

Terapi Update Hemofilia pada Anak

Heru Noviat Herdata, Pretyca Yudra Perdana

Bagian Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala/RS Zanoel Abidin, Banda Aceh

ABSTRAK

Kata Kunci:

Hemofilia,
perdarahan herediter,
hemartrosis

Hemofilia merupakan kelainan perdarahan herediter terkait kromosom X yang sering dijumpai. Penatalaksanaan yang tidak tepat dapat menyebabkan penyakit kronis dan disabilitas seumur hidup. Tantangan dan permasalahan pada neonatus berbeda dengan anak yang lebih besar dan orang dewasa. Perdarahan masih mendominasi pemicu diagnostik pada anak, namun lokasi perdarahan bervariasi sesuai usia. Disaat perdarahan intrakranial terkait persalinan (ICH), sirkumsisi dan perdarahan venipuncture sering terjadi pada periode neonatus, penyakit sendi (hemartrosis) dan trauma kepala terjadi pada anak yang lebih besar dan remaja. Kesadaran terhadap manifestasi klinis dan penanganan komplikasi sangat penting dalam tatalaksana yang tepat dan penerapan strategi pencegahan. Saat ini, inhibitor dan ICH merupakan komplikasi yang paling menantang dan profilaksis muncul sebagai strategi pencegahan yang optimal.

Korespondensi: herunoviat@unsyiah.ac.id (Heru Noviat Herdata)

ABSTRACT

Keywords:

Hemofilias,
inhered bleeding,
hemartrosis

The hemophilias are the most common X-linked inherited bleeding disorders, which if not properly managed can lead to chronic disease and lifelong disabilities. The challenges and issues in newborns are different from that in older children and adults. Bleeding events still predominate as the diagnostic trigger in children, however, the sites of bleeding vary with age. While delivery-associated intracranial hemorrhage (ICH), circumcision, and venipuncture bleeding are common in the newborn period, joint disease (hemartrosis) and head trauma occur in the older child and adolescent. Awareness of clinical manifestations and treatment complications are crucial in instituting appropriate management and implementing preventive strategies. Currently, inhibitors and ICH are the most challenging complications and prophylaxis is emerging as the optimal preventive care strategy.

PENDAHULUAN

Hemofilia merupakan penyakit gangguan pembekuan darah hereditas yang diturunkan secara *x-linked recessive* dengan frekuensi sekitar satu kasus dari 10.000 kelahiran. Hemofilia disebabkan oleh defisiensi faktor pembekuan VIII (hemofilia A) atau faktor IX (hemofilia B). Hemofilia A merupakan bentuk terbanyak dijumpai, sekitar 80%-85%.^{1,2} Klasifikasi hemofilia bergantung pada kadar faktor pembekuan dalam plasma, yaitu hemofilia berat apabila kadar kurang dari 1%, sedang jika di antara 1%-5%, dan ringan 5%-30%. Anak dengan hemofilia berat memiliki risiko mengalami berbagai macam tipe perdarahan, baik spontan maupun karena trauma, dengan jenis perdarahan tersering adalah hemartrosis (70%-80%).^{2,3}

Hemartrosis sering berulang dan pada akhirnya dapat menyebabkan nyeri serta kelumpuhan (artropati). Pasien hemofilia berat dapat diobati dengan pemberian konsentrat faktor pembekuan 2-3 kali per minggu (profilaksis) untuk mencegah timbulnya perdarahan, atau hanya pada saat terjadi perdarahan (on-demand).⁴⁻⁶ Beberapa studi menunjukkan bahwa terapi profilaksis memberikan keuntungan dalam mencegah perdarahan dan

kerusakan sendi. Kerugian dari terapi profilaksis adalah diperlukan konsentrat dalam jumlah besar dan biaya yang dibutuhkan juga meningkat. Oleh karena itu, pilihan regimen terapi yang digunakan harus disesuaikan dengan fasilitas kesehatan yang ada serta kondisi pasien dan keluarga.^{5,6}

Hemofilia tersebar di seluruh ras di dunia dengan prevalensi sekitar 1:10 000 penduduk untuk hemofilia A dan 1:50 000 untuk hemofilia B. Di Indonesia, berdasarkan survei terdapat 20 ribu sampai 25 ribu penderita hemofilia.⁷ Wanita pembawa sifat hemofilia dapat juga menderita gejala perdarahan walaupun ringan. Sebuah studi di Amerika Serikat menemukan bahwa 5 diantara 55 orang penderita hemofilia ringan adalah wanita.²

DEFINISI

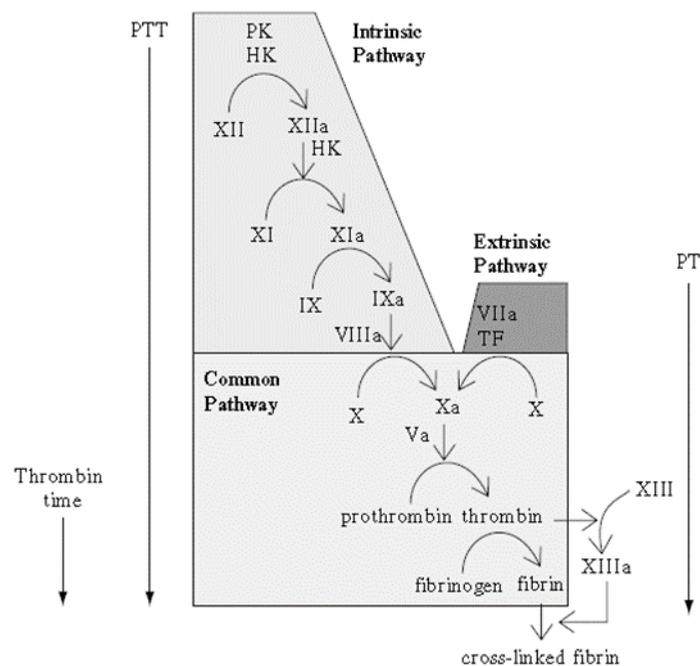
Hemofilia merupakan gangguan pembekuan darah akibat kekurangan faktor pembekuan darah yang terjadi akibat kelainan genetik. Terdapat 2 jenis hemofilia, yaitu hemofilia A (kekurangan faktor VIII) dan B (kekurangan faktor IX).^{2,3} Gejala yang khas adalah timbulnya lebam dan pembengkakan sendi yang terjadi secara spontan (tanpa sebab yang jelas) atau akibat trauma.⁶

ETIOLOGI

Hemofilia disebabkan oleh faktor gen atau keturunan. Hemofilia A dan B, kedua gen tersebut terletak pada kromosom X, sehingga termasuk penyakit resesif terkait -X. Oleh karena itu, semua anak perempuan dari laki-laki yang menderita hemofilia adalah karier penyakit, dan anak laki-laki tidak terkena. Anak laki-laki dari perempuan yang karier memiliki kemungkinan 50% untuk menderita penyakit hemofilia dengan ayah yang juga menderita hemofilia, tetapi keadaan ini sangat jarang terjadi. Kira-kira 30% pasien tidak memiliki riwayat keluarga dan mungkin akibat mutasi spontan. Hemofilia juga dapat disebabkan oleh mutasi gen.¹⁻³ Jika seorang wanita karier hemofilia hamil, maka ia memiliki kesempatan 50/50 menurunkan gen tersebut ke bayinya. Jika anaknya laki-laki maka anaknya dapat menjadi penderita hemofilia. Sedangkan jika anaknya perempuan maka ia menjadi karier hemofilia. Seorang anak dengan ayah hemofilia sedangkan ibunya bukan karier, maka semua anak laki-lakinya tidak menderita hemofilia sedangkan semua anak perempuannya adalah karier hemofilia.^{5,6}

PATOFISIOLOGI

Proses hemostasis tergantung pada faktor koagulasi, trombosit dan pembuluh darah. Mekanisme hemostasis terdiri dari respons pembuluh darah, adesi trombosit, agregasi trombosit, pembentukan bekuan darah, stabilisasi bekuan darah, pembatasan bekuan darah pada tempat cedera oleh regulasi antikoagulan, dan pemulihan aliran darah melalui proses fibrinolisis dan penyembuhan pembuluh darah. Cedera pada pembuluh darah akan menyebabkan vasokonstriksi pembuluh darah dan terpaparnya darah terhadap matriks subendotelial. Faktor Von Willebrand (vWF) akan teraktifasi dan diikuti adesi trombosit. Setelah proses ini, adenosine diphosphatase, tromboxane A2 dan protein lain trombosit dilepaskan granula yang berada di dalam trombosit dan menyebabkan agregasi trombosit dan perekrutan trombosit lebih lanjut. Cedera pada pembuluh darah juga melepaskan *tissue factor* dan mengubah permukaan pembuluh darah, sehingga memulai kaskade pembekuan darah dan menghasilkan fibrin. Selanjutnya, bekuan fibrin dan trombosit ini akan distabilkan oleh faktor XIII.⁸



Gambar 1. Kaskade pembekuan darah⁸

Kaskade pembekuan darah klasik yang diajukan oleh Davie dan Ratnoff pada tahun 1950-an dapat dilihat pada Gambar 1. Kaskade ini menggambarkan jalur intrinsik dan ekstrinsik pembentukan thrombin. Meskipun memiliki beberapa kelemahan, kaskade ini masih dipakai untuk menerangkan uji koagulasi yang lazim dipakai dalam praktek sehari-hari. Pada penderita hemofilia, dimana terjadi defisit F VIII atau F IX, maka pembentukan bekuan darah terlambat dan tidak stabil. Oleh karena itu, penderita hemofilia tidak berdarah lebih cepat, hanya perdarahan sulit berhenti. Pada perdarahan dalam ruang tertutup, seperti dalam sendi, proses perdarahan terhenti akibat efek tamponade. Namun, pada luka yang terbuka dimana efek tamponade tidak ada, perdarahan masif dapat terjadi. Bekuan darah yang terbentuk tidak kuat dan perdarahan ulang dapat terjadi akibat proses fibrinolisis alami atau trauma ringan.⁸

Defisit F VIII dan F IX ini disebabkan oleh mutasi pada gen F8 dan F9. Gen F8 terletak di bagian lengan panjang kromosom X di regio Xq28, sedangkan gen F9 terletak di regio Xq27. Terdapat lebih dari 2500 jenis mutasi yang dapat terjadi, namun inversi 22 dari gen F8 merupakan mutasi yang paling banyak ditemukan yaitu sekitar 50% penderita hemofilia A yang berat. Mutasi gen F8 dan F9 ini diturunkan secara X-linked resesif sehingga anak laki-laki atau kaum pria dari pihak ibu yang menderita kelainan ini. Mutasi spontan dapat terjadi pada sepertiga kasus sehingga tidak dijumpai adanya riwayat keluarga penderita hemofilia pada kasus demikian.^{4,8}

GAMARAN KLINIS

Manifestasi klinis hemofilia A serupa dengan hemofilia B yaitu perdarahan yang sukar berhenti. Secara klinis, hemofilia dapat dibagi menjadi hemofilia ringan (konsentrasi FVIII dan F IX 0.05-0.4 IU/mL atau 5-40%), hemofilia sedang (konsentrasi FVIII dan F IX 0.01-0.5 IU/mL atau 1-5%) dan hemofilia berat (konsentrasi FVIII dan F IX di bawah 0.01 IU/mL atau di bawah 1%).^{9,10} Pada penderita hemofilia ringan, perdarahan spontan jarang terjadi

dan perdarahan terjadi setelah trauma berat atau operasi. Pada hemofilia sedang, perdarahan spontan dapat terjadi atau dengan trauma ringan, sedangkan pada hemofilia berat perdarahan spontan sering terjadi dengan perdarahan ke dalam sendi, otot dan organ dalam. Perdarahan dapat mulai terjadi semasa janin atau pada proses persalinan. Umumnya, pada penderita hemofilia berat, perdarahan sudah mulai terjadi pada usia di bawah 1 tahun. Perdarahan tersebut dapat terjadi di mukosa mulut, gusi, hidung, saluran kemih, sendi lutut, pergelangan kaki dan siku tangan, otot ilioas, betis dan lengan bawah. Perdarahan di dalam otak, leher atau tenggorokan dan saluran cerna yang masif dapat mengancam jiwa.^{2,9,11}

DIAGNOSIS

Diagnosis ditegakkan dengan anamnesis, pemeriksaan fisik dan laboratorium. Anamnesis diarahkan pada riwayat mudah timbul lebam sejak usia dini, perdarahan yang sukar berhenti setelah suatu tindakan, trauma ringan atau spontan, atau perdarahan sendi dan otot. Riwayat keluarga dengan gangguan perdarahan, terutama saudara laki-laki atau dari pihak ibu, juga mendukung ke arah hemofilia. Hasil pemeriksaan darah rutin dan hemostasis sederhana sama pada hemofilia A dan B. Darah rutin biasanya normal, sedangkan masa *thromboplastin parsial teraktifkan* (APTT) memanjang, dan masa pembekuan *thromboplastin* abnormal. Masa perdarahan dan masa *prothrombin* (PT) umumnya normal. Diagnosis pasti hemofilia ditegakkan dengan memeriksa kadar F VIII untuk hemofilia A dan F IX untuk hemofilia B, dimana kedua faktor tersebut di bawah normal. Pemeriksaan petanda gen hemofili pada kromosom X juga dapat memastikan diagnosis hemofilia dan dapat digunakan untuk diagnosis antenatal. Secara klinis, hemofilia A tidak dapat dibedakan dengan hemofilia B, oleh karena itu diperlukan pemeriksaan khusus F VIII dan IX. Wanita pembawa sifat hemofilia A dapat diketahui dengan memeriksa kadar F VIII yang bisa di bawah normal, analisis mutasi gen

hemofilia atau rasio F VIII dengan antigen faktor von Willebrand (FVIII/vWF:Ag ratio) yang kurang dari 1. Sebaliknya, wanita pembawa sifat hemofilia B dapat diketahui melalui aktivitas F IX yang dapat menurun atau pemeriksaan genetik.^{1,2,11}

Beberapa penyakit mempunyai kemiripan dengan hemofilia. Dengan demikian, hemofilia adalah dapat didiagnosis banding dengan penyakit von Willebrand, defisiensi faktor koagulasi lain seperti FV, FVII, FX, FXI, atau fibrinogen, atau kelainan trombosit seperti Glanzmann trombastenia.²

TATALAKSANA

Tatalaksana penderita hemofilia harus dilakukan secara komprehensif, yang meliputi pemberian faktor pengganti yaitu F VIII untuk hemofilia A dan F IX untuk hemofilia B. Tindakan lainnya berupa perawatan dan rehabilitasi terutama bila ada perdarahan sendi, edukasi dan dukungan psikososial bagi penderita dan keluarganya. Bila terjadi perdarahan akut, terutama daerah sendi, maka tindakan RICE (rest, ice, compression, elevation) harus segera dilakukan. Sendi yang mengalami perdarahan diistirahatkan dan diimobilisasi. Kompres dengan es atau handuk basah yang dingin, kemudian dilakukan penekanan atau pembebatan dan meninggikan daerah perdarahan. Penderita sebaiknya diberikan faktor pengganti dalam 2 jam setelah perdarahan.³⁻⁴ Untuk hemofilia A diberikan konsentrat F VIII dengan dosis $0.5 \times \text{BB (kg)} \times \text{kadar yang diinginkan (\%)}$. F VIII diberikan tiap 12 jam, sedangkan F IX diberikan tiap 24 jam untuk hemofilia B. Kadar F VIII atau IX yang diinginkan tergantung pada lokasi perdarahan dimana untuk perdarahan sendi, otot, mukosa mulut dan hidung kadar 30-50% diperlukan. Perdarahan saluran cerna, saluran kemih, daerah retroperitoneal dan susunan saraf pusat maupun trauma dan tindakan operasi dianjurkan kadar 60-100%. Lama pemberian tergantung pada beratnya perdarahan atau jenis tindakan. Untuk pencabutan gigi atau epistaksis, diberikan selama 2-5 hari, sedangkan operasi atau laserasi luas diberikan 7-14 hari. Untuk rehabilitasi,

seperti pada hemarthrosis, dapat diberikan lebih lama lagi. Kriopresipitat juga dapat diberikan untuk hemofilia A, dimana satu kantung kriopresipitat mengandung sekitar 80 U F VIII. Demikian juga dengan obat antifibrinolitik seperti asam epsilon amino-kaproat atau asam traneksamat. Aspirin dan obat anti inflamasi non steroid harus dihindari karena dapat mengganggu hemostasis.⁴ Protokol dan terapi profilaksis hemophilia seperti pada Tabel 1.

Profilaksis F VIII atau IX dapat diberikan kepada penderita hemofilia berat dengan tujuan mengurangi kejadian hemarthrosis dan kecacatan sendi. WHO dan WFH merekomendasikan profilaksis primer dimulai pada usia 1-2 tahun dan dilanjutkan seumur hidup. Profilaksis diberikan berdasarkan Protokol Malmö yang pertama kali dikembangkan di Swedia yaitu pemberian F VIII 20-40 U/kg selang sehari minimal 3 hari per minggu atau F IX 20-40 U/kg dua kali per minggu. Dosis untuk pemberian faktor VIII dan IX dapat dilihat pada Tabel 2. Untuk penderita hemofilia ringan dan sedang, desmopressin (1-deamino-8- arginine vasopressin, DDAVP) suatu analog vasopressin, dapat digunakan untuk meningkatkan kadar F VIII endogen ke dalam sirkulasi, namun tidak dianjurkan untuk hemofilia berat. Mekanisme kerja sampai saat ini masih belum jelas, diduga obat ini merangsang pengeluaran vWF dari tempat simpanannya (Weibel-Palade bodies) sehingga menstabilkan F VIII di plasma. DDAVP dapat diberikan secara intravena, subkutan atau intranasal. Penderita hemofilia dianjurkan untuk berolah raga rutin, memakai peralatan pelindung yang sesuai untuk olahraga, menghindari olahraga berat atau kontak fisik. Berat badan harus dijaga terutama bila ada kelainan sendi karena berat badan yang berlebih memperberat arthritis. Kebersihan mulut dan gigi juga harus diperhatikan. Vaksinasi diberikan sebagaimana anak normal, terutama terhadap hepatitis A dan B. Vaksin diberikan melalui jalur subkutan, bukan intramuskular.^{4,10} Pihak sekolah sebaiknya diberitahu, bila seorang anak menderita hemofilia supaya dapat membantu penderita bila diperlukan. Upaya mengetahui status pembawa sifat

Tabel 1. Protokol dan Terapi Profilaksis.⁴

Protokol	Pilihan Regimen Profilaksis
Profilaksis Berkelanjutan	Jika dimulai dengan perencanaan tatalaksana selama 52 minggu dalam setahun dan selesai minimal 45 minggu dalam tahun tersebut
Profilaksis Primer	Merupakan tatalaksana yang dimulai sebelum adanya manifestasi klinis perdarahan untuk kedua kalinya.(Perdarahan di sendi kaki, lutut, pinggang, siku atau bahu) Penatalaksanaan tersebut dimulai sebelum usia 3 tahun tanpa dijumpai adanya penyakit sendi osteokondral (berdasarkan pemeriksaan fisik maupun radiologi)
Profilaksis Sekunder	Dimulai setelah adanya ≥ 2 perdarahan di sendi besar, sebelum onset penyakit sendi di temukan dari pemeriksian fisik dan radiologi
Profilaksis Tersier	Penatalaksanaan berkelanjutan dimulai setelah adanya onset penyakit sendi hasil pemeriksaan fisik dan pemeriksaan radiologi sederhana
Profilaksis intermitten	Jika regimen profilaksis tidak lebih dari 45 minggu dalam setahun
On-demand Therapy (terapi sesuai kebutuhan)	Penatalaksanaan diberikan saat terjadinya perdarahan secara klinis

hemofilia dan konseling genetik merupakan hal yang terpadu dalam tatalaksana hemofilia. Konseling genetik perlu diberikan kepada penderita dan keluarga.

Konseling meliputi penyakit hemofilia itu sendiri, terapi dan prognosis, pola keturunan, deteksi pembawa sifat dan implikasinya terhadap masa depan penderita dan pembawa sifat. Deteksi hemofilia pada janin dapat dilakukan terutama bila jenis mutasi gen sudah diketahui. Sampel dapat

diperoleh melalui tindakan sampling villus khorionik atau amnionsintesis.^{4,12}

PROGNOSIS

Sampai sekarang, masih belum jelas mengapa perdarahan sendi atau hemarthrosis sering terjadi pada penderita hemofilia. Namun diduga bahwa perdarahan ini disebabkan oleh rendahnya ekspresi tissue factor di jaringan sinovial, sehingga perdarahan

Tabel 2. Dosis Pemberian Faktor VIII dan IX.⁵

Faktor	Perhitungan Dosis
F VIII	FVIII (U) = persentase yang diharapkan dalam plasma x Berat Badan (kg) x 0,5 *
FIX	FIX (U) = persentase yang diharapkan dalam plasma x Berat Badan (kg) x 1,4 *

mudah terjadi. Darah dan deposit besi dalam sendi mengiritasi sinovium dan merangsang reaksi inflamasi dalam sendi. Sinovitis kronis ini menyebabkan pertumbuhan jaringan sinovium yang penuh dengan pembuluh darah yang rapuh dan rawan terhadap perdarahan berikutnya, sehingga menciptakan suatu siklus setan. Sendi yang mengalami perdarahan berulang ini disebut sebagai sendi target. Hasil akhirnya adalah suatu arthropati hemofilik dimana sendi menjadi kaku, terjadi deformitas permanen, misalignment, perbedaan panjang anggota gerak serta hipotrofi otot yang berdekatan. Cacat sendi ini merupakan salah satu morbiditas penderita hemofilia yang utama. Perdarahan intrakranial merupakan penyebab kematian utama penderita hemofilia.¹²

Studi di Inggris menunjukkan bahwa 34% kematian penderita hemofilia disebabkan oleh perdarahan ini, terutama di usia balita dimana 11 dari 13 kematian karena perdarahan intrakranial. Seumur hidupnya, risiko perdarahan intrakranial pada seorang penderita hemofilia sebesar 2-8% dengan tingkat kematian 30%. Perdarahan otot terutama terjadi di otot paha, betis, dinding perut bagian posterior dan bokong. Tekanan akibat perdarahan otot ini dapat mengakibatkan neuropati seperti neuropati nervus femoralis akibat perdarahan ileospoas. Nekrosis iskemik dan kontraktur merupakan efek perdarahan otot lainnya.¹² Penularan penyakit seperti hepatitis C dan HIV melalui transfusi produk darah dan faktor pengganti merupakan masalah besar terutama pada tahun 1980 an. Upaya penapisan yang lebih baik saat ini telah sangat mengurangi risiko penularan tersebut, meskipun penularan Parvovirus B19 dan penyakit Creutzfeld Jacob masih sulit dihindari. Kemajuan teknologi telah memungkinkan diproduksi faktor pengganti yang bebas dari risiko penularan penyakit tersebut dengan teknik rekombinan DNA. Pembentukan antibodi atau inhibitor F VIII dapat timbul pada sekitar 20% penderita hemofilia A. Adanya inhibitor ini perlu dicurigai bila seorang penderita tidak menunjukkan penyembuhan yang diharapkan meski telah diberi faktor pengganti dengan dosis yang cukup. Dalam hal ini, dosis F

VIII harus dinaikkan atau diberikan F VIIa untuk memotong jalur koagulasi.^{4,12}

KESIMPULAN

Hemofilia merupakan penyakit gangguan pembekuan darah hereditas yang diturunkan secara x-linked recessive dengan frekuensi sekitar satu kasus dari 10.000 kelahiran. Hemofilia disebabkan oleh defisiensi faktor pembekuan VIII (hemofilia A) atau faktor IX (hemofilia B). Hemofilia A merupakan bentuk terbanyak dijumpai, sekitar 80%-85%. Anak perempuan dari laki-laki yang menderita hemofilia adalah karier penyakit, dan anak laki-laki tidak terkena. Anak laki-laki dari perempuan yang karier memiliki kemungkinan 50% untuk menderita penyakit hemofilia dengan ayah yang juga menderita hemofilia

Diagnosis pasti ditegakkan dengan memeriksa kadar F VIII untuk hemofilia A dan F IX untuk hemofilia B, dimana kedua faktor tersebut di bawah normal. Pemeriksaan petanda gen hemofilia pada kromosom X juga dapat memastikan diagnosis hemofilia dan dapat digunakan untuk diagnosis antenatal. Diagnosis banding hemofilia adalah penyakit von Willebrand, defisiensi faktor koagulasi lain seperti FV, FVII, FX, FXI, atau fibrinogen, atau kelainan trombosit seperti Glanzmann trombastenia.

Tatalaksana penderita hemofilia harus dilakukan secara komprehensif meliputi pemberian faktor pengganti yaitu F VIII untuk hemofilia A dan F IX untuk hemofilia B, perawatan dan rehabilitasi terutama bila ada sendi, edukasi dan dukungan psikososial bagi penderita dan keluarganya.

DAFTAR PUSTAKA

1. Anonimous. Pediatric Hemophilia. Boston Children's Hospital, 2019. (Diakses, 25 April 2020). Tersedia pada: <http://www.childrenshospital.org/conditions-and-treatments/conditions/p/pediatric-hemophilia>.
2. Anonimous. Hemophilia in children. The Johns Hopkins University, 2019. (Diakses 25 April

- 2020). Tersedia pada: <https://www.hopkinsmedicine.org/health/conditions-and-diseases/hemophilia-in-children>.
3. Guerrero M, Greenberg J. Pediatric Hemophilia. Children's National, 2019. (Diakses 20 April 2020). Tersedia pada: <https://childrensnational.org/choose-childrens/conditions-and-treatments/blood-marrow/hemophilia>.
 4. Harold R. Roberts MD, Paul E, Monahan M. Pediatric Hemophilia: Diagnosis, Classification, and Management. Medscape Education Pediatrics, 2019. (Diakses 25 April 2020). Tersedia pada: <https://www.medscape.org/viewarticle/721932>.
 5. Price E, Victoria, Ann H, Sue RN, Chan AM. A practical approach to hemophilia care in children. *Paediatr Child Health*. 2007;12:381–3.
 6. Hospital SC. Chromosomal and Genetic Conditions Hemophilia. Seattle Children's Hospital, 2019. (Diakses 25 April 2019). Tersedia pada: <https://www.seattlechildrens.org/conditions/chromosomal-genetic-conditions/hemophilia>.
 7. Pusat data dan kesehatan Republik Indonesia. Mengenal hemofilia, (Diakses 25 April 2020). Tersedia pada: <http://www.pusdatin.kemkes.go.id/article/view/15042000001/hari-hemofilia-sedunia.html>. Diakses April 2019.
 8. Drelich ADM. Hemophilia. Medscape [Internet]. 2019. (Diakses 25 April 2020). Tersedia pada: <https://emedicine.medscape.com>.
 9. Brown K, Gersten TM. Hemophilia in children. University of Rochester Medical Center Rochester [Internet], 2019. (Diakses 25 April 2020). Tersedia pada <https://www.urmc.rochester.edu/encyclopedia/content.aspx?contenttypeid=90&contentid=P02313>.
 10. Bertamino M, Riccardi F, Banov L, Svahn J, Claudio MA. Hemophilia Care in the Pediatric Age. *J Clin Med*. 2017;6: 54-60.
 11. Anonimous. Bleeding Disorder. World Federation of Hemophilia, 2012. (Diakses 25 April 2020). Tersedia pada: <https://www.wfh.org/en/page.aspx?pid=1282>.
 12. Gregory C, Griffin M. Hemophilia The Nemours Foundation, 2015. (Diakses 25 April 2020). Tersedia pada: <https://kidshealth.org/en/parents/hemophilia>.