a. *Reagen*

- 1) *Plasma* normal;
- 2) *Aged plasma*;
- 3) *Adsorbed plasma*;
- 4) *F VIII deficient plasma*; dan
- 5) *F IX deficient plasma*.

b. Pembuatan *aged plasma*

- 1) Darah vena dari orang sehat dicampur dengan natrium oksalat 0,1 M dengan perbandingan 9:1;
- 2) Darah disentrifus dengan kecepatan 1700 g selama 10 menit. Supernatan (PPP) dipisahkan dalam keadaan steril lalu diinkubasi pada 37°C selama 2-3 hari;
- 3) Dilakukan pemeriksaan PT pada PPP tersebut, hasilnya harus > 99 detik; dan
- 4) Selanjutnya PPP di aliquot dalam tabung eppendorf lalu disimpan pada suhu - 35°C atau lebih rendah.

Aged plasma kekurangan F V dan F VIII.

c. Pembuatan adsorbed plasma

- 1) 1 gel Al(OH)₃ dicampur dengan 4mL H₂O sehingga diperoleh suspensi yang rata;

- 2) Platelet poor plasma sitrat dari 5 orang sehat dicampur untuk mendapatkan plasma normal kumpulan;
- 3) Dibuat campuran dari Al (OH)₃ dan Plasma kumpulan yang telah dihangatkan dengan perbandingan 1: 9 lalu diinkubasi pada 37°C selama 3 menit;
- 4) Kemudian campuran disentrifus pada kecepatan 1700 g selama 3 menit pada suhu kamar untuk mengendapkan gel; dan
- 5) Supernatan di aliquot dalam tabung eppendorf dan disimpan pada suhu -35° C tahan beberapa minggu.

Dalam *adsorbed plasma* terdapat kekurangan factor II, VII, IX dan X (*vitamin K dependent factors*) sehingga hasil pemeriksaan PT (dengan reagen yang sensitif) harus >60 detik. Waktu adsorpsi jangan terlalu lama karena dapat menyebabkan hilangnya faktor koagulasi yang lain.

Faktor VIII atau faktor IX deficient plasma

Plasma ini diperoleh dari pasien hemofilia A atau B yang berat (<1 %). Plasma dari pasien hemofilia tersebut harus mempunyai hasil PT yang normal. Plasma tersebut dapat *dilyophilized* untuk penyimpanan lama atau disimpan pada suhu - 35°C atau lebih rendah selama 3 bulan.

Pada kasus dengan pemanjangan APTT saja, *F VIII deficient plasma* lebih baik dari pada *aged plasma*, dan *F IX deficient plasma* lebih baik dari *adsorbed plasma*

Interpretasi.

Hasil *mixing study* APTT dinyatakan terkoreksi baik apabila hasil APTT campuran dapat mengoreksi lebih dari 50% perbedaan antara APTT pasien dan APTT kontrol, hal ini menunjukkan penyebab pemanjangan APTT adalah defisiensi faktor.

Contoh :

APTT pasien 60 detik, kontrol 35 detik. Perbedaan 60 - 35 = 25 detik. Hasil Mixing APTT 42 detik. Koreksi 60 - 42 = 18 detik. Karena 18 > 25/2 maka dikatakan terkoreksi baik berarti penyebab pemanjangan APTT adalah defisiensi faktor.

Jika hasil Mixing APTT 52 detik, koreksi 60 - 52 = 8. Karena 8 < 25/2 maka dikatakan koreksi tidak baik atau tidak terkoreksi, jadi penyebabnya inhibitor.

Jika terdapat *non-specific inhibitor* seperti *Lupus anticoagulant* biasanya tidak terkoreksi pada *mixing*, atau bisa terkoreksi sebagian jika titer inhibitor rendah.

Jika terdapat inhibitor *specific* terhadap F VIII, pada *mixing study* dengan plasma normal biasanya tidak segera terkoreksi. Kadang-kadang terkoreksi pada pemeriksaan *mixing* APTT yang segera (*immediate*) dikerjakan tetapi memanjang jika plasma campuran diinkubasi pada 37°C selama 1 jam bersama pemeriksaan APTT plasma pasien dan kontrol yang diinkubasi terpisah.

Defek plasma pasien	APTT	Hasil <i>Mixing</i> dengan <i>Aged plasma</i> atau <i>F VIII deficient</i>	Hasil <i>Mixing</i> dengan <i>Adsorbed plasma</i> atau <i>F IX deficient plasma</i>	Hasil <i>Mixing</i> dengan Plasma normal
F VIII	memanjang	Tidak terkoreksi	Terkoreksi	Terkoreksi
F IX	memanjang	Terkoreksi	Tidak terkoreksi	Terkoreksi
F XI/XII	memanjang	Terkoreksi	Terkoreksi	Terkoreksi
Inhibitor	memanjang	Tidak terkoreksi	Tidak terkoreksi	Tidak terkoreksi

Faktor Koagulasi

Faktor koagulasi untuk hemofilia A dan B terdiri dari faktor koagulasi yang berasal dari plasma (*plasma derived*) dan rekombinan. Konsentrat Faktor VIII untuk hemofilia A dan faktor IX untuk hemofilia B. Berdasarkan lama kerja dan masa paruhnya, konsentrat faktor pembekuan juga dapat dibagi menjadi tipe standar (masa paruh 8 – 12 jam untuk faktor VIII, dan 12 – 24 jam untuk faktor IX) dan tipe *extended half-life* (faktor VIII 12 – 24 jam, faktor IX 24 – 72 jam). Untuk hemofilia A/B dengan inhibitor faktor VIII/IX, diperlukan *bypassing agent* yaitu faktor VII atau kompleks prothrombin. Semua faktor koagulasi ini harus diberikan secara intravena.

Saat ini yang tersedia di Indonesia:

Kandungan	Indikasi	Merk dagang	Keterangan
Faktor VIII	Hemofilia A	Koate DVI	Plasma derived, standard half life
		Hemoctin	
		Octanate	
		Beriate	
Faktor IX	Hemofilia B	Octanine	Plasma derived, standard half life
21;1=rg-hyrF VIIa	Hemofilia A/B dengan inhibitor	Novoseven	rekombinan
Prothrombin complex concentrate (PCC)	Hemofilia A/B dengan inhibitor	Octaplex	Plasma derived

BAB V
SIMPULAN

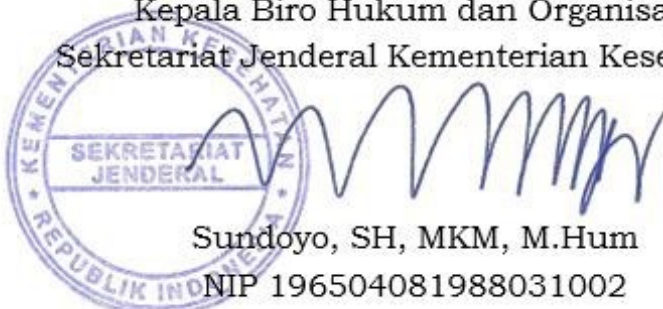
- A. Hemofilia adalah penyakit gangguan pembekuan darah yang bersifat hereditas, terdiri dari hemofilia A dan hemofilia B.
- B. Semua anak dengan keluhan mudah memar dan perdarahan tanpa sebab harus dicurigai sebagai hemofilia.
- C. Diagnosis pasti hemofilia menggunakan pemeriksaan aktivitas FVIII dan FIX (*factor assay*).
- D. Pemeriksaan radiologis seperti MRI dan USG bermanfaat sesuai indikasi untuk diagnosis dan pemantauan kondisi musculoskeletal.
- E. Terapi baku emas pada hemofilia saat ini adalah pemberian faktor koagulan yang berasal dari plasma derived dan rekombinan sebagai *replacement therapy*.
- F. Profilaksis dosis rendah dengan dosis 10 IU/kg/minggu direkomendasikan untuk tata laksana hemofilia A di negara berkembang.
- G. Perkembangan terapi hemofilia terus berjalan, salah satunya adalah pemberian emicizumab pada kasus hemofilia A dengan inhibitor.
- H. Prinsip tata laksana hemofilia harus bersifat multidisiplin sehingga membantu pasien mendapat tata laksana yang optimal, mencegah disabilitas, dan mencapai kualitas hidup yang maksimal.

MENTERI KESEHATAN
REPUBLIK INDONESIA,

ttd.

BUDI G. SADIKIN

Salinan sesuai dengan aslinya
Kepala Biro Hukum dan Organisasi
Sekretariat Jenderal Kementerian Kesehatan,



Sundoyo, SH, MKM, M.Hum
NIP 196504081988031002

DAFTAR PUSTAKA

1. Montgomery RR, Gill JC, Scott JP. Hemophilia and von Willebrand disease. In: Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood Dalam: Nathan DG, SH O, penyunting. 6th ed. Tokyo: WB Saunders Company; 2003. p. 1631-69.
2. Friedman KD, Rodgers GM. Inherited coagulation disorders. In: Wintrobe's clinical hematology Dalam: Greer JP, Foerster J, Lukens JM, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, penyunting. 11th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p. 1620-7.
3. Chozie NA, Gatot D, Moeslichan MZ. Gangguan pembekuan darah yang diturunkan: hemofilia. In: Buku ajar hematologi-onkologi Dalam: Windiastuti E, Nancy YM, Mulatsih S, Sudarmanto B, Ugrasena IDG, penyunting. Jakarta: Badan Penerbit Ikatan Dokter Anak Indonesia; 2018. p. 188-95.
4. Himpunan Masyarakat Hemofilia Indonesia. Peluncuran aplikasi "Hemofilia Indonesia" registrasi nasional berbasis android/ Data Nasional: langkah awal penanganan hemofilia yang efektif. World Hemophilia Day 2019; 2019 Apr 4; Borobudur Hotel Jakarta.
5. Himpunan Masyarakat Hemofilia Indonesia. Data Perkembangan Tata laksana Hemofilia di Indonesia. World Hemophilia Day 2019. Borobudur Hotel Jakarta; 2019.
6. Chozie NA. Terapi profilaksis sekunder dosis rendah dibandingkan terapi on-demand untuk mencegah progresivitas artropati pada anak penyandang hemofilia berat: Kajian pada luaran klinis, skor muskuloskeletal, ultrasonografi sendi, kadar C-terminal telopeptide of collagen type II urin dan terbentuknya inhibitor faktor VIII. [Dissertation]. Jakarta: Universitas Indonesia; 2016.
7. Chozie NA, Primacakti F, Gatot D, dkk. Comparison of the efficacy and safety of 12-month low-dose factor VIII tertiary prophylaxis vs on-demand treatment in severe haemophilia A children. *Haemophilia*. 2019;25(4):633-9
8. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, dkk. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia*. 2020;00:1-158
9. Perhimpunan Hematologi dan Transfusi Darah Indonesia (PHTDI) & Himpunan Masyarakat Hemofilia Indonesia (HMHI). Panduan diagnosis dan tata laksana hemofilia. 1st ed. Jakarta: PHTDI; 2013.

10. Gringeri A, Lundin B, von Mackensen S, dkk. A randomized clinical trial of prophylaxis in children with hemophilia A (the ESPRIT Study). *J Thromb Haemost.* 2011;9:700–10.
11. Valentino LA, Mamonov V, Hellmann A, dkk. A randomized comparison of two prophylaxis regimens and a paired comparison of on-demand and prophylaxis treatments in hemophilia A management. *J Thromb Haemost.* 2012;10:359–67. prophylaxis treatments in hemophilia A management. *J Thromb Haemost.* 2012;10:359–67.
12. Vdounin VV, Andreeva TA, Chernoua TA, dkk. Prophylaxis with once, twice or three-times weekly dosing of rFVIII-FS Prevents joint bleeds in a previously treated pediatric population with moderate/severe hemophilia A | Request PDF [Internet]. ResearchGate. [cited 2019 Apr 29]. Available from: https://www.researchgate.net/publication/286596342_Prophylaxis_with_once_twice_or_three-times_weekly_dosing_of_rFVIII-FS_Prevents_joint_bleeds_in_a_previously_treated_pediatric_population_with_moderate_severe_hemophilia_A
13. Steen Carlsson K, Höjgård S, Glomstein A, dkk. On-demand vs. prophylactic treatment for severe haemophilia in Norway and Sweden: differences in treatment characteristics and outcome. *Haemophilia.* 2003;9:555–66.
14. Fischer K, Valentino L, Ljung R, dkk. Prophylaxis for severe haemophilia: clinical challenges in the absence as well as in the presence of inhibitors. *Haemophilia.* 2008;14 Suppl 3:196–201.
15. Aledort LM, Haschmeyer RH, Pettersson H. A longitudinal study of orthopaedic outcomes for severe factor-VIII-deficient haemophiliacs. The Orthopaedic Outcome Study Group. *J Intern Med.* 1994;236:391–9.
16. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, dkk. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med.* 2007;357:535–44.
17. Fischer K, van der Bom JG, Mauser-Bunschoten EP, dkk. Changes in treatment strategies for severe haemophilia over the last 3 decades: effects on clotting factor consumption and arthropathy. *Haemophilia.* 2001;7:446–52.
18. Wu R, Luke K-H, Poon M-C, dkk. Low dose secondary prophylaxis reduces joint bleeding in severe and moderate haemophilic children: a pilot study in China. *Haemophilia.* 2011;17:70–4.

19. Evatt BL, Austin H, Leon G, dkk. Haemophilia therapy: assessing the cumulative risk of HIV exposure by cryoprecipitate. *Haemophilia*. 1999;5:295–300.
20. Oxford Centre for Evidence-based Medicine - Levels of Evidence (March 2009) [Internet]. CEBM. 2009 [cited 2018 Jan 12]. Available from: <http://www.cebm.net/blog/2009/06/11/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>
21. Marques MB, Fritsma GA. Hemorrhagic coagulation disorders. Dalam: BF R, penyunting Hematology: clinical principles and applications. 2nd edition. Tokyo: WB Saunders Company; 2002. p. 588–604.
22. Scott JP, Montgomery RR. Hereditary clotting factor. Dalam: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, penyunting Nelson textbook of pediatrics. 18th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 2007. p. 2066–74.
23. World Federation of Hemophilia. Carriers and women with hemophilia. In Canada: World Federation of Hemophilia; 2012. Available from: <http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1471.pdf> diakses pada tanggal 8 September 2019
24. Kershaw G, Orellana D. Mixing tests: diagnostic aides in the investigation of prolonged prothrombin times and activated partial thromboplastin times. *Semin Thromb Hemost*. 2013;39:283–90.
25. Berntorp E, Shapiro AD. Modern haemophilia care. *Lancet*. 2012;379:1447–56.
26. Peyvandi F, Garagiola I, Young G. The past and future of haemophilia: diagnosis, treatments, and its complications. *Lancet (London, England)*. 2016 Jul;388(10040):187–97.
27. Konkle BA, Huston H, Nakaya Fletcher S. Hemophilia A. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Stephens K, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1404/>
28. Sarnaik A, Kamat D, Kannikeswaran N. Diagnosis and management of bleeding disorder in a child. *Clin Pediatr (Phila)*. 2010;49:422–31.
29. Capoor MN, Stonemetz JL, Baird JC, dkk. Prothrombin Time and Activated Partial Thromboplastin Time Testing: A Comparative Effectiveness Study in a Million-Patient Sample. *PLoS One* [Internet]. 2015;10. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4532488/>

30. Merskey C. The Laboratory Diagnosis of Haemophilia. *J Clin Pathol.* 1950;3:301–20.
31. Falay M, Senes M, Yücel D, dkk. What should be the laboratory approach against isolated prolongation of a activated partial thromboplastin time? *J Clin Lab Anal.* 2018;
32. Kitchen S, Angus M, Echenagucia M. Diagnosis of Hemophilia and Other Bleeding Disorders: A laboratory Manual.[Internet]. Canada:World Federation of Hemophilia;2010. [cited 2020 Jan 30]. Available from: <http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1283.pdf>
33. Potgieter JJ, Damgaard M, Hillarp A. One-stage vs. chromogenic assays in haemophilia A. *Eur J Haematol.* 2015;94 Suppl 77:38–44.
34. Mansouritorghabeh H. Clinical and Laboratory Approaches to Hemophilia A. *Iran J Med Sci.* 2015;40:194–205.
35. Seuser A, Djambas Khayat C, Negrier C, dkk. Evaluation of early musculoskeletal disease in patients with haemophilia: results from an expert consensus. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2018;29:509–20.
36. Arnold WD, Hilgartner MW. Hemophilic arthropathy. Current concepts of pathogenesis and management.*J Bone Joint Surg Am.* 1977;59:287–305.
37. Martinoli C, Della O, Di Minno G, dkk. Development and definition of a simplified scanning procedure and scoring method for Haemophilia Early Arthropathy Detection with Ultrasound (HEAD-US). *Thromb Haemost.* 2013;109:1170–9.
38. Foppen W, van der Schaaf IC, Beek FJA, dkk. Diagnostic accuracy of point-of-care ultrasound for evaluation of early blood-induced joint changes: Comparison with MRI. *Haemophilia.* 2018;24:971–9.
39. Lundin B, Manco-Johnson ML, Ignas DM, dkk. An MRI scale for assessment of haemophilic arthropathy from the International Prophylaxis Study Group. *Haemophilia.* 2012;18:962–70.
40. Cross S, Vaidya S, Fotiadis N. Hemophilic arthropathy: a review of imaging and staging. *Semin Ultrasound CT MR.* 2013;34:516–24.
41. Zhang C-M, Zhang J-F, Xu J, dkk. Musculoskeletal ultrasonography for arthropathy assessment in patients with hemophilia: A single-center cross-sectional study from Shanxi Province, China. *Medicine (Baltimore).* 2018;97:e13230.
42. Sierra Aisa C, Lucía Cuesta JF, Rubio Martínez A, dkk. Comparison of ultrasound and magnetic resonance imaging for diagnosis and follow-up of joint lesions in patients with haemophilia. *Haemophilia.* 2014;20:e51-57.

43. Blanchette VS, O'Mahony B, McJames L, dkk. Assessment of outcomes. *Haemophilia*. 2014;20:114–20.
44. Soucie JM, Cianfrini C, Janco RL, dkk. Joint range-of-motion limitations among young males with hemophilia: prevalence and risk factors. *Blood*. 2004;103:2467–73.
45. WFH eLearning Platform - Compendium of Assessment Tools [Internet]. [cited 2019 May 17]. Available from: <http://elearning.wfh.org/resource/compendium-of-assessment-tools/>
46. Hilliard P, Funk S, Zourikian N, dkk. Hemophilia joint health score reliability study. *Haemophilia*. 2006;12:518–25.
47. van Genderen FR, Westers P, Heijnen L, dkk. Measuring patients' perceptions on their functional abilities: validation of the Haemophilia Activities List. *Haemophilia*. 2006;12:36–46.
48. van Genderen FR, van Meeteren NLU, van der Bom JG, dkk. Functional consequences of haemophilia in adults: the development of the Haemophilia Activities List. *Haemophilia*. 2004;10:565–71.
49. Poonnoose PM, Thomas R, Keshava SN, dkk. Psychometric analysis of the Functional Independence Score in Haemophilia (FISH). *Haemophilia*. 2007;13:620–6.
50. Poonnoose PM, Manigandan C, Thomas R, dkk. Functional Independence Score in Haemophilia: a new performance-based instrument to measure disability. *Haemophilia*. 2005;11:598–602.
51. Ingram GI, Dykes SR, Creese AL, dkk. Home treatment in haemophilia: clinical, social and economic advantages. *Clin Lab Haematol*. 1979;1:13–27.
52. Singleton T, Kruse-Jarres R, Leissinger C. Emergency department care for patients with hemophilia and von Willebrand disease. *J Emerg Med*. 2010;39:158–65.
53. Colvin BT, Astermark J, Fischer K, dkk. European principles of haemophilia care. *Haemophilia: the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2008;14:361–74.
54. Evatt BL. The natural evolution of haemophilia care: developing and sustaining comprehensive care globally. *Haemophilia*. 2006;12 Suppl 3:13–21.
55. Evatt BL, Black C, Batorova A, dkk. Comprehensive care for haemophilia around the world. *Haemophilia*. 2004;10 Suppl 4:9–13.

56. Dunkley S, Lam JCM, John MJ, dkk. Principles of haemophilia care: The Asia-Pacific perspective. *Haemophilia*. 2018;24:366–75.
57. Hermans C, De Moerloose P, Fischer K, dkk. Management of acute haemarthrosis in haemophilia A without inhibitors: literature review, European survey and recommendations. *Haemophilia*. 2011;17:383–92.
58. Farrugia A. Guide for the assessment of clotting factor concentrates, 2nd ed. Montreal: World Federation of Hemophilia, 2008.
59. Mannucci PM. The choice of plasma-derived clotting factor concentrates. *Baillieres Clin Haematol*. 1996;9:273–90.
60. Lusher JM. Recombinant clotting factor concentrates. *Baillieres Clin Haematol*. 1996;9:291–303.
61. Santagostino E, Mannucci PM, Gringeri A, dkk. Transmission of parvovirus B19 by coagulation factor concentrates exposed to 100 degrees C heat after lyophilization. *Transfusion*. 1997;37:517–22.
62. Morfini M, Longo G, Rossi Ferrini P, dkk. Hypoplastic anemia in a hemophiliac first infused with a solvent/detergent treated factor VIII concentrate: the role of human B19 parvovirus. *Am J Hematol*. 1992;39:149–50.
63. Urwin P, Thanigaikumar K, Ironside JW, dkk. Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease in 2 Plasma Product Recipients, United Kingdom. *Emerg Infect Dis*. 2017;23:893–7.
64. Burnouf T, Radosevich M. Nanofiltration of plasma-derived biopharmaceutical products. *Haemophilia*. 2003;9:24–37.
65. Kasper CK, Hemophilia of Georgia, U.S.A. Protocols for the treatment of haemophilia and von Willebrand disease. *Haemophilia*. 2000;6 Suppl 1:84–93.
66. Kim HC, McMillan CW, White GC, dkk. Purified factor IX using monoclonal immunoaffinity technique: clinical trials in hemophilia B and comparison to prothrombin complex concentrates. *Blood*. 1992;79:568–75.
67. Lippi G, Franchini M. Pathogenesis of venous thromboembolism: when the cup runneth over. *Semin Thromb Hemost*. 2008;34:747–61.
68. Björkman S, Berntorp E. Pharmacokinetics of coagulation factors: clinical relevance for patients with haemophilia. *Clin Pharmacokinet*. 2001;40:815–32.
69. Azzi A, De Santis R, Morfini M, dkk. TT virus contaminates first-generation recombinant factor VIII concentrates. *Blood*. 2001;98:2571–3.

70. Ingerslev J, Christiansen K, Ravn HB, dkk. Antibodies to heterologous proteins in hemophilia A patients receiving recombinant factor VIII (Recombinate). *Thromb Haemost.* 2002;87:626–34.
71. Abshire TC, Brackmann HH, Scharrer I, dkk. Sucrose formulated recombinant human antihemophilic factor VIII is safe and efficacious for treatment of hemophilia A in home therapy--International Kogenate-FS Study Group. *Thromb Haemost.* 2000;83:811–6.
72. Berntorp E. Second generation, B-domain deleted recombinant factor VIII. *Thromb Haemost.* 1997;78:256–60.
73. Sandberg H, Almstedt A, Brandt J, dkk. Structural and functional characterization of B-domain deleted recombinant factor VIII. *Semin Hematol.* 2001;38:4–12.
74. Négrier C, Shapiro A, Berntorp E, dkk. Surgical evaluation of a recombinant factor VIII prepared using a plasma/albumin-free method: efficacy and safety of Advate in previously treated patients. *Thromb Haemost.* 2008;100:217–223.
75. Blanchette VS, Shapiro AD, Liesner RJ, dkk. Plasma and albumin-free recombinant factor VIII: pharmacokinetics, efficacy and safety in previously treated pediatric patients. *J Thromb Haemost.* 2008;6:1319–1326.
76. White G, Shapiro A, Ragni M, dkk. Clinical evaluation of recombinant factor IX. *Semin Hematol.* 1998;35:33–8.
77. Roth DA, Kessler CM, Pasi KJ, dkk. Human recombinant factor IX: safety and efficacy studies in hemophilia B patients previously treated with plasma-derived factor IX concentrates. *Blood.* 2001;98:3600–6.
78. Shapiro AD, Di Paola J, Cohen A, dkk. The safety and efficacy of recombinant human blood coagulation factor IX in previously untreated patients with severe or moderately severe hemophilia B. *Blood.* 2005;105:518–25.
79. Windyga J, Lissitchkov T, Stasyshyn O, dkk. Pharmacokinetics, efficacy and safety of BAX326, a novel recombinant factor IX: a prospective, controlled, multicentre phase I/III study in previously treated patients with severe (FIX level <1%) or moderately severe (FIX level ≤2%) haemophilia B. *Haemophilia.* 2014;20:15–24.
80. Foods and Drugs Administration. Eloctate [Internet]. United States: Food and Drugs Administration; 2014 [Accessed 8 2019 Sep 8]. Available from: <https://www.fda.gov/media/88746/download>

81. Powell JS, Josephson NC, Quon D, dkk. Safety and prolonged activity of recombinant factor VIII Fc fusion protein in hemophilia A patients. *Blood*. 2012;119:3031–7.
82. Mahlangu J, Powell JS, Ragni MV, dkk. Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe hemophilia A. *Blood*. 2014;123:317–25.
83. Baru M, Carmel-Goren L, Barenholz Y, dkk. Factor VIII efficient and specific non-covalent binding to PEGylated liposomes enables prolongation of its circulation time and haemostatic efficacy. *Thromb Haemost*. 2005;93:1061–8.
84. Spira J, Plyushch O, Andreeva T, dkk. Safety and efficacy of a long-acting liposomal formulation of plasma-derived factor VIII in haemophilia A patients. *Br J Haematol*. 2012;158:149–52.
85. Mei B, Pan C, Jiang H, Tjandra H, dkk. Rational design of a fully active, long-acting PEGylated factor VIII for hemophilia A treatment. *Blood*. 2010;116:270–9.
86. Dumont JA, Liu T, Low SC, dkk. Prolonged activity of a recombinant factor VIII-Fc fusion protein in hemophilia A mice and dogs. *Blood*. 2012;119:3024–30.
87. Saenko E, Pipe S. Strategies towards a longer acting factor VIII. *Haemophilia* 12 Suppl 42. 2006;3.
88. Agersø H, Stennicke HR, Pelzer H, dkk. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of turoctocog alfa and N8-GP in haemophilia A dogs. *Haemophilia: the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2012;18:941–7.
89. Schaub RG. Recent advances in the development of coagulation factors and procoagulants for the treatment of hemophilia. *Biochem pharmacol*. 2011;82:91–8.
90. Lindhout T, Iqbal U, Willis LM, dkk. Site-specific enzymatic polysialylation of therapeutic proteins using bacterial enzymes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2011;108:7397–402.
91. Food and Drugs Administration. Idelvion. [Internet] United States: Food and Drugs Administration; 2016 [Accessed on 2019 Sep 8]. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/UCM489301.pdf>

92. Santagostino E, Martinowitz U, Lissitchkov T, dkk. Long-acting recombinant coagulation factor IX albumin fusion protein (rIX-FP) in hemophilia B: results of a phase 3 trial. *Blood*. 2016;127:1761–9.
93. Négrier C, Shapiro A, Berntorp E, dkk. Surgical evaluation of a recombinant factor VIII prepared using a plasma/albumin-free method: efficacy and safety of Advate in previously treated patients. *Thromb Haemost*. 2008;100:217–23.
94. Blanchette VS, Shapiro AD, Liesner RJ, dkk. Plasma and albumin-free recombinant factor VIII: pharmacokinetics, efficacy and safety in previously treated pediatric patients. *J Thromb Haemost*. 2008;6:1319–26.
95. Stanworth SJ. The evidence-based use of FFP and cryoprecipitate for abnormalities of coagulation tests and clinical coagulopathy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2007;179–86.
96. Kasper CK. Products for clotting factor replacement in developing countries. *Semin Thromb Hemost*. 2005;31:507–12.
97. O’Shaughnessy DF, Atterbury C, Bolton Maggs P, dkk. Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant. *Br J Haematol*. 2004;126:11–28.
98. Castaman G. Desmopressin for the treatment of haemophilia. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2008;14 Suppl 1:15–20.
99. Mannucci PM. Hemostatic drugs. *N Engl J Med*. 1998;339:245–53.
100. Frachon X, Pommereuil M, Berthier A-M, dkk. Management options for dental extraction in hemophiliacs: a study of 55 extractions (2000-2002). *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2005;99:270–5.
101. Coetzee MJ. The use of topical crushed tranexamic acid tablets to control bleeding after dental surgery and from skin ulcers in haemophilia. *Haemophilia*: 2007;13:443–4.
102. Kouides PA, Byams VR, Philipp CS, dkk. Multisite management study of menorrhagia with abnormal laboratory haemostasis: a prospective crossover study of intranasal desmopressin and oral tranexamic acid. *Br. J. Haematol*. 2009;145:212–20.
103. Hvas A-M, Sørensen HT, Norengaard L, dkk. Tranexamic acid combined with recombinant factor VIII increases clot resistance to accelerated fibrinolysis in severe hemophilia A. *J Thromb Haemost*. 2007;5:2408–14.
104. Luu H, Ewenstein B. FEIBA safety profile in multiple modes of clinical and home-therapy application. *Haemophilia*. 2004;10 Suppl 2:10–6.

105. Giangrande PLF, Wilde JT, Madan B, dkk. Consensus protocol for the use of recombinant activated factor VII [eptacog alfa (activated); NovoSeven] in elective orthopaedic surgery in haemophilic patients with inhibitors. *Haemophilia*. 2009;15:501–8.
106. Aronstam A, Arblaster PG, Rainsford SG, dkk. Prophylaxis in haemophilia: a double-blind controlled trial. *Br J Haematol*. 1976;33:81–90.
107. Astermark J, Petrini P, Tengborn L, dkk. Primary prophylaxis in severe haemophilia should be started at an early age but can be individualized. *Br J Haematol*. 1999;105:1109–13.
108. Feldman BM, Pai M, Rivard GE, dkk. Tailored prophylaxis in severe hemophilia A: interim results from the first 5 years of the Canadian Hemophilia Primary Prophylaxis Study. *J. Thromb. Haemost*. 2006;4:1228–36.
109. Fischer K, van der Bom JG, Mauser-Bunschoten EP, dkk. The effects of postponing prophylactic treatment on long-term outcome in patients with severe hemophilia. *Blood*. 2002;99:2337–41.
110. Coppola A, Franchini M, Tagliaferri A. Prophylaxis in people with haemophilia. *Thromb Haemost*. 2009;101:674–81.
111. Petrini P. What factors should influence the dosage and interval of prophylactic treatment in patients with severe haemophilia A and B? *Haemophilia*. 2001;7:99–102.
112. Kavakli K, Aydogdu S, Taner M, dkk. Radioisotope synovectomy with rhenium186 in haemophilic synovitis for elbows, ankles and shoulders. *Haemophilia*. 2008;14:518–23.
113. Luchtman-Jones L, Valentino LA, Manno C, Recombinant Therapy Workshop Participants. Considerations in the evaluation of haemophilia patients for short-term prophylactic therapy: a paediatric and adult case study. *Haemophilia*. 2006;12:82–6.
114. Poonnoose P, Carneiro JDA, Cruickshank AL, dkk. Episodic replacement of clotting factor concentrates does not prevent bleeding or musculoskeletal damage - the MUSFIH study. *Haemophilia*. 2017;23:538–46.
115. MASAC Recommendation Concerning Prophylaxis [Internet]. National Hemophilia Foundation. 2014 [cited 2019 May 28]. Available from: <https://www.hemophilia.org/Researchers-Healthcare-Providers/Medical-and-Scientific-Advisory-Council-MASAC/MASAC-Recommendations/MASAC-Recommendation-Concerning-Prophylaxis>

116. Valentino LA. Secondary prophylaxis therapy: what are the benefits, limitations and unknowns? *Haemophilia*. 2004;10:147–57.
117. Jackson SC, Yang M, Minuk L, dkk. Prophylaxis in older Canadian adults with hemophilia A: lessons and more questions. *BMC Hematol* [Internet]. 2015 [cited 2020 Jan 28];15. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4331146/>
118. Manco-Johnson MJ, Nuss R, Geraghty S, dkk. Results of secondary prophylaxis in children with severe hemophilia. *Am J Hematol*. 1994;47:113–7.
119. Liesner RJ, Khair K, Hann IM. The impact of prophylactic treatment on children with severe haemophilia. *Br J Haematol*. 1996;92:973–8.
120. Van den Berg HM, Fischer K, Mauser-Bunschoten EP, dkk. Long-term outcome of individualized prophylactic treatment of children with severe haemophilia. *Br J Haematol*. 2001;112:561–5.
121. Liou W-S, Tu T-C, Cheng S-N, dkk. Secondary prophylaxis treatment versus on-demand treatment for patients with severe haemophilia A: comparisons of cost and outcomes in Taiwan. *Haemophilia*. 2011;17:45–54.
122. Ingerslev J, Lethagen S, Hvitfeldt Poulsen L, dkk. Long-standing prophylactic therapy vs. episodic treatment in young people with severe haemophilia: a comparison of age-matched Danish and Russian patients. *Haemophilia*. 2014;20:58–64.
123. Tagliaferri A, Feola G, Molinari AC, dkk. Benefits of prophylaxis versus on-demand treatment in adolescents and adults with severe haemophilia A: the POTTER study. *Thromb Haemost*. 2015;114:35–45.
124. Wu R, Luke KH. The benefit of low dose prophylaxis in the treatment of hemophilia: a focus on China. *Expert Rev Hematol*. 2017;10:995–1004.
125. Tang L, Wu R, Sun J, dkk. Short-term low-dose secondary prophylaxis for severe/moderate haemophilia A children is beneficial to reduce bleed and improve daily activity, but there are obstacle in its execution: a multi-centre pilot study in China. *Haemophilia*. 2013;19:27–34.
126. Li G, Wu RH, Wu XY. Efficacy and safety of recombinant coagulation factor IX in moderate and severe hemophilia B children in China: a signal centre observation study. *Chin J Appl Clin Pediatr*. 2013;28:1128–30.
127. Wu R, Wu X, Zhang N, dkk. [Long-term low-dose secondary prophylaxis for severe and moderate hemophilia children with arthropathy in China: a single-center observation study]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. 2013;34:632–4.

128. Wu RH, Wu Xinyi, Zhang NN. Modified long-term Low dose Secondary Prophylaxis for Severe and Moderate hemophilia A Children with Arthropathy: A single-centre prospective study in China. *Haemophilia*. 2012;18:164.
129. Li PJ, Wu RH. In 4 Children with severe hemophilia A individualized upgrade ladder prevention treatment process and curative effect of review. *Chinese J Thromb Hemost*. 2016;22:395–8.
130. Liu GQ, Tang L, Wu XY, dkk. [Analysis of individualized primary prophylactic treatment of 19 cases of children with severe hemophilia A]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2016;54:923–6.
- 131 Yao W, Xiao J, Cheng X, dkk. The Efficacy of Recombinant FVIII Low-Dose Prophylaxis in Chinese Pediatric Patients With Severe Hemophilia A: A Retrospective Analysis From the ReCARE Study. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2017;23:851–8.
132. Fu LL, Tang L, Chen ZP, dkk. Intracranial hemorrhage occurred in children with severe haemophilia under different treatment. *J China Pediatr Blood Cancer*. 2017;22:78-81,86.
133. Verma SP, Dutta TK, Mahadevan S, dkk. A randomized study of very low-dose factor VIII prophylaxis in severe haemophilia - A success story from a resource limited country. *Haemophilia*. 2016;22:342–8.
134. Chuansumrit A, Isarangkura P, Hathirat P. Prophylactic treatment for hemophilia A patients: a pilot study. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 1995;26:243–6.
135. Gouider E, Jouini L, Achour M, dkk. Low dose prophylaxis in Tunisian children with haemophilia. *Haemophilia*. 2017;23:77–81.
136. Li C, Zhang X, Zhao Y, dkk. Long-term efficacy and safety of prophylaxis with recombinant factor VIII in Chinese pediatric patients with hemophilia A: a multi-center, retrospective, non-interventional, phase IV (ReCARE) study. *Curr Med Res Opin*. 2017;33:1223–30.
137. Wu R, Sun J, Xiao J, dkk. A prospective study of health-related quality of life of boys with severe haemophilia A in China: comparing on-demand to prophylaxis treatment. *Haemophilia*. 2017;23:430–6.
138. Sidharthan N, Narayana Pillai V, Mathew S, dkk. Low Dose Secondary/Tertiary Prophylaxis Is Feasible and Effective in Resource Limited Setting in South India for Children with Hemophilia. *Blood*. 2016;128:2336–2336.

139. Morfini M, Mannucci PM, Mariani G, dkk. Evaluation of prophylactic replacement therapy in haemophilia B. *Scand J Haematol.* 1976;16:41–7.
140. Rampotas A, Desborough MJR, Raza-Burton S, dkk. A single centre retrospective study of low dose prophylaxis with extended half-life factor IX for severe haemophilia B. *Haemophilia.* 2020;26:278–81.
141. Hay CRM. Prophylaxis in adults with haemophilia. *Haemophilia.* 2007;13 Suppl 2:10–5.
142. Fischer K, Van Der Bom JG, Prejs R, dkk. Discontinuation of prophylactic therapy in severe haemophilia: incidence and effects on outcome. *Haemophilia.* 2001;7:544–50.
143. Khair K, Mazzucconi MG, Parra R, dkk. Pattern of bleeding in a large prospective cohort of haemophilia A patients: A three-year follow-up of the AHEAD (Advate in HaEmophilia A outcome Database) study. *Haemophilia.* 2018;24:85–96.
144. Nilsson IM, Berntorp E, Löfqvist T, dkk. Twenty-five years' experience of prophylactic treatment in severe haemophilia A and B. *J Intern Med.* 1992;232:25–32.
145. Coppola A, D'Ausilio A, Aiello A, dkk. Cost-effectiveness analysis of late prophylaxis vs. on-demand treatment for severe haemophilia A in Italy. *Haemophilia.* 2017;23:422–9.
146. Farrugia A, Cassar J, Kimber MC, dkk. Treatment for life for severe haemophilia A- A cost-utility model for prophylaxis vs. on-demand treatment. *Haemophilia.* 2013;19:e228-238.
147. Salinas-Escudero G, Galindo-Suárez RM, dkk. Cost-effectiveness analysis of prophylaxis vs. “on demand” approach in the management in children with hemophilia A in Mexico. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2013;70:290–8.
148. Brackmann HH, Eickhoff HJ, Oldenburg J, dkk. Long-term therapy and on-demand treatment of children and adolescents with severe haemophilia A: 12 years of experience. *Haemostasis.* 1992;22:251–8.
149. Khawaji M, Astermark J, Berntorp E. Lifelong prophylaxis in a large cohort of adult patients with severe haemophilia: a beneficial effect on orthopaedic outcome and quality of life. *Eur J Haematol.* 2012;88:329–35.
150. Fischer K, Steen Carlsson K, Petrini P, dkk. Intermediate-dose versus high-dose prophylaxis for severe hemophilia: comparing outcome and costs since the 1970s. *Blood.* 2013;122:1129–36.

151. ULB Bonn ::: Dissertation - LEMONIA KRÄMER: Retrospektive Studie zu den Auswirkungen der Langzeitprophylaxe mit Faktor VIII-Konzentrat bei Patienten mit schwerer Hämophilie A auf den Gelenkstatus von Kniegelenk, oberem Sprunggelenk und Ellenbogengelenk, 2013 [Internet]. [cited 2019 Aug 17]. Available from: <http://hss.ulb.uni-bonn.de/2013/3204/3204.htm>
152. Manco-Johnson MJ, Kempton CL, Reding MT, dkk. Randomized, controlled, parallel-group trial of routine prophylaxis vs. on-demand treatment with sucrose-formulated recombinant factor VIII in adults with severe hemophilia A (SPINART). *J Thromb Haemost.* 2013;11:1119–27.
153. Noone D, O'Mahony B, Prihodova L. A survey of the outcome of prophylaxis, on-demand or combined treatment in 20-35 year old men with severe haemophilia in four European countries. *Haemophilia.* 2011;17:e842-843.
154. Soucie JM, Symons J, Evatt B, dkk. Home-based factor infusion therapy and hospitalization for bleeding complications among males with haemophilia. *Haemophilia.* 2001;7:198–206.
155. Teitel JM, Barnard D, Israels S, dkk. Home management of haemophilia. *Haemophilia.* 2004;10:118–33.
156. Neunert CE, Miller KL, Journeycake JM, Buchanan GR. Implantable central venous access device procedures in haemophilia patients without an inhibitor: systematic review of the literature and institutional experience. *Haemophilia.* 2008;14:260–70.
157. Valentino LA, Ewenstein B, Navickis RJ, dkk. Central venous access devices in haemophilia. *Haemophilia.* 2004;10:134–46.
158. Ljung R. The risk associated with indwelling catheters in children with haemophilia. *Br J Haematol.* 2007;138:580–6.
159. Ragni MV, Journeycake JM, Brambilla DJ. Tissue plasminogen activator to prevent central venous access device infections: a systematic review of central venous access catheter thrombosis, infection and thromboprophylaxis. *Haemophilia.* 2008;14:30–8.
160. Ljung RCR. Intracranial haemorrhage in haemophilia A and B. *Br J Haematol.* 2008;140:378–84.
161. Nakar C, Cooper DL, DiMichele D. Recombinant activated factor VII safety and efficacy in the treatment of cranial haemorrhage in patients with congenital haemophilia with inhibitors: an analysis of the Hemophilia and Thrombosis Research Society Registry (2004-2008). *Haemophilia.* 2010;16:625–31.

162. Patiroglu T, Ozdemir MA, Unal E, dkk. Intracranial hemorrhage in children with congenital factor deficiencies. *Childs Nerv Syst.* 2011;27:1963–6.
163. Zanon E, Iorio A, Rocino A, dkk. Intracranial haemorrhage in the Italian population of haemophilia patients with and without inhibitors. *Haemophilia.* 2012;18:39–45.
164. Traivaree C, Blanchette V, Armstrong D, dkk. Intracranial bleeding in haemophilia beyond the neonatal period--the role of CT imaging in suspected intracranial bleeding. *Haemophilia.* 2007;13:552–9.
165. Beeton K, Merchan E, Alltree J, dkk. Rehabilitation of muscle dysfunction in hemophilia. *World Federation of Hemophilia.* 2012;24:1–7.
166. Guthrie TH, Sacra JC. Emergency care of the hemophiliac patient. *Ann Emerg Med.* 1980;9:476–9.
167. Kouides PA, Fogarty PF. How do we treat: upper gastrointestinal bleeding in adults with haemophilia. *Haemophilia.* 2010;16:360–2.
168. Mittal R, Spero JA, Lewis JH, dkk. Patterns of gastrointestinal hemorrhage in hemophilia. *Gastroenterology.* 1985;88:515–22.
169. Bush MT, Roy N. Hemophilia emergencies. *J Emerg Nurs.* 1995;21:531–8; quiz 538–40.
170. White GC, Rosendaal F, Aledort LM, dkk. Definitions in hemophilia. Recommendation of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost.* 2001;85:560.
171. Aronstam A, Wassef M, Choudhury DP, dkk. Double-blind controlled trial of three dosage regimens in treatment of haemarthroses in haemophilia A. *Lancet.* 1980;1:169–71.
172. Aronstam A, Wassef M, Hamad Z, dkk. A double-blind controlled trial of two dose levels of factor VIII in the treatment of high risk haemarthroses in haemophilia A. *Clin Lab Haematol.* 1983;5:157–63.
173. Mathews V, Viswabandya A, Baidya S, dkk. Surgery for hemophilia in developing countries. *Semin Thromb Hemost.* 2005;31:538–43.
174. d'Young AI. Domiciliary application of CryoCuff in severe haemophilia: qualitative questionnaire and clinical audit. *Haemophilia.* 2008;14:823–7.
175. Gomis M, Querol F, Gallach JE, dkk. Exercise and sport in the treatment of haemophilic patients: a systematic review. *Haemophilia.* 2009;15:43–54.
176. Mulder K. Exercise for people with hemophilia. *World Federation of Hemophilia;* 2006.

177. Heijnen L, Buzzard BB. The role of physical therapy and rehabilitation in the management of hemophilia in developing countries. *Semin Thromb Hemost.* 2005;31:513–7.
178. Ingram GI, Mathews JA, Bennett AE. Controlled trial of joint aspiration in acute haemophilic haemarthrosis. *Ann Rheum Dis.* 1972;31:423.
179. Rodriguez-Merchan EC. Aspects of current management: orthopaedic surgery in haemophilia. *Haemophilia* 2012;18(1):8-16. *Haemophilia.* 2012;18:8–16.
180. Aronstam A, Browne RS, Wassef M, dkk. The clinical features of early bleeding into the muscles of the lower limb in severe haemophiliacs. *J Bone Joint Surg Br.* 1983;65:19–23.
181. Beyer R, Ingerslev J, Sørensen B. Current practice in the management of muscle haematomas in patients with severe haemophilia. *Haemophilia.* 2010;16:926–31.
182. Railton GT, Aronstam A. Early bleeding into upper limb muscles in severe haemophilia. Clinical features and treatment. *J Bone Joint Surg Br.* 1987;69:100–2.
183. Rodriguez-Merchan EC. Musculoskeletal complications of hemophilia. *HSS journal: the musculoskeletal journal of Hospital for Special Surgery.* 2010;6:37–42.
184. Llinás A, Silva M, Pasta G, dkk. Controversial subjects in musculoskeletal care of haemophilia: cross fire. *Haemophilia.* 2010;16 Suppl 5:132–5.
185. Rodriguez-Merchan EC. Orthopedic management in hemophilia: a Spanish outlook. *Semin Hematol.* 2008;45:S58-63.
186. Blamey G, Forsyth A, Zourikian N, dkk. Comprehensive elements of a physiotherapy exercise programme in haemophilia--a global perspective. *Haemophilia.* 2010;16 Suppl 5:136–45.
187. Ashrani AA, Osip J, Christie B, dkk. Iliopsoas haemorrhage in patients with bleeding disorders--experience from one centre. *Haemophilia.* 2003;9:721–6.
188. Balkan C, Kavakli K, Karapinar D. Iliopsoas haemorrhage in patients with haemophilia: results from one centre. *Haemophilia.* 2005;11:463–7.
189. Fernandez-Palazzi F, Hernandez SR, De Bosch NB, dkk. Hematomas within the iliopsoas muscles in hemophilic patients: the Latin American experience. *Clin Orthop Relat Res.* 1996;19–24.
190. Quon DV, Konkle BA. How we treat: haematuria in adults with haemophilia. *Haemophilia.* 2010;16:683–5.

191. Ghosh K, Jijina F, Mohanty D. Haematuria and urolithiasis in patients with haemophilia. *Eur J Haematol*. 2003;70:410–2.
192. Franchini M, Rossetti G, Tagliaferri A, dkk. Dental procedures in adult patients with hereditary bleeding disorders: 10 years experience in three Italian Hemophilia Centers. *Haemophilia: the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2005;11:504–9.
193. Vinall C, Stassen LFA. The dental patient with a congenital bleeding disorder. *J Ir Dent Assoc*. 2008;54:24–8.
194. Kane MJ, Silverman LR, Rand JH, dkk. Myonecrosis as a complication of the use of epsilon amino-caproic acid: a case report and review of the literature. *Am J Med*. 1988;85:861–3.
195. Chi C, Lee CA, Shiltagh N, dkk. Pregnancy in carriers of haemophilia. *Haemophilia: the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2008;14:56–64.
196. Kletzel M, Miller CH, Becton DL, dkk. Postdelivery head bleeding in hemophilic neonates. Causes and management. *American journal of diseases of children (1960)*. 1989;143:1107–10.
197. Santagostino E, Riva A, Cesaro S, dkk. Consensus statements on vaccination in patients with haemophilia—Results from the Italian haemophilia and vaccinations (HEVA) project. *Haemophilia*. 2019;25:656–67.
198. Kulkarni R, Lusher J. Perinatal management of newborns with haemophilia. *British journal of haematology*. 2001;112:264–74.
199. Evans DI, Shaw A. Safety of intramuscular injection of hepatitis B vaccine in haemophiliacs. *BMJ (Clinical research ed)*. 1990;300:1694–5.
200. Batorova A, Martinowitz U. Intermittent injections vs. continuous infusion of factor VIII in haemophilia patients undergoing major surgery. *Br J Haematol*. 2000;110:715–20.
201. Hermans C, Altisent C, Batorova A, dkk. Replacement therapy for invasive procedures in patients with haemophilia: literature review, European survey and recommendations. *Haemophilia*. 2009;15:639–58.
202. Teitel JM, Carcao M, Lillicrap D, dkk. Orthopaedic surgery in haemophilia patients with inhibitors: a practical guide to haemostatic, surgical and rehabilitative care. *Haemophilia*. 2009;15:227–39.
203. Kempton CL, Soucie JM, Miller CH, dkk. In non-severe hemophilia A the risk of inhibitor after intensive factor treatment is greater in older patients: a case-control study. *J Thromb Haemost*. 2010;8:2224–31.

204. Franchini M, Favaloro EJ, Lippi G. Mild hemophilia A. *J Thromb Haemost.* 2010;8:421–32.
205. Tsoukas C, Eyster ME, Shingo S, dkk. Evaluation of the efficacy and safety of etoricoxib in the treatment of hemophilic arthropathy. *Blood.* 2006;107:1785–90.
206. Rattray B, Nugent DJ, Young G. Celecoxib in the treatment of haemophilic synovitis, target joints, and pain in adults and children with haemophilia. *Haemophilia.* 2006;12:514–7.
207. Cassis FRMY, Querol F, Forsyth A, dkk. HERO International Advisory Board. Psychosocial aspects of haemophilia: a systematic review of methodologies and findings. *Haemophilia.* 2012;18:e101-14.
208. Miller R. Counselling about diagnosis and inheritance of genetic bleeding disorders: haemophilia A and B. *Haemophilia.* 1999;5:77–83.
209. Freedman M, Dougall A, White B. An audit of a protocol for the management of patients with hereditary bleeding disorders undergoing dental treatment. *Journal of Disability and Oral Health.* 2009;10:151.
210. Hanley J, McKernan A, Creagh MD, dkk. Guidelines for the management of acute joint bleeds and chronic synovitis in haemophilia: A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO) guideline. *Haemophilia.* 2017;23:511–20.
211. Hoffman M. Animal models of bleeding and tissue repair. *Haemophilia.* 2008;14 Suppl 3:62–7.
212. Wahyuni LK, Tulaar ABM. Hemartrosis pada hemofilia. In: *Kedokteran fisik & rehabilitasi pada tumbuh kembang anak. PERDOSRI*; 2014. p. 622–35.
213. Atilla B, Güney-Deniz H. Musculoskeletal treatment in haemophilia. *EFORT Open Rev.* 2019;4:230–9.
214. Almassmoum S, Balahmar E, Almutairi S, dkk. Current clinical status of hydrotherapy; an evidence based retrospective six-years (2012-2017) systemic review. *Bali Medical Journal.* 2018;7.
215. El-Shamy SM, Abdelaal AAM. Efficacy of pulsed high-intensity laser therapy on pain, functional capacity, and gait in children with haemophilic arthropathy. *Disabil Rehabil.* 2018;40:462–8.
216. Heijnen L, Heim M, der Maur HI, dkk. *Manufacture Shoes And Orthopedic Shoes.* 3rd edition. Montreal: World Federation Of Hemophilia; 2008.
217. Strike K, Mulder K, Michael R. Exercise for haemophilia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;12:CD011180.

218. Goto M, Takedani H, Yokota K, dkk. Strategies to encourage physical activity in patients with hemophilia to improve quality of life. *J Blood Med.* 2016;7:85–98.
219. National Hemophilia Foudation. Playing it safe-Bleeding Disorders, Sports, and Exercise.[Internet]. NHF; 2017 [cited 2019 Dec 6]. Available from: <https://stepsforliving.hemophilia.org/sites/default/files/playing-it-safe.pdf>
220. Querol F, Aznar JA, Haya S, dkk. Orthoses in haemophilia. *Haemophilia;* 8:407–12.
221. Slattery M, Tinley P. The efficacy of functional foot orthoses in the control of pain in ankle joint disintegration in hemophilia. *J Am Podiat Med Assn.* 2001;91:240–4.
222. Mazloun V, Rahnama N, Khayambashi K. Effects of therapeutic exercise and hydrotherapy on pain severity and knee range of motion in patients with hemophilia: a randomized controlled trial. *Int J Prev Med.* 2014;5:83–8.
223. Johnson MJ, Rn JBG. Child Development with a Bleeding Disorder and Transition. 2013;16.
224. A Child in Pain: How to Help, What to Do [Internet]. [cited 2019 Dec 6]. Available from: <https://www.drleorakuttner.com/a-child-in-pain-how-to-help%2C-what-to-do.html>
225. Canadian Association of Nurses in Hemophilia Care. Dental Care for People with Bleeding Disorders. [Internet]. 2012 [cited 2019 Dec 6]. Available from: <https://www.hemophilia.ca/wp-content/uploads/2018/05/Dental-Care-2012-EN-FINAL.pdf>
226. American Academy of Pediatrics. AAP Advises Against Recreational Trampoline Use [Internet]. AAP.org. [cited 2019 Dec 6]. Available from: <http://www.aap.org/en-us/about-the-aap/aap-press-room/Pages/AAP-Advises-Against-Recreational-Trampoline-Use.aspx>
227. De Moerloose P, Fischer K, Lambert T, dkk. Recommendations for assessment, monitoring and follow-up of patients with haemophilia. *Haemophilia: the official journal of the World Federation of Hemophilia.* 2012;18:319–25.
228. Su Y, Wong W-Y, Lail A, dkk. Long-term major joint outcomes in young adults with haemophilia: interim data from the HGDS. *Haemophilia.* 2007;13:387–90.
229. Disorders First. Canadian Hemophilia Standards Group. 2017.

230. Siboni SM, Mannucci PM, Gringeri A, dkk. Health status and quality of life of elderly persons with severe hemophilia born before the advent of modern replacement therapy. *J Thromb Haemost.* 2009;7:780–6.
231. Canaro M, Goranova-Marinova V, Berntorp E. The ageing patient with haemophilia. *Eur J Haematol.* 2015;94 Suppl 77:17–22.
232. Anagnostis P, Vakalopoulou S, Slavakis A, dkk. Reduced bone mineral density in patients with haemophilia A and B in Northern Greece. *Thromb Haemost.* 2012;107:545–51.
233. Khawaji M, Akesson K, Berntorp E. Long-term prophylaxis in severe haemophilia seems to preserve bone mineral density. *Haemophilia.* 2009;15:261–6.
234. Khawaji M, Astermark J, Akesson K, dkk. Physical activity for prevention of osteoporosis in patients with severe haemophilia on long-term prophylaxis. *Haemophilia.* 2010;16:495–501.
235. Rodriguez-Merchan EC. Bone fractures in the haemophilic patient. *Haemophilia: the official journal of the World Federation of Hemophilia.* 2002;8:104–11.
236. Kruse-Jarres R, Quon D, Schramm W, dkk. Management of bleeding disorders in the elderly. *Haemophilia.* 2012;18 Suppl 2:37–45.
237. Triemstra M, Rosendaal FR, Smit C, dkk. Mortality in patients with hemophilia. Changes in a Dutch population from 1986 to 1992 and 1973 to 1986. *Ann Intern Med.* 1995;123:823–7.
238. Darby SC, Kan SW, Spooner RJ, dkk. Mortality rates, life expectancy, and causes of death in people with hemophilia A or B in the United Kingdom who were not infected with HIV. *Blood.* 2007;110:815–25.
239. Rosendaal FR, Varekamp I, Smit C, dkk. Mortality and causes of death in Dutch haemophiliacs, 1973–86. *Br J Haematol.* 1989;71:71–6.
240. Soucie JM, Nuss R, Evatt B, dkk. Mortality among males with hemophilia: relations with source of medical care. The Hemophilia Surveillance System Project Investigators. *Blood.* 2000;96:437–42.
241. Franssen van de Putte DE, Fischer K, dkk. Increased prevalence of hypertension in haemophilia patients. *Thromb Haemost.* 2012;108:750–5.
242. Mannucci PM, Schutgens REG, Santagostino E, dkk. How I treat age-related morbidities in elderly persons with hemophilia. *Blood.* 2009;114:5256–63.
243. Khleif AA, Rodriguez N, Brown D, dkk. Multiple Comorbid Conditions among Middle-Aged and Elderly Hemophilia Patients: Prevalence Estimates and Implications for Future Care. *J Aging Res.* 2011;2011:985703.

244. Iannone M, Pennick L, Tom A, dkk. Prevalence of depression in adults with haemophilia. *Haemophilia*. 2012;18:868–74.
245. Bar-Chama N, Snyder S, Aledort L. Sexual evaluation and treatment of ageing males with haemophilia. *Haemophilia*. 2011;17:875–83.
246. Gianotten WL, Heijnen L. Haemophilia, aging and sexuality. *Haemophilia*. 2009;15:55–62.
247. Darby SC, Ewart DW, Giangrande PL, dkk. Mortality from liver cancer and liver disease in haemophilic men and boys in UK given blood products contaminated with hepatitis C. UK Haemophilia Centre Directors' Organisation. *Lancet*. 1997;350:1425–31.
248. Wilde JT, Mutimer D, Dolan G, Millar C, dkk. UKHCDO guidelines on the management of HCV in patients with hereditary bleeding disorders 2011. *Haemophilia*. 2011;17:e877-883.
249. Darby SC, Kan SW, Spooner RJD, dkk. The impact of HIV on mortality rates in the complete UK haemophilia population. *AIDS*. 2004;18:525–33.
250. Shah ASV, Stelzle D, Lee KK, dkk. Global Burden of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in People Living With HIV. *Circulation*. 2018;138:1100–12.
251. DAD Study Group, Friis-Møller N, Reiss P, dkk. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2007;356:1723–35.
252. Walsh CE, Workowski K, Terrault NA, dkk. Ledipasvir-sofosbuvir and sofosbuvir plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C and bleeding disorders. *Haemophilia*. 2017;23:198–206.
253. Pierce GF, Lillicrap D, Pipe SW, dkk. Gene therapy, bioengineered clotting factors and novel technologies for hemophilia treatment. *J Thromb Haemost*. 2007;5:901–6.
254. Nienhuis AW. Development of gene therapy for blood disorders. *Blood*. 2008;111:4431–44.
255. Kasuda S, Kubo A, Sakurai Y, dkk. Establishment of embryonic stem cells secreting human factor VIII for cell-based treatment of hemophilia A. *J Thromb Haemost*. 2008;6:1352–9.
256. Kren BT, Unger GM, Sjeklocha L, dkk. Nanocapsule-delivered Sleeping Beauty mediates therapeutic Factor VIII expression in liver sinusoidal endothelial cells of hemophilia A mice. *J Clin Invest*. 2009;119:2086–99.
257. Margaritis P, Roy E, Aljamali MN, dkk. Successful treatment of canine hemophilia by continuous expression of canine FVIIa. *Blood*. 2009;113:3682–9.

258. Roth DA, Tawa NE, O'Brien JM, dkk. Factor VIII Transkaryotic Therapy Study Group. Nonviral transfer of the gene encoding coagulation factor VIII in patients with severe hemophilia A. *N Engl J Med*. 2001;344:1735–42.
259. Manno CS, Pierce GF, Arruda VR, dkk. Successful transduction of liver in hemophilia by AAV-Factor IX and limitations imposed by the host immune response. *Nat Med*. 2006;12:342–7.
260. Kay MA, Manno CS, Ragni MV, Larson PJ, Couto LB, McClelland A, et al. Evidence for gene transfer and expression of factor IX in haemophilia B patients treated with an AAV vector. *Nature genetics*. 2000;24:257–61.
261. Manno CS, Chew AJ, Hutchison S, dkk. AAV-mediated factor IX gene transfer to skeletal muscle in patients with severe hemophilia B. *Blood*. 2003;101:2963–72.
262. Nathwani AC, Tuddenham EGD, Rangarajan S, dkk. Adenovirus-associated virus vector-mediated gene transfer in hemophilia B. *N Engl J Med*. 2011;365:2357–65.
263. Nathwani AC, Reiss UM, Tuddenham EGD, dkk. Long-term safety and efficacy of factor IX gene therapy in hemophilia B. *N Engl J Med*. 2014;371:1994–2004.
264. Jiang H, Lillicrap D, Patarroyo-White S, dkk. Multiyear therapeutic benefit of AAV serotypes 2, 6, and 8 delivering factor VIII to hemophilia A mice and dogs. *Blood*. 2006;108:107–15.
265. Waddington SN, Nivsarkar MS, Mistry AR, dkk. Permanent phenotypic correction of hemophilia B in immunocompetent mice by prenatal gene therapy. *Blood*. 2004;104:2714–21.
266. Ohlfest JR, Frandsen JL, Fritz S, dkk. Phenotypic correction and long-term expression of factor VIII in hemophilic mice by immunotolerization and nonviral gene transfer using the Sleeping Beauty transposon system. *Blood*. 2005;105:2691–8.
267. Ide LM, Gangadharan B, Chiang K-Y, dkk. Hematopoietic stem-cell gene therapy of hemophilia A incorporating a porcine factor VIII transgene and nonmyeloablative conditioning regimens. *Blood*. 2007;110:2855–63.
268. Brown BD, Cantore A, Annoni A, dkk. A microRNA-regulated lentiviral vector mediates stable correction of hemophilia B mice. *Blood*. 2007;110:4144–52.
269. Murphy SL, High KA. Gene therapy for haemophilia. *Br J Haematol*. 2008;140:479–87.

270. Scott DW, Lozier JN. Gene therapy for haemophilia: prospects and challenges to prevent or reverse inhibitor formation. *Br J Haematol.* 2012;156:295–302.
271. Kitazawa T, Igawa T, Sampei Z, dkk. A bispecific antibody to factors IXa and X restores factor VIII hemostatic activity in a hemophilia A model. *Nat Med.* 2012;18:1570–4.
272. Muto A, Yoshihashi K, Takeda M, dkk. Anti-factor IXa/X bispecific antibody ACE910 prevents joint bleeds in a long-term primate model of acquired hemophilia A. *Blood.* 2014;124:3165–71.
273. Food and Drug Administration. Nonproprietary Naming of Biological Products. [Internet]. 2017. (Accessed on 13 Dec 2017) Available from: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm459987.pdf>
274. Food and Drug Administration. Emicizumab. [Internet]. ((Accessed on 13 Dec 2017) Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label//761083s000lbl.pdf
275. National Hemophilia Foundation. Emicizumab [Internet]. [cited 23 Jan 2020]. Available from: <https://www.hemophilia.org/sites/default/files/document/files/255Emicizumab.pdf>
276. Franchini M, Marano G, Pati I, dkk. Emicizumab for the treatment of haemophilia A: a narrative review. *Blood Transfus.* 2019;17:223–8.
277. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, dkk. Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. *N Engl J Med.* 2017;377:809–18.
278. Young G, Liesner R, Sidonio RF, dkk. Emicizumab Prophylaxis Provides Flexible and Effective Bleed Control in Children with Hemophilia A with Inhibitors: Results from the HAVEN 2 Study. *Blood.* 2018;132:632–632.
279. Mahlangu J, Oldenburg J, Paz-Priel I, dkk. Emicizumab Prophylaxis in Patients Who Have Hemophilia A without Inhibitors. *N Engl J Med.* 2018;379:811–22.
280. Pipe SW, Shima M, Lehle M, dkk. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of emicizumab prophylaxis given every 4 weeks in people with haemophilia A (HAVEN 4): a multicentre, open-label, non-randomised phase 3 study. *Lancet Haematol.* 2019;6:e295–305.
281. Knight T, Callaghan MU. The role of emicizumab, a bispecific factor IXa- and factor X-directed antibody, for the prevention of bleeding episodes in patients with hemophilia A. *Ther Adv Hematol.* 2018;9:319–34.

282. Brophy DF, Martin EJ, Kuhn J. Use of global assays to monitor emicizumab prophylactic therapy in patients with haemophilia A with inhibitors. *Haemophilia*. 2019;25:e121-3.
283. Recommendation on the Use and Management of Emicizumab-kxwh (Hemlibra®) for Hemophilia A with and without Inhibitors [Internet]. National Hemophilia Foundation. 2018 [cited 2019 Jul 25]. Available from: <https://www.hemophilia.org/Researchers-Healthcare-Providers/Medical-and-Scientific-Advisory-Council-MASAC/MASAC-Recommendations/Recommendation-on-the-Use-and-Management-of-Emicizumab-kxwh-Hemlibra-for-Hemophilia-A-with-and-without-Inhibitors>
284. Collins PW, Liesner R, Makris M, dkk. Treatment of bleeding episodes in haemophilia A complicated by a factor VIII inhibitor in patients receiving Emicizumab. Interim guidance from UKHCDO Inhibitor Working Party and Executive Committee. *Haemophilia*. 2018;24:344-7.
285. Rodriguez-Merchan EC. Aspects of current management: orthopaedic surgery in haemophilia. *Haemophilia*. 2012;18:8-16.
286. Seuser A, Berdel P, Oldenburg J. Rehabilitation of synovitis in patients with haemophilia. *Haemophilia*. 2007;13 Suppl 3:26-31.
287. Yoon KH, Bae DK, Kim HS, dkk. Arthroscopic synovectomy in haemophilic arthropathy of the knee. *Int Orthop*; 2005;29(5):296-300.
288. Thomas S, Gabriel MB, Assi PE, dkk. Radioactive synovectomy with Yttrium90 citrate in haemophilic synovitis: Brazilian experience. *Haemophilia*. 2011;17:e211-6.
289. Suh HC, Kim D-K, Kang SH, dkk. Clinical and Radiological Evaluation After Chemical Synovectomy With Rifampicin in Hemophilic Arthropathy: Korean Experience With a 2-Week Interval Protocol. *Ann Rehabil Med*. 2018;42:449-56.
290. Van Kasteren ME, Nováková IR, Boerbooms AM, dkk. Long term follow up of radiosynovectomy with yttrium-90 silicate in haemophilic haemarthrosis. *Annals of the rheumatic diseases*. 1993;52:548-50.
291. Arnold WD, Hilgartner MW. Hemophilic arthropathy. Current concepts of pathogenesis and management; 1977.;59;3;287-305
292. Doria AS, Lundin B, Miller S, dkk. Reliability and construct validity of the compatible MRI scoring system for evaluation of elbows in haemophilic children. *Haemophilia*. 2008;14:303-14.

293. Pettersson H, Ahlberg A, Nilsson IM. A radiologic classification of hemophilic arthropathy. *Clin Orthop Relat Res.* 1980;153-9.
294. Keshava S, Gibikote S, Mohanta A, dkk. Refinement of a sonographic protocol for assessment of haemophilic arthropathy. *Haemophilia.* 2009;15:1168-71.
295. Zukotynski K, Jarrin J, Babyn PS, dkk. Sonography for assessment of haemophilic arthropathy in children: a systematic protocol. *Haemophilia.* 2007;13:293-304.
296. Solimeno L, Goddard N, Pasta G, dkk. Management of arthrofibrosis in haemophilic arthropathy. *Haemophilia.* 2010;16 Suppl 5:115-20.
297. Rodriguez Merchan EC. The haemophilic pseudotumour. *Int Orthop.* 1995;19:255-60.
298. D'Young AI. Conservative physiotherapeutic management of chronic haematomata and haemophilic pseudotumours: case study and comparison to historical management. *Haemophilia.* 2009;15:253-60.
299. Alcalay M, Deplas A. Rheumatological management of patients with hemophilia. Part II: Muscle hematomas and pseudotumors. *Joint Bone Spine.* 2002;69:556-9.
300. Espandar R, Heidari P, Rodriguez-Merchan EC. Management of haemophilic pseudotumours with special emphasis on radiotherapy and arterial embolization. *Haemophilia.* 2009;15:448-57.
301. Lee VN, Srivastava A, Nithyananth M, dkk. Fracture neck of femur in haemophilia A - experience from a cohort of 11 patients from a tertiary centre in India. *Haemophilia;* 2007;13(4):391-4.
302. Mortazavi SMJ, Heidari P. Retrograde intramedullary nailing of supracondylar femoral fractures in haemophilic patients. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia.* 2008;14:661-4.
303. Arnold DM, Julian JA, Walker IR, dkk. Mortality rates and causes of death among all HIV-positive individuals with hemophilia in Canada over 21 years of follow-up. *Blood.* 2006;108:460-4.
304. Lee CA, Sabin CA, Phillips AN, dkk. Morbidity and mortality from transfusion-transmitted disease in haemophilia. *Lancet (London, England).* 1995;345:1309.
305. Farrugia A, Evers T, Falcou P-F, dkk. Plasma fractionation issues. *Biologicals: journal of the International Association of Biological Standardization.* 2009;37:88-93.

306. Mauser-Bunschoten EP, Posthouwer D, Fischer K, dkk. Safety and efficacy of a plasma-derived monoclonal purified factor VIII concentrate during 10 years of follow-up. *Haemophilia*. 2007;13:697–700.
307. Denholm JT, Wright EJ, Street A, dkk. HCV treatment with pegylated interferon and ribavirin in patients with haemophilia and HIV/HCV co-infection. *Haemophilia*. 2009;15:538–43.
308. Hartwell D, Jones J, Baxter L, dkk. Peginterferon alfa and ribavirin for chronic hepatitis C in patients eligible for shortened treatment, re-treatment or in HCV/HIV co-infection: a systematic review and economic evaluation. *Health technology assessment (Winchester, England)*. 2011;15:i–xii, 1–210.
309. Operskalski EA, Kovacs A. HIV/HCV co-infection: pathogenesis, clinical complications, treatment, and new therapeutic technologies. *Current HIV/AIDS reports*. 2011;8:12–22.
310. Posthouwer D, Mauser-Bunschoten EP, Fischer K, dkk. Treatment of chronic hepatitis C in patients with haemophilia: a review of the literature. *Haemophilia*. 2006;12:473–8.
311. Wiesch J, Pieper D, Schulze Zur Sustained virological response a er early antiviral treatment of acute hepatitis C virus and HIV coinfection. *Clin Infect Dis*. 2009;49:466–72.
312. Lok AS, Gardiner DF, Lawitz E, dkk. Preliminary study of two antiviral agents for hepatitis C genotype 1. *New Engl J Med*. 2012;366:216–24.
313. Gouw SC, van den Berg HM, Fischer K, dkk. Intensity of factor VIII treatment and inhibitor development in children with severe hemophilia A: the RODIN study. *Blood*. 2013;121:4046–55.
314. Peyvandi F, Mannucci PM, Garagiola I, dkk. A Randomized Trial of Factor VIII and Neutralizing Antibodies in Hemophilia A. *New Engl J Med*. 2016;374:2054–64.
315. Gouw SC, van der Bom JG, Ljung R, dkk. Factor VIII Products and Inhibitor Development in Severe Hemophilia A. *New Engl J Med*. 2013;368:231–9.
316. Fischer K, Lassila R, Peyvandi F, dkk. Inhibitor development in haemophilia according to concentrate. Four-year results from the European HAemophilia Safety Surveillance (EUHASS) project. *Thromb Haemost*. 2015;113:968–75.
317. Mahony OB. Guide to National Tenders for the purchase of clotting factor concentrates. [Internet]. 2015 [cited 2020 May 14]. Available from: <http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1294.pdf>

318. Carcao M, Goudemand J. Inhibitors in Hemophilia: A Primer.[Internet] World Federation of Hemophilia, 2018. [cited on 8 Aug 2019]. Available from: <http://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1122.pdf>
319. Duncan E, Collocutt M, Street A. Nijmegen-Bethesda assay to measure factor VIII inhibitors. *Methods Mol Biol.* 2013;992:321–33.
320. Reber G, Arousseau MH, Dreyfus M, dkk. Inter-laboratory variability of the measurement of low titer factor VIII:C inhibitor in haemophiliacs: improvement by the Nijmegen modification of the Bethesda assay and the use of common lyophilized plasmas. *Haemophilia.* 1999;5:292–3.
321. White GC. Factor VIII inhibitor assay: quantitative and qualitative assay limitations and development needs. *Semin Hematol.* 1994;31:6–10.
322. Lloyd Jones M, Wight J, Paisley S, dkk. Control of bleeding in patients with haemophilia A with inhibitors: a systematic review. *Haemophilia.* 2003;9:464–520.
323. Astermark J. Treatment of the bleeding inhibitor patient. *Semin Thromb Hemost.* 2003;29:77–86.
324. Rizza CR. The management of haemophiliacs who have antibodies to factor VIII. *Scand J Haematol Suppl.* 1984;40:187–93.
325. DiMichele D. Inhibitors in haemophilia: a primer. *Haemophilia* 6 Suppl. 2000;1:38–40.
326. Kantrowitz JL, Lee ML, McClure DA, dkk. Early experience with the use of anti-inhibitor coagulant complex to treat bleeding in hemophiliacs with inhibitors to factor VIII. *Clin Ther.* 1987;9:405–19.
327. Hilgartner M, Aledort L, Andes A, dkk. Efficacy and safety of vapor-heated anti-inhibitor coagulant complex in hemophilia patients. FEIBA Study Group. *Transfusion.* 1990;30:626–30.
328. Hilgartner MW, Knatterud GL. The use of factor eight inhibitor by-passing activity (FEIBA immuno) product for treatment of bleeding episodes in hemophiliacs with inhibitors. *Blood.* 1983;61:36–40.
329. Negrier C, Goudemand J, Sultan Y, dkk. Multicenter retrospective study on the utilization of FEIBA in France in patients with factor VIII and factor IX inhibitors. French FEIBA Study Group. Factor Eight Bypassing Activity. *Thromb Haemost.* 1997;77:1113–9.
330. Astermark J, Donfield SM, DiMichele DM, dkk. A randomized comparison of bypassing agents in hemophilia complicated by an inhibitor: the FEIBA NovoSeven Comparative (FENOC) Study. *Blood.* 2007;109:546–51.

331. Hay CRM, Brown S, Collins PW, dkk. The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitors: a guideline from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organisation. *Br J Haematol.* 2006;133:591–605.
332. Nakar C, Shapiro A. Hemophilia A with inhibitor: Immune tolerance induction (ITI) in the mirror of time. *Transfusion and Apheresis Science* [Internet]. 2019; Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1473050219301533>
333. Nilsson IM, Berntorp E, Zettervall O. Induction of immune tolerance in patients with hemophilia and antibodies to factor VIII by combined treatment with intravenous IgG, cyclophosphamide, and factor VIII. *New Engl J Med.* 1988;318:947–50.
334. Brackmann HH, Gormsen J. Massive factor-VIII infusion in Haemophiliac with factor-VIII inhibitor, high responder. 1977. *Haemophilia.* 2010;16:2–3.
335. Mauser-Bunschoten EP, Nieuwenhuis HK, Roosendaal G, dkk. Low-dose immune tolerance induction in hemophilia A patients with inhibitors. *Blood.* 1995;86:983–8.
336. Kempton CL, White GC. How we treat a hemophilia A patient with a factor VIII inhibitor. *Blood.* 2009;113:11–7.
337. Oldenburg J, Schwaab R, Brackmann HH. Induction of immune tolerance in haemophilia A inhibitor patients by the “Bonn Protocol”: predictive parameter for therapy duration and outcome. *Vox Sang.* 1999;77 Suppl 1:49–54.
338. Freiburghaus C, Berntorp E, Ekman M, dkk. Tolerance induction using the Malmö treatment model 1982-1995. *Haemophilia.* 1999;5:32–9.
339. Hay CRM, DiMichele DM, International Immune Tolerance Study. The principal results of the International Immune Tolerance Study: a randomized dose comparison. *Blood.* 2012;119:1335–44.
340. Mazepa MA, Monahan PE, Baker JR, dkk. Men with severe hemophilia in the United States: birth cohort analysis of a large national database. *Blood.* 2016;127:3073–81.
341. Young G. New challenges in hemophilia: long-term outcomes and complications. *Hematol Am Soc Hemat.* 2012;2012:362–8.
342. Duncan N, Shapiro A, Ye X, dkk. Treatment patterns, health-related quality of life and adherence to prophylaxis among haemophilia A patients in the United States. *Haemophilia.* 2012;18:760–5.