

IR - PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

**FAKTOR RISIKO NON GENETIK TERBENTUKNYA INHIBITOR
FAKTOR VIII PADA ANAK DENGAN HEMOFILIA A
DI RSUD DR. SOETOMO**

Penelitian Karya Ilmiah Akhir

**Untuk memenuhi persyaratan dalam menyelesaikan
Program Pendidikan Dokter Spesialis 1
Ilmu Kesehatan Anak**



Oleh:

Intani Dewi Syahti Fauzi, dr.
NIM: 011318116301

Pembimbing:

Prof. DR. IDG Ugrasena, dr.,SpA(K)
Maria C Shanty, dr.,SpA(K)

**Departemen Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
RSUD Dr. Soetomo Surabaya
2018**

IR - PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

Karya Ilmiah Akhir

**FAKTOR RISIKO NON GENETIK TERBENTUKNYA INHIBITOR
FAKTOR VIII PADA ANAK DENGAN HEMOFILIA A
DI RSUD DR. SOETOMO**

Intani Dewi Syahti Fauzi, dr.
NIM: 011318116301

**Departemen Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
RSUD Dr. Soetomo
Surabaya
2018**

LEMBAR PENGESAHAN

**FAKTOR RISIKO NON GENETIK TERBENTUKNYA INHIBITOR
FAKTOR VIII PADA ANAK DENGAN HEMOFILIA A DI RSUD DR.
SOETOMO**

Oleh

Intani Dewi Syahti Fauzi, dr.

**Dilakukan dan dipresentasikan untuk memenuhi
persyaratan dalam menyelesaikan
Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Kesehatan Anak**

Ketua Program Studi
Departemen SMF/Ilmu Kesehatan Anak
FK. UNAIR RSUD Dr. SOETOMO



Mahrus A. Rahman, dr., SpA(K)
NIP. 19591213988021001

Koordinator LITBANG
Departemen/SMF Ilmu Kesehatan Anak
FK UNAIR RSUD Dr SOETOMO



Dr. Irwanto, dr., SpA(K)
NIP. 196502271990031010

Ketua Departemen/SMF Ilmu Kesehatan Anak
FK UNAIR RSUD Dr SOETOMO



Muhammad Faizi, dr., SpA(K)
NIP. 196505271990621003

LEMBAR KEPUTUSAN TIM PENGUJI

**FAKTOR RISIKO NON GENETIK TERBENTUKNYA INHIBITOR
FAKTOR VIII PADA ANAK DENGAN HEMOFILIA A DI RSUD DR.
SOETOMO**

Oleh :

Intani Dewi Syahti Fauzi, dr.

Disetujui dan telah dilaksanakan setelah dilakukan perbaikan sesuai keputusan tim penguji

Departemen/SMF Ilmu Kesehatan Anak

Fakultas Kedokteran UNAIR/RSUD Dr. Soetomo Surabaya

Tanggal 5 September 2018

Ketua Tim Penguji :

Muhammad Faizi, dr., SpA(K)

Tim Penguji :

Prof. Dr. Subijanto MS , dr., SpA(K)

Prof. Dr. Bambang Permono, dr., SpA(K)

Martono Tri Utomo, dr., SpA(K)

Dr. Mia Ratwita, dr., SpA(K)

Pembimbing :

Prof. DR. IDG Ugrasena, dr., SpA(K)

Maria C Shanty, dr., SpA(K)

LEMBAR PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa
Laporan hasil penelitian karya ilmiah akhir dengan judul

**FAKTOR RISIKO NON GENETIK TERBENTUKNYA INHIBITOR
FAKTOR VIII PADA ANAK DENGAN HEMOFILIA A
DI RSUD DR. SOETOMO**

Beserta seluruh isinya adalah benar-benar karya saya sendiri,
dan tidak melakukan penjiplakan atau pengutipan dengan cara-cara yang tidak sesuai dengan
etika yang berlaku dalam masyarakat keilmuan

Atas pernyataan ini, saya siap menanggung risiko / sanksi yang dijatuhkan kepada saya apabila
kemudian adanya pelanggaran terhadap etika keilmuan dalam karya saya ini atau ada klaim dari
pihak lain terhadap keaslian karya saya

Surabaya, 5 September 2018

Yang membuat pernyataan



Intani Dewi Syahti Fauzi, dr.

KATA PENGANTAR

Hemofilia adalah penyakit perdarahan akibat kelainan faal koagulasi bersifat hereditas, diturunkan secara *X-linked* resesif. Hemofilia dapat menyebabkan perdarahan ringan sampai berat yang dapat mengancam nyawa dan diklasifikasikan menjadi ringan, sedang, dan berat. Salah satu komplikasi berat pada penderita hemofilia adalah terbentuknya *neutralizing alloantibody* atau inhibitor yang mempengaruhi morbiditas serta kualitas hidup penderita. Prevalensi inhibitor faktor VIII pada pasien hemofilia A bervariasi, tetapi secara keseluruhan berkisar 3,6% - 52%. Inhibitor merupakan suatu masalah dalam penanganan hemofilia karena pengobatan menjadi sulit dan mahal.

Proses terbentuknya inhibitor faktor VIII bersifat multifaktorial, dapat dibagi menjadi faktor genetik dan lingkungan (non genetik). Beberapa penelitian telah dilakukan untuk mengetahui faktor yang berperan terhadap timbulnya inhibitor, namun masih terdapat perbedaan pendapat dan belum terdapat publikasi mengenai faktor risiko inhibitor di Surabaya.

Karya ilmiah akhir ini disusun untuk memenuhi persyaratan dalam menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Kesehatan Anak di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Hasil penelitian diharapkan dapat memberikan informasi lebih jauh tentang faktor risiko non genetik terbentuknya inhibitor pada anak hemofilia. Peneliti sudah seoptimal mungkin untuk membuat karya ilmiah ini dengan baik namun masih banyak kekurangan sehingga saran dan kritikan yang bersifat konstruktif akan penulis terima guna perbaikan. Semoga dapat memberikan manfaat bagi kita semua.

Penulis

UCAPAN TERIMA KASIH

Segala puji syukur penulis ucapkan kepada Allah SWT atas berkat dan rahmatnya karya akhir ini dapat diselesaikan tepat pada waktunya. Pada kesempatan ini, penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada :

- Yang sangat penulis hormati, **para anak dan remaja beserta orang tua dan keluarganya**, yang terlibat dalam penelitian ini dan telah memberikan sumbangsih besar bagi penelitian ini dan bagi keilmuan kedokteran.
- Yang sangat penulis hormati, guru penulis, **Prof. Dr. IDG Ugrasena, dr., SpA(K) dan Maria C Shanty, dr.,SpA(K)** yang telah membimbing dengan penuh kesabaran, kesungguhan dan ketelitian dalam membekali dan mengarahkan dalam pembuatan hingga penyelesaian tesis ini.
- **Muhammad Faizi, dr., SpA(K), Subijanto, dr., SpA(K), Prof. Dr. Bambang Permono,dr., SpA(K), Martono Tri Utomo, dr., SpA(K), Dr. Mia Ratwita, dr., SpA(K)** selaku tim penguji, atas masukan, saran dan kritik yang sangat berharga dalam penyusunan karya ilmiah akhir ini.
- Yang sangat penulis hargai dan sayangi, kedua orang tua penulis **M. Syahfur Fauzi dan Titin Larasati** , suami **dr. Dian Prakoso, Sp.N**, putri tersayang **Rengganis Aisyah Dianty**, kakak **Rama PS Fauzi, Eka Handayani** dan adik tersayang **Rizky AS Fauzi**, serta sahabat tersayang **dr. Adrianne Marisa Tauran, SpP**, atas dukungan, dan doanya serta semangat untuk diberikan kelancaran dan kemudahan sehingga dapat menyelesaikan pendidikan ini, serta saran dan kritik dalam pembuatan tesis ini.

IR - PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

- **Muhammad Faizi, dr., Sp.A(K)**, selaku ketua Departemen Ilmu Kesehatan Anak dan **H. Sjamsul Arief, dr., MARS., Sp.A(K)**, selaku mantan ketua Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo yang telah berkenan memberikan kesempatan kepada saya untuk menempuh pendidikan dan memperdalam pengetahuan di bidang Ilmu Kesehatan Anak serta atas bimbingan dan arahnya selama saya mengikuti pendidikan keahlian saya.
- **Prof. Dr. IDG Ugrasena, dr., SpA(K)** selaku Kepala Instalasi Rawat Inap (IRNA) Anak RSUD dr. Soetomo dan mantan Kepala Program Studi Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo yang telah memberikan kesempatan untuk merawat pasien di IRNA Anak RSUD Dr Soetomo serta membimbing saya dalam memperdalam pengetahuan di bidang Ilmu Kesehatan Anak
- **Dr. Mahrus A. Rahman, dr., SpA(K)**, selaku Ketua Program Studi Ilmu Kesehatan Anak telah memberikan kesempatan untuk belajar dan membimbing penulis dalam menempuh pendidikan dan memperdalam pengetahuan di bidang Ilmu Kesehatan Anak
- **Dwiyanti Puspitasari ,dr., DTM&H, MCTM(TP) Sp.A(K)** selaku Sekretaris Program Studi Ilmu Kesehatan anak, atas segala bimbingan selama penulis mengikuti pendidikan keahlian.
- **Dr. Irwanto, dr. Sp.A(K)** selaku koordinator Penelitian dan Pengembangan Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo yang telah mendukung konsep penelitian ini sehingga tesis ini dapat terwujud serta saran dan kritik untuk perbaikan.
- **Prof. Dr. Soetojo, dr., SpU(K)**, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga dan **Prof. Dr. Agung Pranoto, dr., M.Sc, SpPD, K-EMD, FINASIM** selaku mantan Dekan

IR - PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, yang telah memberikan kesempatan penulis menempuh Program Magister Ilmu Kedokteran Klinik FK Unair.

- **Harsono, dr., MPH.,** selaku Direktur RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang telah memberikan kesempatan dan fasilitas selama masa pendidikan serta memberikan kemudahan dalam melakukan penelitian.
- **Dr. Tarmono, dr., Sp.U(K),** selaku ketua Komite Koordinasi pendidikan Dokter Spesialis Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang telah memberikan kesempatan dan fasilitas selama masa menempuh pendidikan keahlian.
- **Seluruh staf pengajar** di Departemen Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu, yang telah membimbing dan membantu dalam menyelesaikan studi di bagian Ilmu Kesehatan Anak.
- **Seluruh rekan sejawat PPDS Ilmu Kesehatan Anak** Fakultas kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo, terlebih utama, rekan PPDS seangkatan : **Trias Kusuma Sari, Febrina Pradita, Rewinna Asmarini, Renyta Ika Damayanti, Evisina Frans, Esthy Poespitha, I Wayan Putra dan Mba Vera, Andri Kurnia dan Mba Nita** yang telah bersama-sama dalam suka dan duka selama menempuh pendidikan magister dan spesialis anak, atas semua dukungan, bantuan dan semangat kebersamaan yang membuat kita kuat dan mampu menjalani semua rintangan.
- **Seluruh paramedis** di Instalasi Rawat jalan, Instalasi rawat Inap dan Instalasi Rawat Darurat dan NICU GBPT yang telah membantu saya selama menempuh pendidikan spesialis anak
- **Seluruh staf dan sekretaris divisi** serta bagian pendidikan atas segala bantuan kepada para PPDS demi kelancaran pendidikan selama ini.

IR - PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

- Semua pihak yang telah membantu saya sampai lulus pendidikan dokter spesialis anak yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu.

Semoga penelitian ini bermanfaat bagi penulis, pembaca maupun rekan rekan medis sekalian. Penulis juga berharap semoga penelitian ini bermanfaat bagi perkembangan Ilmu kedokteran dan pada akhirnya bermanfaat bagi kesehatan anak-anak Indonesia.

Penulis

RINGKASAN

Hemofilia adalah penyakit perdarahan akibat kelainan faal koagulasi bersifat hereditas, diturunkan secara *X-linked* resesif. Hemofilia dapat menyebabkan perdarahan ringan sampai berat yang dapat mengancam nyawa dan diklasifikasikan menjadi ringan, sedang, dan berat. Salah satu komplikasi berat pada penderita hemofilia adalah terbentuknya *neutralizing alloantibody* atau inhibitor yang mempengaruhi morbiditas serta kualitas hidup penderita. Prevalensi inhibitor faktor VIII pada pasien hemofilia A bervariasi, tetapi secara keseluruhan berkisar 3,6% - 52%. Inhibitor merupakan suatu masalah dalam penanganan hemofilia karena pengobatan menjadi sulit dan mahal.

Proses terbentuknya inhibitor faktor VIII bersifat multifaktorial, dapat dibagi menjadi faktor genetik dan lingkungan. Beberapa penelitian telah dilakukan untuk mengetahui faktor yang berperan terhadap timbulnya inhibitor, namun masih terdapat perbedaan pendapat. Faktor yang diduga berperan dalam timbulnya inhibitor yaitu tipe mutasi, berat ringannya derajat hemofilia, riwayat keluarga, ras, molekul *major histocompatibility complex* (MHC), usia saat pertama kali diberikan terapi, jenis konsentrat, serta intensitas dan cara pemberian terapi. Evaluasi kadar inhibitor tidak rutin dilakukan di Indonesia karena sarana pemeriksaan yang terbatas serta biaya yang cukup mahal. Sampai saat ini, masih belum ada data publikasi mengenai faktor risiko non genetik terbentuknya inhibitor faktor VIII di RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

Proses pendataan dan pengambilan data dari rekam medis subjek penelitian potong lintang ini dilakukan selama dua bulan (Maret-April 2018) melalui rekam medis di Instalasi rawat jalan hematologi onkologi anak RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Hanya 29 pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi untuk penelitian ini. Variabel bebas yang diteliti yaitu derajat hemofilia, usia awal diagnosis, usia awal terapi, jenis terapi pengganti, frekuensi pemberian

terapi pengganti, dan derajat perdarahan. Analisis statistik dengan menggunakan uji Chi square, Fischer, ANOVA dan analisis regresi logistik.

Hasil penelitian ini melibatkan 29 subjek penelitian anak dengan hemofilia yang mempunyai kadar inhibitor pada rekam medis. Usia rerata subyek adalah 10,2 (SD 3,93) tahun. Subyek termuda berusia 4 tahun, sedangkan tertua berusia 18 tahun. Pada penelitian ini, seluruh subyek mendapatkan terapi *on demand*. Pasien memulai terapi pengganti faktor VIII eksogen terbanyak dimulai pada usia infant (0-1 tahun), yaitu 10/29 (34,5%) pasien. Hampir seluruh subyek mendapat terapi faktor VIII konsentrat (Koate®) hanya 2 pasien yang mendapat riwayat kombinasi terapi dengan faktor VIIa sebanyak 1 kali pemberian. Pada penelitian hemofilia A sedang 15/29 (51,7%) subyek, diikuti hemofilia ringan 7/29 (24,1%) subyek, dan berat 7/29 (24,1%). Pada penelitian ini 11/29 (37,93%) subyek memiliki inhibitor (inhibitor positif) dengan sebaran antara 1,7 BU sampai dengan 7,2 BU. Dari 11 subyek dengan inhibitor positif, 7/11 (63,64%) subyek dengan inhibitor titer rendah (1-5 BU) dan 4/11 (36,36%) subyek dengan inhibitor titer tinggi (>5 BU). Analisis bivariat menggunakan Fischer menunjukkan derajat perdarahan ($p = 0,051$), usia memulai terapi ($p=0,62$), jenis terapi pengganti ($p=0,623$), frekuensi pemberian terapi ($p=0,831$), dan dengan ANOVA untuk derajat perdarahan, mean $17,413 \pm 5,017$ ($p=0,78$) menunjukkan secara statistik tidak terdapat hubungan yang bermakna dengan kadar inhibitor faktor VIII. Analisis variabel dengan regresi logistik apabila kategori usia awal diagnosis dan usia awa terapi menggunakan seluruh kelompok umur yaitu 0-1 tahun, 2-3 tahun, 3-6 tahun, 6-12 tahun dan 12-18 tahun mendapatkan hasil pasien yang didiagnosis pada usia 2-3 tahun, kemungkinan mempunyai positif inhibitor 0,125 dibandingkan dengan pasien yang didiagnosis pada usia 12-20 tahun atau pasien yang didiagnosis pada usia 2-3 tahun, walaupun secara statistik tidak bermakna $p= 0,05$, namun *Odd Ratio* yang didapat 0,125 dengan interval

kepercayaan (*confident interval*) 95% (0,16-0,999) yang belum mengandung angka 1. Apabila kelompok usia dikelompokkan menjadi dua kelompok usia 0-1 tahun dan lebih dari 1 tahun didapatkan hasil analisis regresi logistik pasien yang didiagnosis pada usia 0-1 tahun kemungkinan mempunyai positif inhibitor 8,75 kali lebih besar dibandingkan dengan pasien yang didiagnosis pada usia lebih dari 1 tahun dengan kemaknaan statistik $p=0,015$ dan 95% CI (1,528-50,112).

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai faktor risiko non genetik terbentuknya inhibitor faktor VIII pada anak hemofilia di Surabaya dan menjadi pertimbangan untuk dilakukannya pemeriksaan rutin kadar inhibitor serta studi lanjutan mengenai pemetaan genetik dan epigenetik untuk mengetahui resiko terbentuknya inhibitor faktor VIII. Oleh karena itu diharapkan diagnosis terdapatnya inhibitor dapat ditegakkan lebih dini dan mendapatkan terapi komprehensif sehingga mengurangi morbiditas dan mortalitas.

SUMMARY

Hemophilia is a hemorrhagic disease due to hereditary coagulation physiological abnormalities, inherited in an X-linked recessive manner. Hemophilia can cause mild to severe bleeding which can be life threatening and classified as mild, moderate and severe. One of the severe complications in hemophila is the formation of neutralizing alloantibodies or inhibitors that affect the morbidity and quality of life of patients. The prevalence of factor VIII inhibitors in hemophilia A patients varied, but overall ranged from 3.6% to 52%. Inhibitors are a problem in the treatment of hemophilia because treatment is difficult and expensive.

The process of forming factor VIII inhibitors is multifactorial, can be divided into genetic and environmental factors. Several studies have been conducted to determine the factors that contribute to the onset of inhibitors, but there are still differences of opinion. Factors thought to play a role in the occurrence of inhibitors are the type of mutation, the severity of the degree of hemophilia, family history, race, major histocompatibility complex (MHC) molecule, age at the time of first therapy, type of concentrate, and intensity and method of therapy. Evaluation of inhibitor levels is not routinely carried out in Indonesia because of limited examination facilities and quite expensive costs. Until now, there is still no publication data regarding non-genetic risk factors for the formation of factor VIII inhibitors in Dr. Soetomo Hospital, Surabaya.

The results of this study involved 29 subjects of children with hemophilia who had inhibitor levels in medical records. Subject mean age was 10.2 (SD 3.93) years. The youngest subject is 4 years old, while the oldest is 18 years old. In this study, all subjects received therapy on demand. The patient started the most exogenous factor VIII replacement therapy starting in

the infant age (0-1 years), ie 10/29 (34.5%) patients. Almost all subjects received factor VIII concentrate (Koate®) therapy, only 2 patients received a combination history of therapy with factor VIIa 1 time. In the study hemophilia A was 15/29 (51.7%) subjects, followed by mild hemophilia 7/29 (24.1%) subjects, and weight 7/29 (24.1%). In this study 11/29 (37.93%) subjects had inhibitors (positive inhibitors) with a distribution of between 1.7 BU and 7.2 BU. Of the 11 subjects with positive inhibitors, 7/11 (63.64%) subjects with low titer inhibitors (1-5 BU) and 4/11 (36.36%) subjects with high titre inhibitors (> 5 BU). Bivariate analysis using Fischer showed the degree of bleeding ($p = 0.051$), age of initiation of therapy ($p = 0.62$), type of replacement therapy ($p = 0.623$), frequency of therapy ($p = 0.831$), and with ANOVA for the degree of bleeding, mean $17,413 \pm 5,017$ ($p = 0,78$) showed no statistically significant relationship with factor VIII inhibitor levels. Variable analysis with logistic regression if the initial age category of diagnosis and the age of therapy using all age groups ie 0-1 years, 2-3 years, 3-6 years, 6-12 years and 12-18 years get the results of patients diagnosed at age 2-3 years, it is likely to have a positive inhibitor with Odd Ratio 0.125 compared to patients diagnosed at 12-20 years of age or patients diagnosed at 2-3 years of age, although statistically not significant $p = 0.05$, but the odds ratio was 0.125 Confident interval 95% (0.16-0.999) which does not contain number 1. If the age group is grouped into two age groups 0-1 years and more than 1 year the results of logistic regression analysis of patients diagnosed at age 0 are obtained 1 year is likely to have a positive inhibitor 8.75 times greater than patients diagnosed at more than 1 year of age with statistical significance $p = 0.015$ and 95% CI (1.528-50.112).

The results of this study are expected to provide information about non-genetic risk factors for the formation of factor VIII inhibitors in children with hemophilia in Surabaya and become a consideration for routine checks of inhibitor levels and further studies on genetic and

epigenetic mapping to determine the risk of factor VIII inhibitors. Therefore, it is expected that the diagnosis of the presence of an inhibitor can be established earlier and get comprehensive therapy to reduce morbidity and mortality

Faktor Risiko Non Genetik Terbentuknya Inhibitor pada Pasien Hemofilia A di RSUD Dr. Soetomo

Intani Dewi Syahti Fauzi, Maria C Shanty Larasati, IDG Ugrasena

Departemen Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo
Surabaya, Indonesia

ABSTRACT

Latar Belakang: Salah satu komplikasi berat pada hemofilia adalah terbentuknya *neutralizing alloantibody* atau inhibitor yang mempengaruhi morbiditas serta kualitas hidup penderita. Terbentuknya inhibitor menyebabkan terapi hemofilia menjadi sulit ditangani dengan terapi biasa. Inhibitor dapat disebabkan multifaktorial baik genetik maupun non genetik. Pemeriksaan genetik tidak rutin dilakukan dan mahal. Oleh karena itu identifikasi faktor non genetik penting untuk memprediksi timbulnya inhibitor faktor VIII.

Tujuan: Menganalisis faktor risiko non genetik terbentuknya inhibitor faktor VIII pada anak dengan Hemofilia A di RSUD Dr. Soetomo

Metode: : Studi potong lintang dari data rekam medis anak hemofilia usia 1-18 tahun yang memiliki data inhibitor faktor VIII di klinik rawat jalan hematologi onkologi anak RSUD Dr. Soetomo pada Maret-April 2018. Faktor yang dianalisis meliputi derajat hemofilia, usia awal diagnosis, usia awal terapi, jenis terapi pengganti, frekuensi pemberian faktor VIII dan derajat perdarahan dengan *bleeding score*. Analisa statistik menggunakan uji Chikueadrat, Fisher, ANOVA dan analisis regresi logistik.

Hasil: Sebanyak 29 anak dievaluasi, 7/29 (24,1%) hemofilia ringan, 15/29 (51,7%) sedang, dan 7/29 (24,1%) berat. Inhibitor terdapat pada 11/29 (37,93%) subyek, sebaran 1,7 BU - 7,2 BU, 7/11 (63,64%) inhibitor titer rendah (1-5 BU) dan 4/11 (36,36%) titer tinggi (>5 BU). Usia awal diagnosis ≤ 1 tahun berhubungan dengan terbentuknya inhibitor faktor VIII (OR 8,75; 95% CI = 1,5-50,2.; $p=0,015$). Derajat hemofilia ($p=0,051$), usia awal terapi ($p=0,620$), jenis terapi ($p=0,623$), frekuensi terapi ($p=0,831$), dan *bleeding score* dengan mean $17,413 \pm 5,017$ ($p=0,781$) tidak berhubungan dengan terbentuknya inhibitor faktor VIII.

Kesimpulan: Usia awal diagnosis kurang dari 1 tahun merupakan faktor risiko signifikan terbentuknya inhibitor faktor VII.

Kata kunci: Hemofilia, Faktor VIII, Inhibitor Faktor VIII.

Non-Genetic Risk Factors for The Formation of Inhibitors in Hemophilia A Patients in RSUD Dr. Soetomo

Intani Dewi Syahti Fauzi, Maria C Shanty Larasati, IDG Ugrasena

Department of Child Health

Faculty of Medicine, Universitas Airlangga/Dr. Soetomo Hospital
Surabaya– Indonesia

Background: One of the severe complications in hemophila is the formation of neutralizing alloantibodies or inhibitors that affect the morbidity and quality of life of patients. The formation of inhibitors (neutralizing antibodies) causes hemophilia therapy to be difficult to deal with with normal therapy. Inhibitors can be caused by multifactorials both genetic and non-genetic. Genetic and inhibitors examination are not routine and expensive. Therefore, identification of non-genetic factors is important to predict the formation of inhibitors.

Objective: To analyze non-genetic risk factors for the formation of factor VIII inhibitors in children with Hemophilia A in Dr. Soetomo

Methods: A cross-sectional study of medical records of hemophilia children aged 1-18 years who had factor VIII inhibitor data at the pediatric hematology oncology outpatient clinic of Dr. RSUD. Soetomo in March-April 2018. Factors analyzed included the severity of hemophilia, early age of diagnosis, initial age of therapy, type of replacement therapy, frequency of factor VIII administration, and severity of bleeding by bleeding score. Statistical analysis using Chi square, Fisher, ANOVA and logistic regression analysis.

Results: A total of 29 children were evaluated, 7/29 (24.1%) mild hemophilia, 15/29 (51.7%) moderate, and 7/29 (24.1%) severe. Inhibitors were found in 11/29 (37.93%) subjects, distribution of 1.7 BU - 7.2 BU, 7/11 (63.64%) low titer (1-5 BU) and 4/11 (36.36%) high titer (> 5 BU). The initial age of diagnosis ≤ 1 year is associated with the formation of factor VIII inhibitors (OR 8.75; 95% CI = 1.5-50.2; $p = 0.015$). Severity of hemophilia ($p=0.051$), early age of therapy ($p=0.062$), type of replacement therapy ($p=0.623$), frequency of therapy ($p=0.831$), and bleeding score mean $17,413 \pm 5,017$ ($p=0,780$) was not significantly associated with the formation of factor VIII inhibitors.

Conclusion: The initial age of diagnosis less than 1 year is a significant risk factor for the formation of factor VII inhibitors.

Keywords: Hemophilia, Factor VIII, Factor VIII Inhibitor

DAFTAR ISI

Lembar Judul	i
Lembar Pengesahan	ii
Lembar Keputusan Penguji	iii
Kata Pengantar	vii
Ucapan Terima Kasih	viii
Ringkasan	xii
Abstrak	xix
Daftar isi.....	xxi
Daftar tabel	xxiv
Daftar gambar	
Daftar lampiran	vii
Daftar singkatan	viii
Bab 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar belakang	1
1.2 Rumusan masalah	4
1.3 Tujuan penelitian	4
1.3.1 Tujuan umum	4
1.3.2 Tujuan khusus	4
1.4 Manfaat penelitian	5
1.4.1 Manfaat teoritis	5
1.4.2 Manfaat praktis	5
Bab 2 TINJAUAN KEPUSTAKAAN	6
2.1 Hemofilia A	6
2.1.1 Sejarah	6
2.1.2 Definisi	7
2.1.3 Epidemiologi	7
2.1.4 Etiologi	7
2.1.5 Patogenesis	8

IR - PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

2.1.6 Klasifikasi	10
2.1.7 Diagnosis	10
2.1.8 Penatalaksanaan	12
2.1.9 Komplikasi	13
2.2 Inhibitor faktor VIII	14
2.2.1 Definisi	14
2.2.2 Insidens	14
2.2.3 Patogenesis	15
2.2.4 Diagnosis	18
2.2.5 Terapi	19
2.2.6 Prognosis	21
2.3 Faktor risiko terbentuknya inhibitor	21
2.3.1 Tipe mutasi	22
2.3.2 Berat ringannya derajat hemophilia	23
2.3.3 Riwayat keluarga	24
2.3.4 Ras	24
2.3.5 <i>Molekul major histocompatibility complex (MHC)</i>	25
2.3.6 Usia saat pertama kali diberikan <i>replacement therapy</i>	25
2.3.7 Jenis konsentrat	26
2.3.8 Intensitas dan cara pemberian <i>replacement therapy</i>	28
2.3.9 Derajat perdarahan	29
2.3.10 Inflamasi	37
Bab 3 KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN	39
3.1 Kerangka konseptual	39
3.2 Hipotesis penelitian	41
Bab 4 METODE PENELITIAN	42
4.1 Rancangan penelitian	42
4.2 Tempat dan waktu penelitian	42
4.3 Populasi, sampel dan teknik pengambilan sampel	42
4.3.1 Populasi	42
4.3.2 Sampel	42

4.3.3 Teknik pengambilan sampel	43
4.4 Variabel penelitian	43
4.4.1 Variabel bebas	43
4.4.2 Variabel tergantung.....	43
4.5 Definisi operasional	44
4.6 Alur penelitian	49
4.7 Pengumpulan, penyajian data dan analisa statistik	49
4.7.1 Pengumpulan data	49
4.7.2 Penyajian data	49
4.7.3 Pengolahan dan analisa data.....	50
4.8 Etika penelitian	50
Bab 5 HASIL PENELITIAN	51
5.1 Karakteristik subyek penelitian	51
5.2 Inhibitor faktor VIII	56
5.2.1 Derajat hemophilia dengan inhibitor faktor VIII	56
5.2.2 Usia saat ini dengan inhibitor faktor VIII	58
5.2.3 Usia saat terdiagnosis dengan kadar inhibitor faktor VIII	58
5.2.4 Usia awal memulai terapi dengan kadar inhibitor faktor VIII	59
5.2.5 Jenis terapi pengganti dengan inhibitor faktor VIII	59
5.2.6 Frekuensi pemberian terapi pengganti dengan inhibitor faktor VIII	60
5.2.7 Derajat perdarahan (<i>bleeding score</i>) dengan inhibitor faktor VIII	60
5.3 Analisa regresi logistic faktor risiko non genetik terbentuknya inhibitor faktor VIII	62
Bab 6 PEMBAHASAN	65
6.1 Karakteristik subyek penelitian	65
6.2 Inhibitor faktor VIII	71
6.2.1 Derajat hemophilia dengan inhibitor faktor VIII	72
6.2.2 Usia saat ini dengan inhibitor faktor VIII	76
6.2.3 Usia saat terdiagnosis dengan kadar inhibitor faktor VIII	77

IR - PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

6.2.4 Usia awal memulai terapi dengan kadar inhibitor faktor VIII	79
6.2.5 Jenis terapi pengganti dengan inhibitor faktor VIII	82
6.2.6 Frekuensi pemberian terapi pengganti dengan inhibitor faktor VIII	84
6.2.7 Derajat perdarahan (<i>bleeding score</i>) dengan inhibitor faktor VIII	86
Bab 7 KESIMPULAN DAN SARAN	89
7.1 Kesimpulan	89
7.2 Saran	89
Daftar pustaka	90
Lampiran	99

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	Protokol <i>immune tolerance induction</i>	21
Tabel 2.2	Kunci penilaian untuk kuesioner perdarahan pediatrik	33
Tabel 2.3	<i>Bleeding score</i>	35
Tabel 5.1	Karakteristik demografis subyek	52
Tabel 5.2	Karakteristik klinis subyek	54
Tabel 5.3	Terapi pengganti faktor	55
Tabel 5.4	Karakteristik subyek berdasarkan terbentuknya inhibitor faktor VIII	57
Tabel 5.5	<i>Bleeding score</i> dengan inhibitor faktor VIII	61
Tabel 5.6	Tabel analisis regresi logistik	63
Tabel 5.7	Tabel analisis regresi logistik dua kategori variabel	64

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Diagram pewarisan sifat hemofilia	8
Gambar 2.2	Proses pembekuan normal dan pada hemofilia.....	10
Gambar 2.3	Mekanisme terbentuknya inhibitor faktor VIII	17
Gambar 2.4	Gambaran skematik pilihan terapi pada penanganan Perdarahan akut berdasarkan titer inhibitor	20
Gambar 2.5	Faktor-faktor yang mempengaruhi terbentuknya inhibitor faktor VIII	22
Gambar 2.6	Skor perdarahan vicensa asli dan versi berikutnya dari waktu ke waktu	36
Gambar 5.1	Kadar inhibitor faktor VIII	56

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1	Lembar pengumpul data penelitian	99
Lampiran 2	Rincian biaya	104
Lampiran 3	Kelaikan etik	105
Lampiran 4	Hasil SPSS	106