

## SEORANG PENDERITA HEMOFILIA RINGAN DENGAN PERDARAHAN MASIF

Ni Made Renny A.R , Ketut Suega

Bagian / SMF Ilmu Penyakit Dalam FK Unud / RS Sanglah Denpasar

### ABSTRACT

#### A MILD HAEMOPHILIA PATIENT WITH MASSIVE BLEEDING

Haemophilia A is the most common of the hereditary clotting factor deficiencies, which have defect of absence or low level factor VIII in the plasma. It is a X-linked recessive inheritance disease, with incidence approximately 1 per 10.000 male birth. In the middle of the year 2001, it were reported 314 cases in Indonesia. The clinical features of the bleeding may be shown many various severity, and classified into mild, moderate and severe disease. The clinical severity of the disease correlates with the extent of the factor VIII deficiencies. Diagnostic confirm by specific clinical features, there is a history of the bleeding in the family, and laboratorium examination to measure the factor VIII level in the plasma. We reported a case, male, 46 years old, Balinese, referred from private hospital with complaining profuse bloody vomiting and blackish stool and has been done blood transfusion for 15 bags, with history of haemophilia confirmed. The history of bleeding before classified patients into a mild disease, but in the present the patient suffered from chronic liver disease and erosive gastritis, that can lead patients has more profuse bleeding. A good response shown by giving the transfusion of the cryoprecipitate and packed red cell.

Keywords: mild haemophilia, massive bleeding.

### PENDAHULUAN

Hemofilia merupakan suatu penyakit dengan kelainan faal koagulasi yang bersifat hereditas dan diturunkan secara X - *linked recessive* pada hemofilia A dan B ataupun secara autosomal resesif pada hemofilia C. Hemofilia terjadi oleh karena adanya defisiensi atau gangguan fungsi salah satu faktor pembekuan yaitu faktor VIII pada hemofilia A serta kelainan faktor IX pada hemofilia B dan faktor XI pada hemofilia C.<sup>1-4</sup>

Secara umum, insiden hemofilia pada populasi cukup rendah yaitu sekitar 0,091% dan 85 % nya adalah hemofilia A. Disebutkan pada sumber lain insiden pada hemofilia A 4-8 kali lebih sering dari hemofilia B. Angka kejadian hemofilia A sekitar 1:10.000 dari penduduk laki-laki yang lahir hidup, tersebar di seluruh dunia tidak tergantung ras, budaya,

sosial ekonomi maupun letak geografi. Insiden hemofilia A di Indonesia belum banyak dilaporkan, sampai pertengahan 2001 disebutkan sebanyak 314 kasus hemofilia A. Sedangkan insiden hemofilia B diperkirakan 1:25.000 laki-laki lahir hidup. Hemofilia C yang diturunkan secara autosomal resesif dapat terjadi pada laki-laki maupun pada perempuan, menyerang semua ras dengan insiden terbanyak ras Yahudi Ashkanazi.<sup>2,4,5</sup>

Manifestasi perdarahan yang timbul bervariasi dari ringan, sedang dan berat. Dapat berupa perdarahan spontan yang berat, kelainan pada sendi, nyeri menahun, perdarahan pasca trauma atau tindakan medis ekstraksi gigi atau operasi. Tanpa pengobatan sebagian besar penderita hemofilia meninggal pada masa anak-anak.<sup>6-8</sup>

Pada kaskade koagulasi, faktor VIII akan mengaktifkan faktor X sehingga menjadi faktor X

aktif. Faktor X aktif ini merupakan faktor utama dari rangkaian proses hemostasis dan merupakan jalur bersama antara jalur intrinsik dan jalur ekstrinsik. Kekurangan salah satu dari faktor VIII aktif atau faktor IX aktif menyebabkan penurunan aktifitas platelet *Xase*, pada keadaan ini maka pembentukan format klot akan melambat oleh karena pembentukan trombin sangat menurun, sumbat trombosit yang terjadi akan rapuh yang menyebabkan mudah terjadi perdarahan.<sup>9-11</sup>

Diagnosis hemofilia ditegakkan berdasar keluhan perdarahan yang khas, adanya riwayat keluarga, pemeriksaan fisik serta pemeriksaan laboratorium yang menunjukkan APTT yang memanjang dan adanya penurunan faktor VIIIIC.<sup>1,6-8</sup>

Berikut dilaporkan sebuah kasus dengan kecurigaan hemofilia ringan dengan perdarahan masif pada seorang laki-laki dewasa.

### KASUS

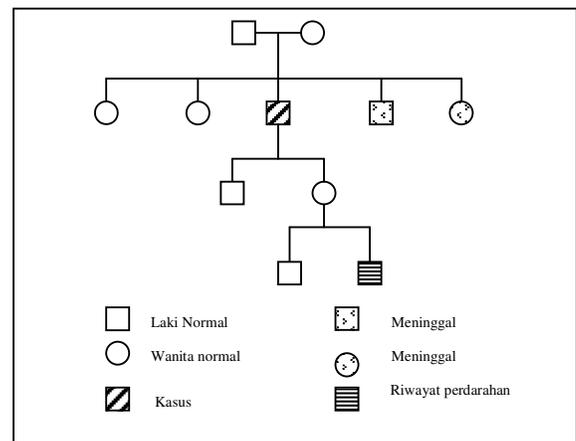
Seorang laki-laki usia 46 tahun suku Bali dirujuk dari RS swasta dengan keluhan berak hitam dan muntah darah dengan kecurigaan hemofilia. Berak hitam sejak 13 hari sebelum masuk rumah sakit dengan konsistensi lengket dan bau khas, dengan volume 3-4 gelas perhari. Muntah darah kehitaman seperti kopi dan sejak 3 hari sebelum masuk rumah sakit, frekuensi 3-4 kali dan volume seperempat gelas tiap kali muntah. Disertai nyeri ulu hati yang telah lama diderita sebelum timbul keluhan berak hitam. Nyeri ulu hati dirasakan panas tidak menjalar ke bagian tubuh yang lainnya, nyeri terasa membaik setelah minum obat sakit maag. Penderita kadang-kadang mengeluh mual. Badan terasa lemah sejak sakit, sehingga penderita terganggu aktifitas sehari-harinya.

Riwayat sakit sebelumnya, penderita telah dirawat selama 13 hari di rumah sakit swasta dan telah menerima transfusi darah sebanyak 15 kantong. Terdapat riwayat minum obat-obatan anti nyeri karena keluhan nyeri sendi lutut. Pada tahun 1984 penderita

pernah mengalami perdarahan yang hebat setelah cabut gigi, saat itu penderita dirawat di RS Sanglah. Penderita sering mengalami perdarahan sejak usia 5 tahun terutama setelah terbentur atau terjatuh. Tidak ada riwayat penyakit kuning sebelumnya. Penderita tidak mengonsumsi alkohol atau jamu.

Riwayat penyakit keluarga, saudara kandung laki-laki penderita mengalami keluhan perdarahan yang sama dan telah meninggal dunia saat usia anak-anak.

Pada pemeriksaan fisik penderita tampak lemah dengan kesadaran kompos mentis, tekanan darah 80mmHg / palpasi setelah dilakukan pemberian 1 liter cairan tensi terangkat menjadi 100/70 mmHg, frekuensi nadi 120 kali/menit lemah, respirasi 24 kali/menit dan temperatur axilla 36,7<sup>0</sup> C.



Gambar 1. Pedigree hemofilia A pada kasus ini.

Mata tampak anemis, tidak ada ikterus. JVP : PR + 0 cmH<sub>2</sub>O, tidak ada pembesaran kelenjar. Bibir tampak pucat, pada lidah tidak didapatkan atropi papil. Inspeksi thorak tidak didapatkan *spider nevi*. Batas-batas jantung normal, bunyi jantung pertama dan kedua tunggal, teratur, tidak ada suara tambahan. Pemeriksaan paru normal. Suara nafas dasar vesicular dan tidak didapatkan suara nafas tambahan. Pemeriksaan abdomen tidak ditemukan distensi abdomen, kolateral, asites dan *caput meduse*. Bising

usus normal. Hati dan limpa tidak membesar. *Traube space* timpani. Tidak dijumpai adanya *defence muscular* dan nyeri tekan epigastrial. Ekstremitas teraba hangat, odema pada kedua tungkai inferior. Tampak hematoma pada lengan atas kiri dengan diameter 5 cm. Pemeriksaan *rectal toucher* didapatkan tonus sphincter ani normal, mucosa licin, tidak ada massa dan terdapat melena.

Pemeriksaan penunjang laboratorium darah lengkap menunjukkan leukosit 10,9 K/uL (normal: 4,5-11 K/uL), hemoglobin 1,7 gr/dl (normal: 13,5-18,0 gr/dl), hematokrit 14,3 % (normal: 40-54%), MCV 82,4 fl (normal: 80-94 fl), MCH 28,7 pg (normal: 27-32 pg), trombosit 66 K/ul (normal: 150-440 K/uL). Hasil pemeriksaan faal hemostasis : waktu perdarahan (Duke) : 2,0 menit (normal: 1-3 menit), waktu pembekuan (Lee & White) : 14,0 menit (normal: 5-15 menit), waktu protrombin (PT) : 21 detik (normal: 12-18 detik), APTT : 96 detik (normal: 22,6-35 detik). AST 27 mg/dl (normal: 14-50mg/dl), ALT 33 mg/dl (normal: 11-64 mg/dl), bilirubin total 0,6 mg/dl (normal :0,0-1,0 mg/dl), bilirubin direk 0,1 mg/dl (normal: 0,0-0,3 mg/dl), kolesterol 26 mg/dl (normal: 110-200 mg/dl), albumin 0,8 mg/dl (normal 4,0-5,7 mg/dl). Pemeriksaan faktor VIII dan IX tidak dikerjakan karena tidak ada fasilitas pemeriksaan.

Dari data tersebut disimpulkan penderita dengan syok hipovolemik et causa perdarahan akut, observasi hematemesis melena et causa suspek ulkus peptikum di diagnosa banding dengan gastritis erosif, dengan kondisi anemia berat et perdarahan akut dan observasi trombositopeni et konsumtif, suspek hemofilia dan observasi hipoalbumin. Dilakukan kumbah lambung dengan hasil stolsel, selanjutnya setelah *loading* cairan dan syok teratasi, direncanakan pemberian terapi kriopresipitat *loading dose* 15 unit, namun persediaan yang ada hanya 5 unit kriopresipitat. Transfusi *Packed Red Cell* sampai dengan kadar Hb > 10g/dl, injeksi asam traneksamat 3 x 500 mg, injeksi ranitidin 2x 200 mg, antasida 3xCI, serta sukralfat 3xCI.

Pada hari keempat perawatan, hematemesis teratasi, namun penderita masih melena, terapi kriopresipitat dilanjutkan 5 unit dengan tetap melanjutkan pemberian terapi injeksi lain. Keluhan perdarahan penderita membaik pada hari keenam perawatan. Diberikan transfusi albumin 2 kolf untuk atasi hipoalbuminemia, setelah pemberian transfusi albumin kadar albumin menjadi 2,0 g/dL. Dilanjutkan dengan pemeriksaan USG abdomen dan EGD. Hasil pemeriksaan EGD menunjukkan gastritis erosif corpus dan antrum, sedangkan hasil USG menggambarkan intensitas hepar yang heterogen tanpa ada abnormalitas pada gall bladder, lien, ataupun ginjal. Kesan : *Chronic Liver Disease*.

Pada hari kesepuluh perawatan, obat-obatan injeksi dihentikan dan dilanjutkan dengan pemberian per oral, hingga hari ke empat belas keadaan penderita membaik, dan penderita dipulangkan pada hari ke lima belas perawatan.

## PEMBAHASAN

Hemofilia A merupakan kasus terbanyak diantara jenis hemofilia lainnya. Karena sifatnya yang diturunkan secara *X-linked recessive*, laki-laki merupakan penderita dengan manifestasi klinis perdarahan Hemofilia A, sedangkan pada wanita hanya sebagai pembawa sifat.

Diagnosis hemofilia A dibuat berdasarkan : (i) adanya anggota keluarga dengan riwayat perdarahan yang abnormal, (ii) sifat pewarisan *X-linked recessive* (iii) pada pemeriksaan faal hemostasis didapatkan hasil : APTT yang memanjang (iv) penurunan faktor VIII C<sup>1,6-8</sup>.

Pada penderita (kasus) tersebut diatas, ditemukan tiga dari empat kriteria yang terpenuhi yaitu adanya (i) riwayat perdarahan abnormal yaitu sering terjadi perdarahan sejak usia 5 tahun, perdarahan hebat post ekstraksi gigi, dan melena.

(ii) riwayat perdarahan anggota keluarga yang berjenis kelamin pria, yaitu saudara kandung penderita dan cucu laki-laki penderita (iii) hasil pemeriksaan APTT yang memanjang, yaitu 96 detik. Sedangkan kriteria (iv) tidak bisa dikerjakan berhubung keterbatasan sarana.

Diagnosis banding terdekat hemofilia A adalah hemofilia B dan penyakit von Willebrand (PvW). Ketiganya sama-sama mengalami gangguan perdarahan hereditas akan tetapi pola pewarisannya berbeda. Hemofilia A dan B diturunkan secara *X-linked*, sedangkan PvW secara autosomal resesif.<sup>1,2,6-8</sup>

Walaupun tidak dilakukan pemeriksaan faktor VIII dan IX serta secara klinis hemofilia A dan B sulit dibedakan, namun pada penderita tersebut di atas kemungkinan menderita hemofilia A dengan beberapa alasan yaitu : (i) secara epidemiologis hemofilia A lebih sering dijumpai, (ii) berespon dengan pemberian kriopresipitat. Untuk memastikan diagnosis seharusnya dilakukan pemeriksaan kadar faktor VIII.

Hemofilia A juga perlu dibedakan dengan PvW, dimana pada PvW pola pewarisannya bersifat autosomal resesif yaitu bila munculnya pada lebih dari satu anggota keluarga, biasanya terdapat hanya pada kakak atau adik penderita, bukan pada orang tua, anak, atau kerabat lain dari penderita dan resiko munculnya fenotip pada saudara (kakak atau adik) penderita sebesar 1:4 serta bisa muncul pada kedua jenis kelamin. Perbedaan lain adalah adanya waktu perdarahan yang memanjang pada PvW serta faktor von Willebrand rendah.

Manifestasi klinis yang timbul pada hemofilia A dapat mengenai seluruh sistem tubuh, yaitu terutama muskuloskeletal, sistem saraf pusat, gastrointestinal, dan traktus urinarius. Perdarahan dapat spontan atau post trauma, timbul usia muda ataupun dewasa. Umumnya menyerang sendi (hemarthrosis) dengan keluhan nyeri sendi berulang disertai hematoma mendominasi perjalanan klinis dan disertai dengan deformitas dan pincang. Perdarahan hebat dapat terjadi

setelah tindakan medis seperti pencabutan gigi, operasi ataupun ruda paksa. Hematuria lebih umum daripada perdarahan gastrointestinal seperti hematemesis, melena, perdarahan per rectum. Walaupun insidennya sangat kecil, perdarahan intraserebral spontan terjadi dapat merupakan sebab kematian penting pada pasien dengan manifestasi klinis yang berat.<sup>12,13,14.</sup>

Tabel 1 . Perbandingan Hemofilia A, Hemofili B dan penyakit von Willebrand<sup>6,8</sup>

	Hemofilia A	Hemofilia B	Penyakit von Willebrand
Pewarisan	<i>X-linked</i>	<i>X-linked</i>	<i>autosomal dominant</i>
Defisiensi faktor	VIII ( <i>coagulant</i> )	IX	FvW dan VIII : AHF
Lokasi utama	otot, sendi	otot , sendi	mokokutaneus, Perdarahan paska trauma
Hitung trombosit	Normal	Normal	Normal
Waktu perdarahan	Normal	Normal	Memanjang
PT	Normal	Normal	normal
APTT	memanjang	Memanjang	Memanjang
Faktor VIII : C	Rendah	Normal	Rendah
FvW	Normal	Normal	Rendah
Faktor IX	Normal	Rendah	Normal
Tes ristosetin	Normal	Normal	Negatif

Derajat beratnya manifestasi perdarahan yang timbul tergantung pada kadar aktivitas faktor VIII dalam plasma, seperti terlihat pada tabel 2.

Tabel : 2. Klasifikasi klinis Hemofilia A <sup>6,15</sup>

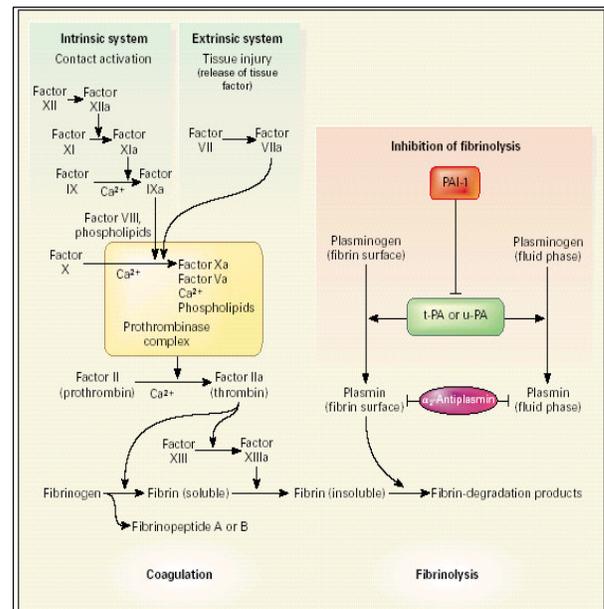
Klasifikasi	Kadar faktor VIII	Gambaran Klinis
<i>Severe</i>	< 1 % (< 0,01 U/ml)	Hemarthrosis & perdarahan spontan sering dan berat sejak muda, umumnya disertai deformitas sendi dan kecacatan.
<i>Moderate</i>	1-5 % (0,01 – 0,05 U/ml)	Perdarahan spontan jarang, perdarahan berat setelah luka kecil.
<i>Mild</i>	5-25 % (0,05 – 0,25 U/ml)	Perdarahan spontan jarang, perdarahan setelah trauma atau setelah operasi.

Pada kasus terjadi hematemesis melena dan tampak manifestasi perdarahan pada kulit berupa hematoma pada regio brachii sinistra. Terdapat pula riwayat perdarahan sejak kecil dan perdarahan hebat setelah cabut gigi. Berdasar pada gejala klinisnya perdarahan pada kasus ini diperkirakan tergolong dalam gejala klinis ringan, dengan perkiraan kadar faktor VIII 5-25%. Walaupun timbulnya sejak usia muda namun perdarahan terjadi setelah pencetus seperti cabut gigi dan pemakaian obat sendi yang lama. Terbukti dengan pemberian terapi kriopresipitat perdarahan membaik, dan penderita dapat bertahan hidup hingga usia 46 tahun. Namun untuk diagnosa pasti diperlukan pemeriksaan kadar faktor VIII.<sup>15,16</sup>

Faktor VIII adalah protein koagulasi rantai tunggal yang mengatur pengaktifan faktor X melalui protease yang dihasilkan oleh jalur pembekuan intrinsik. Protein ini disintesa di sel parenkim hati dan beredar dalam bentuk kompleks dengan protein faktor von Willebrand. Hemostasis normal memerlukan aktivitas faktor VIII minimal 25 persen, gejala hemofilia akan timbul bila kadar faktor VIII fungsional dalam sirkulasi kurang dari 5 persen dan kadar faktor VIII memiliki korelasi erat dengan keparahan klinis penderita.

Untuk dapat menjadi kofaktor yang efektif untuk pembentukan faktor IXa maka faktor VIII harus diaktivasi terlebih dahulu oleh trombin sehingga membentuk *heterotrimer* yang terbentuk dari domain A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub> dan A<sub>3</sub>, -C<sub>1</sub>, -C<sub>2</sub>. Faktor VIIIa dan faktor IXa yang menempel pada permukaan platelet akan teraktifasi untuk membentuk kompleks fungsional yang akan mengaktifkan faktor X. Dengan adanya faktor VIII aktif maka kecepatan aktivasi dari faktor X oleh faktor IX aktif akan meningkat secara cepat. Atas dasar itu kita dapat melihat gambaran klinis yang hampir sama pada hemofili A dan B, dimana faktor VIII dan faktor IX sama-sama dibutuhkan untuk membentuk *Xase complex*.<sup>17</sup>

Mekanisme hemostasis normal dapat terlihat pada gambar 2. Aktivasi jalur intrinsik melalui kontak antara f XII, dan f XI dengan permukaan benda asing diluar lumen yang melapisi pembuluh darah normal dan ini akan menghasilkan f XI aktif.



Gambar 2. Kaskade koagulasi dan fibrinolisis.<sup>11</sup>

Faktor XI aktif ini akan mengaktifkan f X dengan bantuan f VIII dan phospholipid. Sedangkan aktivasi jalur ekstrinsik dipicu oleh faktor jaringan yang kontak dengan darah akibat rusaknya jaringan atau endotel. Faktor VII akan berikatan dengan faktor jaringan dan akan menjadi faktor VII aktif (VIIa). Komplek ini akan mengaktifkan faktor IX dan X yang diikuti pembentukan trombin dari protrombin.

Trombin yang terbentuk akan merubah fibrinogen menjadi fibrin melalui tiga langkah, awal berupa pembentukan molekul fibrinopetida A dan B selanjutnya berupa polimerisasi dari fibrin monomer yang terjadi secara spontan sehingga terbentuklah fibrin polimer (benang fibrin). Langkah terakhir adalah pembentukan fibrin yang kuat, dan ini dilakukan dengan bantuan faktor XIII. Pada kondisi normal sistem fibrinolitik berada dalam keadaan *quiscent* (Diam) di dalam sirkulasi, bagaimana sistem ini dikontrol agar tidak menyebabkan perdarahan abnormal sekaligus dapat berfungsi membersihkan fibrin yang tidak dibutuhkan, diperkirakan sistem ini ditentukan oleh keseimbangan antara *tissue plasminogen aktivator (t-PA)* dan *plasminogen aktivator inhibitor type 1 (PAI-1)*. Reaksi fibrinolisis ini melibatkan penghambatan terhadap terjadinya fibrinolisis oleh PAI-1 dan  $\alpha_2$ - antiplasmin.

Luasnya variasi interindividual mengenai kadar faktor VIII dipengaruhi oleh beberapa faktor. Hal ini dinyatakan dalam satu studi penelitian dimana 32 orang pasien dengan hemofili A ( 30 orang dengan gejala klinis berat dan 2 orang dengan gejala klinis ringan ) yang menerima terapi faktor VIII. Secara signifikan waktu paruh faktor VIII dipengaruhi oleh golongan darah, usia, dan kadar faktor von Willebrand dalam plasma. Golongan darah O berkaitan dengan waktu paruh faktor VIII yang lebih singkat bila dibandingkan dengan golongan darah A. Semakin tua usia dan semakin tinggi kadar factor vW dalam plasma dihubungkan dengan waktu paruh faktor VIII yang lebih panjang. Penggunaan beberapa obat dan adanya penyakit hati yang progresif pada penderita hemofilia

ringan, disebutkan sebagai faktor yang dapat menginduksi peningkatan kadar factor VIII dalam darah. Faktor lain yang secara fisiologis mempengaruhi disebutkan esterogen, kehamilan, latihan dan epinefrin memperpanjang waktu paruh faktor VIII.<sup>18</sup>

Menurut Nichols(1996); Escuriola Ettingshausen(2001); Ettingshausen(2002) adanya variasi manifestasi perdarahan yang timbul pada penderita hemofilia A, dipengaruhi oleh proses mutasi yang terjadi pada faktor VIII. Menurut Beutler (2001), variasi fenotip dapat ditemukan pada penderita dengan genotip yang sama pada gangguan hematologi yang berbeda.<sup>18</sup>

Gen yang bertanggung jawab terhadap pembentukan faktor VIII terletak pada gen 28q, terletak pada lengan distal kromosom X, dengan panjang sekitar 186 kilobase dan menyusun 0,1% DNA pada kromosom X, dengan 26 exon dan 25 intron. Terjadinya beberapa tipe mutasi yang berbeda pada faktor VIII mempengaruhi berat ringannya manifestasi perdarahan yang timbul. Pada mutasi titik bisa terjadi perdarahan ringan hingga berat, tergantung pada efek mutasi yang timbul terhadap fungsi gen. Namun pada mutasi dengan delesi gen hampir selalu terjadi perdarahan yang berat.<sup>18</sup>

Pada kasus ini, penderita dengan golongan darah B dan usia 46 tahun dan didiagnosa dengan penyakit hati kronik. Diperkirakan hal ini turut mempengaruhi aktifitas faktor VIII dan manifestasi perdarahan yang timbul.

Penanganan penderita hemofili segera dilakukan sejak diagnosis ditegakkan, berupa terapi secara umum dan khusus. Secara umum tujuannya untuk meningkatkan kualitas hidup penderita hemofili agar dapat menjalani kehidupan seperti orang normal dengan batasan-batasan tertentu. Terapi umum ini dapat dilakukan dengan konseling, edukasi dan memanfaatkan semua standar terapi medik yang ideal pada penderita termasuk mempersiapkan pengetahuan yang dimiliki penderita. Penderita dan keluarga harus

diberikan pengetahuan praktis tentang penyakit hemofilia, faktor pencetus perdarahan, komplikasi yang akan timbul dan cara pencegahannya.<sup>12-14,19</sup>

Secara khusus, penanganan hemofili ditujukan pada etiologinya yaitu terjadi defisiensi protein koagulasi faktor VIII. Kriopresipitat merupakan salah satu modalitas terapi untuk hemofilia A, yang dibuat dengan FFP yang dibekukan. Daya tahan kriopresipitat dapat berbulan-bulan jika disimpan dalam keadaan beku. Keuntungan dalam pemberian kriopresipitat ini dapat diberikan dalam dosis tinggi tetapi konsentrasi protein yang rendah, volume lebih kecil, dibuat dari donor relatif sedikit sehingga komponen lain masih bisa digunakan, kerugiannya dapat terjadi bahaya hiperfibrinogenemia. Dosis 1 unit/kg berat badan yang dapat diulang tiap 18 jam.

Modalitas terapi yang lain, yaitu yang diperoleh dari plasma dan dari hasil rekayasa genetik, yaitu rekombinan faktor VIII (r-f VIII). Ada beberapa keunggulan dari r-f VIII yaitu aman dari penularan virus, menimbulkan antibodi lebih rendah serta menjanjikan suplai yang tak terbatas, namun kerugiannya harga sangat mahal.<sup>18,20-22</sup>

#### RINGKASAN

Telah dilaporkan seorang penderita laki-laki, umur 46 tahun, suku Bali yang datang dengan hematemesis melena dengan riwayat hemofilia. Diagnosis ditegakkan melalui anamnesis yang cermat dengan menelusuri silsilah keluarga penderita, riwayat perdarahan yang berkepanjangan pada penderita dan keluarganya sejak kecil didukung pemeriksaan fisik serta pemeriksaan laboratorium sederhana dengan ditemukannya APTT yang memanjang. Berdasarkan sifat pewarisan yang *X-linked recessive* dan penampakan perdarahan yang tidak berat, kemungkinan penderita termasuk hemofili A dengan manifestasi klinis ringan, namun saat ini dengan penyakit dasar hati kronik dan adanya gastritis erosif, perdarahan yang timbul

bersifat masif. Penderita memberi respon yang baik terhadap pemberian kriopresipitat, dan transfusi *Packed Red Cell*.

#### DAFTAR RUJUKAN

1. Messina LM,MD, Pak LK,MD, Tierney LM,Jr,MD, Blood Vessels & Lymphatics. In : Tierney LM,Jr,MD, McPhee SJ, Papadakis MA. 2004 Lange Current Medical Diagnosis & Treatment, 43<sup>rd</sup> ed. Lange Medical Books/McGraw Hill; 2004.505-7.
2. Furlong MA. Departement of Emergency Medicine Georgetown University Hospital. Available at : [URL:http://www.eMedicine-haemophilia](http://www.eMedicine-haemophilia) . Accessed June 24, 2004.
3. Robert IH, Disorder of Coagulation and Trombosis. In : Dennis LK, Fauci AS, Branwald E, Hauser SL,Longo DL, Jameson JL. Harrison's Principles of Internal Medicine, 16<sup>th</sup> ed. Mc Graw Hill; 2005. 680-7.
4. Furlong BR. Departement of Emergency Medicine Georgetown University Hospital. Available at : [URL:http://www.eMedicine-haemophilia](http://www.eMedicine-haemophilia) Accessed June 24, 2004.
5. Soebandiri. Perkembangan terbaru dalam bidang trombosis dan hemostasis. PKB XII Ilmu Penyakit Dalam Surabaya. UNAIR; 2002.p1-10.
6. Hoffbrand AV, Pettit JE. Kapita Selekt Haematologi (Essential Haematology). Edisi kedua Jakarta: EGC Penerbit Buku Kedokteran; 1996.p. 231-46.
7. Isbister JP, Pittiglio DH. Hematologi Klinik-Pendekatan Berorientasi Masalah (Clinical Hematology: A Problem-Oriented Approach). Jakarta : Hipokrates; 1999.p 140-65.
8. Bakta IM. Pedoman Diagnosis Dan Terapi Hematologi. Divisi Hematologi & Onkologi Medik

- Lab/SMF Penyakit Dalam FK UNUD/RSUP Denpasar. Denpasar 2000.
9. Allford SL, Machine S. In : Jin LK, Mustaffa BE, Kasim MS, Wang F, Deva MP, Zainal N, et al. *Medicine International* 2000(2) :10-4.
  10. Suega K, Bakta M. Pendekatan Klinik Penderita dengan Gangguan Perdarahan. Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan XI Ilmu Penyakit Dalam. Denpasar .p.1-30
  11. Hans PK, Peter JG. Plasminogen-Activator Inhibitor Type 1 and Coronary Artery Disease. *N Eng J Med* 2000, 342 : 1792 – 1801.
  12. Forbes CD. In : Ratnoff OD, Forbes CD. *Disorders of Hemostasis*. 3<sup>rd</sup> ed. WB Saunders Company;1996.p.138-172.
  13. Thomas CB. Hereditary Coagulation Disorders. In : Richard EL, Thomas CB, John F, John WA, Lukens JN (eds). *Wintrobe's Clinical Hematology*. 9<sup>th</sup> ed. Philadelphia : Lea & Febiger; 1999.p.1423-57.
  14. Lozier JN, Kessler CM. Clinical Aspects and Therapy of Hemophilia. In : Hoffman R, Benzej, Shantil SJ, Furie B, Cohen HJ, SilbersteinLE, Mc Glave P, (eds). *Hematology. Basic Principles and Practice* 3<sup>rd</sup> ed. New York. Churchill Living stone, 2000.p. 1884-901
  15. Health issues about Haemophilia. Available at : [URL:http://www.breathofair.co.uk/jobs.asp](http://www.breathofair.co.uk/jobs.asp).
  16. Haemophilia-a patient's guide. Available at : [URL:http://www.Medic8RFamilyHealthGuide.com](http://www.Medic8RFamilyHealthGuide.com)
  17. Horal RR, Hoffman M. Hemophilia A and Hemophilia B. In : Ernest B, Marshall A, Lichtman, Barry SC (eds). *Williams Hematology* 6<sup>th</sup> ed, Philadelphia : Lippincot Wiliams and Wilkins; 2001.p.1639-55
  18. Factor VIII. Available at : [URL:http://www.eMedicine-factorVIII](http://www.eMedicine-factorVIII). Accessed November 10, 2004.
  19. Teitel JM, Barnard D, Israels. In :Lee CA, Kessler CM. *Haemophilia. The Official Journal of the World Federation of Haemophilia*. Volume 10 Number 2. March 2004:118-127.
  20. Transfusion Physiologi 3,2-Cryopresipitate. Available at : <http://www.gldanaesthesia.com/>
  21. Effective and save use of recombinant factor VII A in elderly mild haemophilia A. Available at : [www.hemoconcept.com](http://www.hemoconcept.com)
  22. Factor VIII Activity. Available at : [URL:http://www.eMedicinefactorVIIIActivity](http://www.eMedicinefactorVIIIActivity)
-