

Panduan Hemofilia

Pengertian, Pengobatan, dan Penggunaan Obat
Yang Aman Dan Berisiko

Penulis

Dr. apt. Nadiya Nurul Afifah, M.Farm.Klin

Dr. dr. Indra Wijaya, SpPD-KHOM

Editor

Muhammad Rijalus Sholihin



**MEDIA KUNKUN
NUSANTARA**

“Cetak Mimpi Terbitkan Inspirasi”

Panduan Hemofilia

Pengertian, Pengobatan, dan Penggunaan Obat Yang Aman Dan Berisiko

Copyright © Media Kunkun Nusantara, 2025

Penulis : Dr. apt. Nadiya Nurul Afifah, M.Farm.Klin

Dr. dr. Indra Wijaya, SpPD-KHOM

Editor: Muhammad Rijalus Sholihin

Cover Design: Dwi Navitasari

Layout: Lia Rachmawati

Proofreading: Iqbal Sabilirrsyad

Diterbitkan oleh:

Media Kunkun Nusantara

Anggota IKAPI 425/JTI/2024

Queen Cempaka Blok C No. 30 Patrang, Kabupaten Jember, Jawa Timur

OMP web: <https://omp.mediakunkun.com>

E-mail: mediakunkun@gmail.com

No. Telp/WhatsApp. +62-8155-985-2272

Referensi | Non Fiksi | R/D

viii + 63 hlm.; 15.5 x 23 cm.

ISBN: -

Cetakan 1, Maret 2024

Dilarang mereproduksi atau memperbanyak seluruh atau sebagian dari buku ini dalam bentuk atau cara apa pun tanpa izin dari penerbit.

© Hak cipta dilindungi oleh Undang-Undang No. 28 Tahun 2014

Materi yang ada pada buku ini sepenuhnya tanggungjawab penulis.

All Right Reserved

Kutipan Pasal 72: Sanksi Pelanggaran Undang-Undang Hak Cipta (Undang-Undang No. 19 Tahun 2022)

3. Barangsiapa dengan sengaja dan tanpa hak melakukan perbuatan sebagaimana dimaksud dalam pasal 2 ayat 1 dipidana dengan pidana penjara masing-masing paling singkat 1 bulan dan / atau denda paling sedikit (1 juta rupiah), atau pidana paling lama 7 tahun dan / atau denda paling banyak 5 milyar rupiah.
4. Barangsiapa dengan sengaja menyiarkan, memamerkan, mengedarkan, atau menjual kepada umum suatu ciptaan atau barang hasil pelanggaran hak cipta atau hak terkait sebagaimana dimaksud pada ayat (1) pidana dengan pidana penjara paling lama lima (5 tahun) dan atau denda paling banyak 500.000.000 rupiah.

**RESPECT
COPYRIGHTS**

Kata Pengantar

Puji dan Syukur atas nikmat Tuhan YME. Dengan segala kerendahan hati, saya persembahkan buku ini, *Panduan Hemofilia: Pengertian, Pengobatan, dan Penggunaan Obat yang Aman dan Berisiko*, sebagai bagian dari perjalanan panjang saya dalam memahami dan menghadapi hemofilia.

Buku ini lahir dari pengalaman pribadi yang mendalam dan menyentuh, sebuah kehilangan yang tidak tergantikan. Anak saya tercinta, seorang penderita hemofilia, dan telah berpulang akibat perdarahan kepala. Dari peristiwa ini, saya menyadari betapa pentingnya pemahaman yang lebih luas tentang penyakit ini juga dalam hal pengobatan dan penggunaan obat yang aman bagi penderita hemofilia.

Dengan menyusun buku ini, saya bersama dengan guru saya, Dr.dr. Indra Wijaya, SpPD-KHOM, berharap dapat memberikan informasi yang akurat dan bermanfaat bagi keluarga pasien, dan juga mungkin tenaga medis atau fasilitator *support group* yang mendampingi penderita hemofilia, serta siapa pun yang ingin memahami lebih dalam tentang hemofilia. Saya menguraikan berbagai aspek penting, mulai dari pengertian dasar hemofilia, metode pengobatan yang tersedia, hingga panduan mengenai obat-obatan yang aman dan yang berisiko bagi penderita.

Saya berharap buku ini dapat menjadi panduan praktis yang membantu meningkatkan kualitas hidup penderita hemofilia dan mengurangi risiko komplikasi yang fatal. Semoga pengalaman saya dapat menjadi pelajaran berharga bagi banyak orang dan memberikan manfaat bagi mereka yang membutuhkannya.

Saya mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang telah mendukung dan membantu dalam penyusunan buku ini. Meskipun mungkin akan banyak kekurangan dalam buku ini, semoga buku ini menjadi langkah kecil namun berarti dalam meningkatkan pemahaman tentang hemofilia di masyarakat.

Depok, Maret 2025

Penulis

Prakata

Hemofilia adalah salah satu penyakit genetik yang termasuk penyakit langka; dengan prevalensi kasus 1 banding 6.000-10.000 kelahiran bayi laki-laki di seluruh dunia. Meskipun begitu, angka kasus yang tercatat saat ini cukup besar, lebih dari 200.000 kasus hemofilia di seluruh dunia, dengan estimasi kasus di Indonesia adalah mencapai 27.000 kasus. Namun yang sudah berhasil tegak diagnosa hanya kurang lebih tiga ribu kasus, akibat kurangnya akses informasi dan akses kesehatan terkait hemofilia di Indonesia. Himpunan Masyarakat Hemofilia Indonesia (HMHI) memperkirakan bahwa jumlah pasien hemofilia yang terdaftar hanya sekitar 10% dari total estimasi pasien. Hemofilia kerap kali disalahpahami oleh masyarakat. Kurangnya informasi yang akurat dan terbatasnya sumber bacaan yang mudah dipahami sering kali menjadi kendala bagi para penyintas hemofilia, keluarga, serta tenaga kesehatan dalam memberikan perawatan yang optimal.

Buku Panduan Hemofilia: Pengertian, Pengobatan, dan Penggunaan Obat yang Aman dan Berisiko ini saya tulis dengan harapan dapat menjadi referensi yang komprehensif dan mudah diakses oleh masyarakat luas, khususnya komunitas hemofilia. Saya ingin berbagi pemahaman mengenai hemofilia, mulai dari aspek medis hingga pengobatan yang tersedia, termasuk perhatian khusus terhadap penggunaan obat-obatan yang aman maupun yang berisiko bagi penyintas hemofilia.

Dorongan terbesar dalam penulisan buku ini adalah pengalaman pribadi saya yang kehilangan buah hati akibat perdarahan otak yang disebabkan oleh hemofilia. Kesedihan yang mendalam ini saya ubah menjadi motivasi untuk memberikan manfaat bagi mereka yang masih berjuang menghadapi kondisi ini. Saya berharap buku ini dapat membantu keluarga, pasien, serta tenaga medis dalam memahami hemofilia lebih baik dan memberikan perawatan yang lebih aman dan tepat. Semoga buku ini bermanfaat dan dapat menjadi salah satu langkah kecil dalam meningkatkan kesadaran serta kualitas hidup para penyintas hemofilia di Indonesia.

Salam.
Penulis

Ucapan Terima Kasih

Segala puji dan syukur saya panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa, yang telah memberikan kekuatan dan ketabahan dalam setiap langkah perjalanan hidup saya. Tanpa kasih dan bimbingan-Nya, buku ini tidak akan pernah terwujud.

Terima kasih yang tak terhingga saya haturkan kepada kedua orang tua saya, (Almh.) Ibu Lestari Widayatti dan Bapak Sumirat Hadi Saputro, atas cinta, doa, dan segala pelajaran hidup yang telah mereka berikan. Doa Ibu dan Bapak selalu menjadi sumber kekuatan saya dalam menghadapi setiap tantangan.

Saya juga mengucapkan terima kasih kepada kakak-kakak perempuan saya, para Ibu dari anak-anak hemofilia, yang telah menjadi inspirasi dan sahabat dalam perjalanan ini. Kepada kakak laki-laki saya, penderita hemofilia juga, yang selalu membersamai saya dalam perjuangan untuk anak hemofilia saya (Alm.), terima kasih atas dukungan dan kebersamaannya dalam menghadapi setiap ujian.

Tak lupa, saya menyampaikan rasa hormat dan terima kasih kepada guru-guru saya, Prof. Apt. Dr. Ajeng Diantini, M.Si dan Prof. Apt. Melisa Intan Barliana, Dr.Med.Sc, yang senantiasa memberikan motivasi dan dorongan agar saya terus berusaha menjadi pribadi yang bermanfaat bagi banyak orang. Bimbingan dan ilmu yang mereka berikan menjadi bekal berharga dalam perjalanan akademik dan profesional saya.

Kepada seluruh rekan sejawat tenaga kesehatan—dokter, apoteker, perawat, analis laboratorium, dan semua yang telah mengabdikan diri dalam pelayanan kesehatan, khususnya bagi para penderita hemofilia di Indonesia—saya mengucapkan terima kasih sebesar-besarnya. Dedikasi dan kerja keras kalian telah memberikan harapan dan kualitas hidup yang lebih baik bagi para penyintas hemofilia dan keluarganya.

Semoga kebaikan yang telah diberikan oleh semua pihak dibalas dengan keberkahan dan kemudahan dalam setiap langkah kehidupan.

Dengan Penuh Rasa Syukur
Penulis.

Daftar Isi

Kata Pengantar	iii
Prakata	iv
Ucapan Terima Kasih.....	v
Daftar Isi.....	vi
Daftar Tabel	vii
Daftar Gambar.....	viii
BAB 1 HEMOFILIA	1
A. Pengertian dan Sejarah Hemofilia	1
B. Mekanisme Pembekuan Darah Pada Manusia.....	3
C. Mekanisme Penyakit Dan Penyebab Hemofilia	5
D. Manifestasi Perdarahan Pada Penderita Hemofilia	8
E. Prevalensi Hemofilia	9
BAB 2 Terapi Pada Hemofilia	11
A. Terapi Konvensional	12
B. Terapi Modern/Pendekatan Terbaru	16
BAB 3 Obat Yang Meningkatkan Resiko Perdarahan Pada Penderita Hemofilia	23
A. Golongan Obat Anti-Inflamasi Non-Steroid (OAINS)	23
B. Golongan Obat Anti-Inflamasi Steroid	26
C. Golongan Obat Anti-Koagulan, Anti-Platelet, Dan Fibrinolitik	27
D. Golongan Obat Anti-Depresan	31
E. Golongan Obat Antimikroba	32
F. Golongan Obat Herbal Dan Suplemen Herbal	35
DAFTAR PUSTAKA.....	53
BIOGRAFI PENULIS.....	62

Daftar Tabel

Tabel 1. Klasifikasi Hemofilia dan Defisiensi Faktor Pembekuan Darah.	3
Tabel 2. Rangkuman Perbedaan Kelas Hemofilia	7
Tabel 3. Terapi Suplementasi Faktor Pembekuan Darah untuk Penderita Hemofilia	15
Tabel 4. Terapi Adjuvant untuk Hemofilia	16
Tabel 5. Rangkuman Informasi Penggunaan Terapi Obat untuk Penderita Hemofilia	41
Tabel 6. Rangkuman Informasi Penggunaan Terapi Obat Herbal/Suplemen untuk Penderita Hemofilia.....	48

Daftar Gambar

Gambar 1. Ilustrasi Gangguan Pembekuan Darah pada Penderita Hemofilia	2
Gambar 2. Mekanisme Pembekuan Darah pada Manusia.....	4
Gambar 3. Ilustrasi Persilangan Genetik Hemofilia.....	6
Gambar 4. Ilustrasi Perkembangan Terapi Hemofilia.....	11
Gambar 5. Perbandingan antara SHL Dan EHL	14
Gambar 6. Mekanisme Terapi Gen untuk Penderita Hemofilia.....	18
Gambar 7. Hasil Uji Klinis Terapi Gen untuk Penderita Hemofilia A (kiri) dan B (kanan).....	19
Gambar 8. Mekanisme Kerja Emicizumab pada Hemofilia A.....	20
Gambar 9. Kadar Emacizumab dalam Tubuh	21
Gambar 10. Mekanisme Kerja OAINS dan Steroid	25
Gambar 11. Mekanisme Obat Antikoagulan	27
Gambar 12. Mekanisme Kerja obat Fibrinolitik.....	28
Gambar 13. Mekanisme Kerja obat Antiplatelet.....	29

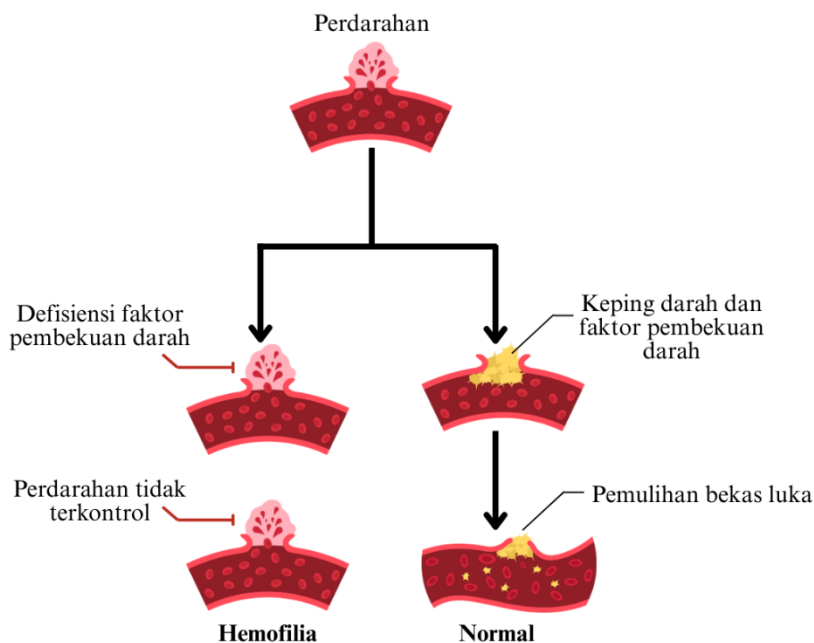
A. Pengertian Dan Sejarah Hemofilia

Hemofilia adalah penyakit yang dijelaskan dengan adanya gangguan pada sistem pembekuan darah. Hemofilia dapat dikatakan sebagai gangguan pendarahan berat paling umum terjadi di masyarakat. Penyakit ini disebabkan oleh faktor genetik keturunan, dari orangtua (Ibu) ke anak. Dampak dari kerusakan genetik yang diturunkan dari Ibu ke anaknya ini akan menyebabkan adanya kekurangan pada faktor pembekuan darah (Gambar 1). Penderita Hemofilia dapat mengalami perdarahan yang lebih lama, baik akibat cedera, maupun tanpa pemicu yang jelas, tergantung pada tingkat aktivitas faktor pembekuan darah dalam tubuh. Perdarahan yang terjadi dapat terjadi secara tampak (perdarahan eksternal) seperti luka pada kulit, maupun tidak tampak (perdarahan internal) seperti pada sendi, pada sistem pencernaan, otak, dan lain sebagainya (Mehta and Reddivar 2023).

Hemofilia adalah penyakit yang sudah sejak lama ada di dunia. Hemofilia sering disebut sebagai "penyakit para raja", karena dikaitkan dengan keturunan Ratu Victoria dari Inggris. Catatan tertua tentang Hemofilia dalam sejarah kuno berasal dari abad ke-2 Masehi dalam Talmud Babilonia, yang menceritakan kisah seorang wanita yang kehilangan dua anak laki-laknya akibat perdarahan setelah sunat. Dalam sejarah modern, hemofilia pertama kali didokumentasikan oleh seorang dokter Amerika, Dr. John Conrad Otto. Ia mengamati adanya gangguan perdarahan yang diwariskan dalam beberapa keluarga, di mana hanya anak laki-laki yang terlahir dari ibu yang sehat mengalami kondisi tersebut. Ia kemudian menyebut mereka sebagai "bleeders" atau penderita perdarahan. Kemudian, istilah "hemofilia" pertama kali diperkenalkan oleh Johann Lukas Schönlein dalam disertasinya di Universitas Zurich, Swiss. Sementara itu, Dr. Nasse menjadi orang pertama yang mempublikasikan teori pewarisan genetik hemofilia dalam Hukum Nasse. Hukum ini menyatakan bahwa hemofilia diwariskan oleh perempuan yang tidak menunjukkan gejala (carrier) dan

hanya diturunkan kepada anak laki-lakinya (Berntorp and Shapiro 2012; Kruse-Jarres et al. 2017; Rogaev et al. 2009; Salen and Babiker 2025; Schramm 2014).

Hemofilia secara umum dikelompokkan menjadi dua kelas, yaitu hemofilia A dan hemofilia B. Akan tetapi, ada juga hemofilia C namun kejadiannya sangat jarang. Selain akibat penyakit genetik pada faktor pembekuan darah, terdapat juga acquired hemofilia yang terjadi akibat penyakit autoimun (Tabel 1). Penjelasan mengenai masing-masing jenis hemofilia akan dipaparkan pada sub-bab selanjutnya.



Gambar 1. Ilustrasi Gangguan Pembekuan Darah pada Penderita Hemofilia

Tabel 1. Klasifikasi Hemofilia dan Defisiensi Faktor Pembekuan Darah

No	Jenis Hemofilia	Defisiensi Faktor Pembekuan Darah
1	Hemofilia A	Faktor VIII
2	Hemofilia B	Faktor IX
3	Hemofilia C	Faktor XI
4	<i>Acquired</i> Hemofilia	Penyakit autoimun

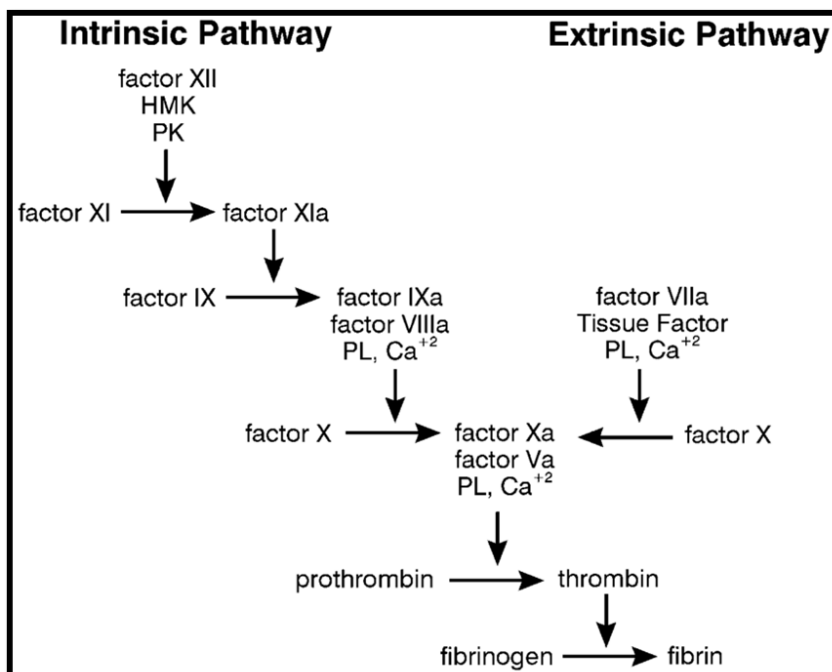
B. Mekanisme Pembekuan Darah Pada Manusia

Proses penyembuhan/ pembekuan darah pada manusia melibatkan aktivasi dari dua jalur ekstrinsik atau disebut Tissue Factor (TF)- dan juga jalur intrinsik yaitu jalur kontak. Kedua mekanisme pembekuan darah ini memiliki beberapa tahapan seperti aktivasi enzim yang akan menstimulus pembentukan benang fibrin dan menstabilisasi pembentukan clot (bekuan darah) dengan cara meningkatkan ikatan antara molekul benang fibrin tersebut (semakin kencang) dan juga aktivasi keping darah (platelet/ trombosit). Produk akhir dari proses penyembuhan dari perdarahan adalah terbentuknya jaringan parut dari hasil ikatan benang fibrin, yang biasa kita kenal dengan koreng dalam bahasa Masyarakat.

Mekanisme pembekuan darah (koagulasi) terjadi melalui dua jalur utama: jalur intrinsik dan jalur ekstrinsik, yang pada akhirnya bergabung dalam jalur bersama untuk membentuk bekuan darah (Gambar 2). Jalur intrinsik seperti namanya adalah mekanisme yang terjadi di dalam pembuluh darah, tanpa perlu faktor dari luar. Mekanisme ini dipicu ketika dinding pembuluh darah mengalami kerusakan atau terjadi gesekan yang merusak sel-sel di dalamnya. Faktor-faktor pembekuan darah yang terlibat dalam jalur ini meliputi Faktor XII, XI, IX, dan VIII. Secara singkat, mekanisme pembekuan darah jalur intrinsik dimulai dari rusaknya pembuluh darah, kemudian faktor XII akan aktif. Faktor XII kemudian mengaktifkan Faktor XI, yang selanjutnya mengaktifkan Faktor IX. Faktor IX bekerja sama dengan Faktor VIII untuk mengaktifkan Faktor X, yang masuk ke jalur bersama. Jalur ini lebih lambat tetapi lebih kuat dalam membentuk bekuan darah. Sedangkan, jalur ekstrinsik seperti namanya bersumber dari gangguan/ kerusakan dari cedera diluar pembuluh darah. Jalur ini lebih cepat, tetapi hanya terjadi jika ada cedera jaringan di luar pembuluh darah. Misalnya, ketika kita mengalami luka yang membuat jaringan tubuh rusak, sel-sel yang rusak akan melepaskan faktor jaringan (tissue factor / TF). Faktor jaringan (TF) tersebut akan berinteraksi dengan Faktor VII, yang

kemudian mengaktifkan Faktor X untuk masuk ke jalur bersama. Karena jalur ini bergantung pada faktor dari luar darah, maka disebut jalur ekstrinsik.

Kedua jalur akan berujung pada aktivasi faktor pembekuan darah X, sedangkan tahap lanjutan setelah aktivasi faktor X adalah aktivasi protrombin menjadi trombin oleh faktor Xa. Dan trombin berperan dalam pembentukan benang fibrin dari fibrinogen. Seperti yang telah dijelaskan pada paragraf sebelumnya, benang fibrin yang akan membentuk jaringan seperti jaring untuk menutup luka. Setelah fibrin terbentuk, platelet (keping darah) dalam bekuan akan berkontraksi, memperkecil ukuran bekuan sehingga luka lebih rapat tertutup. Hal ini disebut retraksi bekuan. Retraksi ini mempererat jaringan yang terluka dan membantu menarik tepi luka agar lebih cepat menyatu. Cairan plasma yang tersisa (serum) diperas keluar dari bekuan, membuatnya lebih padat.



Gambar 2. Mekanisme Pembekuan Darah pada Manusia
 Sumber: (Chaudhry, Usama, and Babiker 2023)

Tahap selanjutnya adalah, saat luka mulai sembuh, tubuh tidak membutuhkan bekuan darah lagi, sehingga proses fibrinolisis terjadi, Plasminogen diubah menjadi plasmin, yang bertugas menghancurkan benang-benang fibrin. Fragmen fibrin yang larut dibersihkan oleh sel darah putih dan sistem limfatik. Ini penting agar pembuluh darah tidak tersumbat oleh bekuan yang sudah tidak diperlukan. Selanjutnya, selama fibrinolisis terjadi, sel-sel tubuh mulai memperbaiki jaringan yang rusak dengan tahapan:

- a. Fibroblas (sel pembentuk jaringan ikat) aktif membentuk kolagen, yang menjadi dasar jaringan baru.
- b. Sel epitel dari sekitar luka mulai tumbuh kembali, menutupi area yang rusak.

Jika luka cukup dalam, tubuh akan membentuk jaringan parut sebagai pengganti jaringan asli yang rusak. (Chaudhry et al. 2023).

C. Mekanisme Penyakit Dan Penyebab Hemofilia

Hemofilia adalah penyakit genetik keturunan yang diturunkan oleh ibu kepada anaknya. Secara umum, genetik yang diturunkan oleh ibu adalah genetik mutasi/ rusak (defect) pada gen yang mengkode protein-protein pembekuan darah. Penelitian membuktikan bahwa adanya kurang lebih 1000 mutasi yang terjadi pada gen yang mengkode faktor pembekuan darah, yaitu faktor pembekuan VIII dan IX, sedangkan 30% dari total mutasi tersebut adalah mutasi yang spontan. Gen pengkode faktor pembekuan darah, seperti faktor pembekuan VIII dan IX terdapat dalam lengan panjang kromosom X. Kromosom X adalah kromosom seks yang dimiliki oleh wanita dan pria (Zimmerman and Valentino 2013).

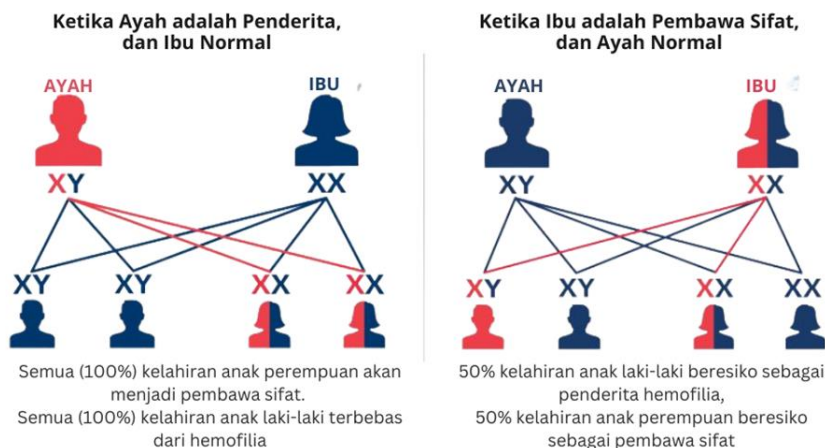
Hemofilia dibagi menjadi dua jenis yaitu hemofilia A dan B. Hemofilia A yaitu penderita memiliki mutasi/ defect pada gen pengkode protein pembekuan darah faktor VIII, hemofilia B yaitu penderita memiliki mutasi/ defect pada gen pengkode protein pembekuan darah faktor IX. Sedangkan hemofilia C, meskipun kejadiannya sangat jarang, penderita ini memiliki defect pada gen pengkode protein pembekuan darah faktor XI. Hemofilia A dan B diturunkan melalui pewarisan sifat resesif terkait kromosom X (X-linked recessive inheritance). Gen resesif ini dapat disimbolkan sebagai huruf h kecil (h). Sebagai simulasi, jika ayah adalah penderita hemofilia, maka 100% anak perempuannya akan menjadi pembawa sifat/ gen hemofilia (carrier), akan tetapi seluruh anak laki-laknya cenderung akan terbebas dari hemofilia. Sedangkan jika ibunya adalah

seorang pembawa sifat, maka kemungkinan 50% dari setiap kelahiran anak laki-laknya akan memiliki resiko sebagai penderita hemofilia, dan 50% dari setiap kelahiran anak wanitanya akan memiliki resiko sebagai pembawa sifat (Gambar 3). Meskipun hemofilia mayoritas terjadi pada laki-laki, akan tetapi perempuan tetap memiliki resiko sebagai penderita hemofili dengan mekanisme seperti:

- Lionisasi (X-inactivation), yang menyebabkan inaktivasi total kromosom X yang sehat,
- Kelainan kromosom X (seperti sindrom turner), dimana terjadi kehilangan sebagian atau seluruh kromosom X,
- Atau, kedua orangtua memiliki gen hemofilia (ayah penderita hemofilia dan ibu adalah pembawa sifat), sehingga anak perempuannya akan memiliki dua Salinan gen abnormal.

(Bertamino et al. 2017)

Mengulas secara singkat mengenai kromosom seks, Ibu/Wanita memiliki pasang kromosom seks XX (dua X) dan Ayah/ Pria memiliki pasang kromosom XY (satu X). Ketika terjadi fertilisasi (bertemunya sperma dan ovum), maka ayah akan memberikan kromosom X atau Y, sedangkan ibu akan memberikan salah satu kromosom X.



Gambar 3. Ilustrasi Persilangan Genetik Hemofilia
Sumber: (Haemophilia Foundation Australia 2024)

Perdarahan yang terjadi pada hemofilia dapat terjadi sebagai perdarahan pasca minor trauma/ trauma ringan atau bahkan perdarahan secara spontan, yaitu tanpa sebab yang jelas. Kedua perdarahan tersebut dapat terjadi dengan diketahui ataupun tidak diketahui (biasanya internal). Perdarahan pasca persalinan juga dapat terjadi pada bayi hemofilia berat. Klasifikasi hemofilia berdasarkan tingkat keparahannya dibagi menjadi tiga kelompok (Tabel 2):

1. Hemofilia Ringan

Aktivitas faktor pembekuan darah (5-40%). Perdarahan biasanya terjadi ketika terdapat trauma berat/ signifikan, seperti pembedahan misalnya. Sedangkan perdarahan spontan jarang terjadi pada penderita hemofilia ringan. Seringkali pada hemofilia ringan, diagnosa baru tegak/ penyakit baru diketahui ketika pemeriksaan lab sebelum pembedahan dimana waktu bekuan darah cenderung lebih panjang dibandingkan pasien normal.

Tabel 2. Rangkuman Perbedaan Kelas Hemofilia

Kelas Hemofilia	% Aktivitas Faktor Pembekuan Darah	Perdarahan Spontan	Perdarahan Sendi	Diagnosa
Ringan	5-40%	Jarang	Jarang	<i>Delayed</i> – biasa diketahui ketika pemeriksaan penunjang sebelum pembedahan
Sedang	1-5%	Sedang	25% kasus	<i>Delayed</i> – ketika muncul gejala pertama
Berat	< 1%	Sering	Sering	Saat lahir/ sebelum lahir

2. Hemofilia Sedang

Hemofilia sedang memiliki aktivitas faktor pembekuan darah 1-5%. Perdarahan biasanya terjadi ketika ada trauma, kecelakaan, tindakan medis pada gigi, maupun pembedahan. Kejadian perdarahan pada sendi juga dapat terjadi pada hemofili berat sebesar 25% kasus. Sedangkan diagnosa dari hemofilia sedang biasanya terlambat, ketika muncul gejala pertama.

3. Hemofilia Berat

Hemofilia berat adalah hemofilia dengan tingkat keparahan tertinggi, dimana aktivitas faktor pembekuan darah hanya kurang dari 1%. Penderita hemofilia berat dapat mengalami perdarahan spontan, meskipun tanpa sebab trauma ataupun kecelakaan. Sedangkan diagnose dari hemofilia berat biasanya lebih awal, sesaat setelah lahir, atau bahkan sebelum kelahiran. Kejadian perdarahan spontan pada sendi juga seringkali terjadi atau sangat umum terjadi. Hal ini akan berdampak pada kesehatan sendi lutut, sendi sikut, mata kaki, pergelangan, maupun pinggang/ hips. Manifestasi klinis dari perdarahan berulang pada sendi tersebut dapat bersiko berkembang menjadi *haemophilic arthropathy* atau kekakuan/ penurunan fungsi pada sendi. (van den Berg, De Groot, and Fischer 2007).

D. Manifestasi Perdarahan Pada Penderita Hemofilia

Perdarahan yang terjadi pada penderita hemofilia dapat menyebabkan dampak yang vital maupun tidak. Manifestasi perdarahan yang membahayakan atau mengancam nyawa dari penderita hemofilia adalah perdarahan pada organ-organ yang vital seperti; perdarahan pada otak (intracranial hemorrhage); paling sering terjadi pada newborns 1-4% kasus kejadian dari seluruh kasus hemofilia (Bertamino et al. 2017; Hegde, Nair, and Upadhyaya 2016). Selain itu, perdarahan internal pada abdominal (perut), thorax (dada), dan spinal (tulang belakang); juga dapat berdampak pada fungsi organ-organ vital seperti hati, ginjal, limfa, maupun sistem saraf pusat, dan mengakibatkan kerusakan yang fatal atau bahkan mengancam nyawa jika tidak segera diberikan pertolongan atau terapi yang tepat.

Sedangkan beberapa manifestasi perdarahan yang cukup tidak berbahaya dan dapat segera tertangani adalah perdarahan internal, dengan ciri lebam-lebam pada saat bayi/ anak belajar merangkak atau berjalan. Selain itu, perdarahan post-sirkumsisi atau sunat (0,1-35%), dan juga kejadian perdarahan setelah pengambilan darah untuk pemeriksaan newborn, atau pada otot setelah pemberian vaksinasi (Bertamino et al. 2017; Zimmerman and Valentino 2013).

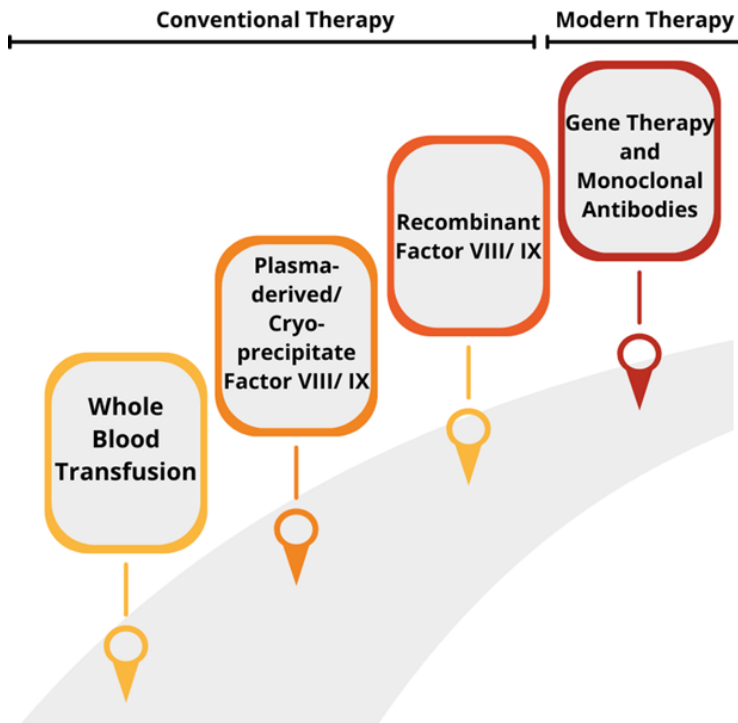
E. Prevalensi Hemofilia

Hemofilia terjadi secara merata di seluruh kelompok etnis di dunia dengan perkiraan frekuensi sekitar 1 dari 10.000 kelahiran hidup, dan sekitar 400.000 orang di dunia hidup dengan kondisi ini. Hemofilia A lebih umum dibandingkan hemofilia B, mencakup sekitar 80% hingga 85% dari total kasus. Hemofilia A terjadi pada 1 dari 5.000 kelahiran laki-laki, sedangkan hemofilia B lebih jarang, sekitar 1 dari 30.000 kelahiran laki-laki. Karena sifatnya yang diturunkan melalui kromosom X, wilayah dengan tingkat pernikahan kerabat yang tinggi, seperti Mesir, memiliki prevalensi hemofilia yang lebih tinggi. Sementara itu, hemofilia C lebih jarang, terjadi pada 1 dari 100.000 orang, tetapi lebih sering ditemukan pada orang Yahudi Ashkenazi dengan angka kejadian defisiensi faktor XI sekitar 8%. Berkat kemajuan dalam diagnosis dini dan terapi pengobatan, penderita hemofilia kini memiliki harapan hidup yang mendekati normal. (Peyvandi, Garagiola, and Young 2016; Stonebraker et al. 2010).

2

TERAPI PADA HEMOFILIA

Terapi pada hemofilia dibagi menjadi dua berdasarkan jenis terapi, dan juga metode pengembangan dan produksinya; yaitu terapi konvensional sebagai terapi di era awal, dan juga terapi modern yang jauh lebih maju menggunakan teknologi bioteknologi untuk meminimalisir efek samping dan memaksimalkan efek terapi. Pemberian terapi pada hemofilia juga dapat bersifat profilaktik atau pencegahan, ataupun kuratif atau mengobati. Profilaksis terapi diberikan sebelum terjadinya perdarahan, sedangkan kuratif diberikan ketika terdapat perdarahan akut (Gambar 4).



Gambar 4. Ilustrasi Perkembangan Terapi Hemofilia

A. Terapi Konvensional

Terapi konvensional untuk penderita hemofilia secara umum adalah memberikan pengganti faktor pembekuan darah, faktor VIII maupun faktor IX, sesuai jenis hemofilia A atau B. Kadar/ dosis yang diberikan juga tergantung pada tingkat keparahan perdarahan/ klinis pasien, usia, dan juga berat badan (khususnya untuk pasien anak). Pada dasarnya terapi konvensional hanyalah terapi untuk menggantikan faktor pembekuan darah, VIII maupun IX. Sehingga untuk menjaga kadar faktor pembekuan darah pada penderita pasien, pemberian terapi konvensional perlu dilakukan secara berkala, seumur hidup, dengan tujuan profilaksis maupun kuratif.

Terdapat dua jenis terapi konvensional untuk hemofilia yaitu pemberian faktor konsentrat berupa plasma derived-cryoprecipitate faktor VIII/ IX ataupun rekombinan faktor VIII/IX, dan juga pemberian terapi adjuvant atau pendukung seperti analog vasopressin maupun agen anti-fibrinolitik.

Pengobatan hemofilia telah mengalami perkembangan besar sejak tahun 1950-an. Sebelumnya, terapi untuk hemofilia adalah pemberian wholeblood (WB) – seluruh komponen darah, melalui transfusi. Akan tetapi terapi tersebut dikatakan kurang efektif dan cenderung memiliki resiko alergi lebih besar, kemudian transfusi plasma beku segar (plasma-derived) digunakan, diikuti oleh kriopresipitat (pengendapan/ presipitasi dari komponen darah manusia yang kaya akan faktor pembekuan darah seperti fibrinogen, faktor VIII, faktor IX, XIII, dan von Willerbrand factor) pada 1960-an. Pada 1970-an, faktor VIII kering dari plasma memungkinkan pasien melakukan infus di rumah. Namun, pada 1980-an, banyak pasien terinfeksi HIV (60%-70%) dan hepatitis C (hampir 100%) akibat konsentrat faktor yang terkontaminasi. Tragedi ini mendorong penelitian untuk meningkatkan keamanan terapi.

Pada 1992, teknologi rekombinan mulai digunakan; produksi faktor pembekuan darah rekombinan ini menggunakan metode memasukkan gen faktor pembekuan darah kedalam sel tertentu seperti menggunakan Chinese hamster ovary (CHO) cells or baby hamster kidney (BHK), kemudian faktor pembekuan darah akan diproduksi diluar tubuh individu (in vitro). Faktor pembekuan dari hasil rekombinan membuat pengobatan jauh lebih aman dibandingkan faktor dari plasma. Saat ini, sekitar 75% pasien di dunia menggunakan faktor VIII rekombinan, terutama generasi ketiga yang lebih aman tanpa kandungan hewan atau manusia. Inovasi terbaru adalah faktor

VIII dengan waktu paruh lebih panjang, yang mengurangi frekuensi infus dan meningkatkan kualitas hidup pasien. Produk dengan teknologi PEGylation dan fusi Fc-receptor kini tersedia dan terus dikembangkan untuk efektivitas yang lebih baik. Secara umum tahapan pembuatan rekombinan adalah (Peyvandi et al. 2016; Srivastava et al. 2013)

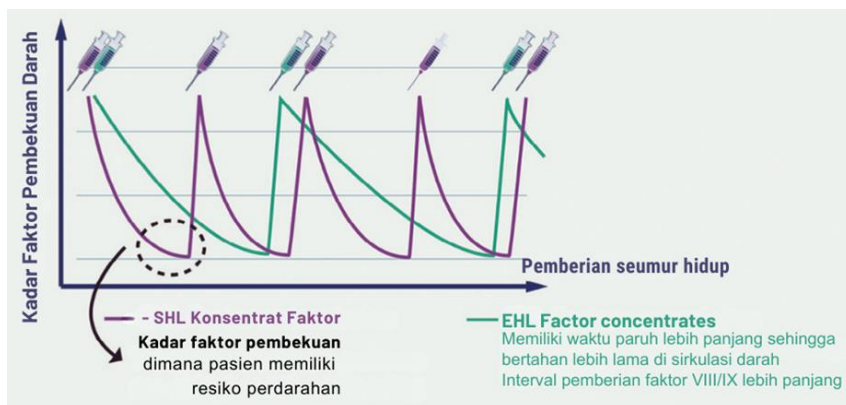
1. **Kloning Gen:** gen pengkode faktor pembekuan darah VIII maupun IX di isolasi dan diperbanyak/ dikloning.
2. **Kultur Sel:** gen yang telah dikloning akan dimasukkan kedalam sel mamalia tertentu seperti yang sudah dijelaskan dalam paragraf sebelumnya.
3. **Eksresi Protein:** Ketika Sel telah dikultur, menjadi banyak, maka begitu juga dengan faktor pembekuan darah yang akan diproduksi semakin banyak dari sel-sel yang telah diperbanyak melalui kultur. Faktor pembeku darah tersebut akan tersekresi ke media kultur.
4. **Pemurnian:** media kultur yang telah mengandung faktor rekombinan akan dimurnikan.
5. **Pemastian Keamanan:** dilakukan pembasmian atau inaktivasi virus yang terkandung pada produk akhir dari rekombinan

(Raso and Hermans 2018)

Rekombinan Faktor VIII maupun IX mengalami perkembangan seiring berjalannya waktu. Terdapat beberapa generasi dari rekombinan faktor yaitu;

1. Generasi pertama; yang mengandung *human albumin* sebagai stabilizer
2. Generasi kedua: menggunakan sukrosa sebagai penstabil, sehingga dapat meminimalisir resiko kontaminan
3. Generasi ketiga: secara penuh telah berhasil menghilangkan protein-protein hewan (sebagai media kultur rekombinan), sehingga produk menjadi lebih aman dan minim resiko kontaminan. Produk ini adalah produk yang secara umum digunakan pada dewasa ini. Ketiga produk (generasi 1-3) dapat disebut sebagai *SHL (Standard Half-Life)*
4. *Extended Half-Life (EHL)*: yaitu generasi terbaru dari rekombinan faktor yang sudah dimodifikasi sistem pengantarannya agar dapat bertahan lama dalam sistem pembuluh darah manusia, sehingga dapat meminimalisir frekuensi penyuntikan.

Suatu review artikel membahas mengenai perbandingan antara SHL dan EHL berkaitan dengan onset dan durasi terapi dari kedua produk. Terlihat bahwa penggunaan produk EHL (warna hijau) menunjukkan penurunan kebutuhan frekuensi penyuntikan rekombinan faktor dibandingkan dengan produk SHL (Gambar 5)(Ay et al. 2024). Perbandingan suplementasi faktor pembekuan darah dan contoh produknya akan dijabarkan dalam Tabel.



Gambar 1. Perbandingan antara SHL Dan EHL

Sumber: diadaptasi dari (Ay et al. 2024)

Pemberian terapi adjuvant/ tambahan pada pasien hemofili dapat meningkatkan efek terapi dari pengobatan, seperti pemberian vasopressin dan juga anti-fibrinolitik (Tabel 4). Desmopressin (DDAVP) adalah analog vasopressin. Vasopressin, atau *antidiuretic hormone* (ADH), adalah hormon alami yang diproduksi oleh hipotalamus dan disekresikan oleh kelenjar pituitari posterior. Hormon ini berfungsi untuk mengatur keseimbangan cairan dalam tubuh dengan mengurangi ekskresi air melalui ginjal. Sementara itu, desmopressin (DDAVP) adalah bentuk modifikasi dari vasopressin yang memiliki efek lebih selektif. Desmopressin bekerja meningkatkan pelepasan *von Willebrand factor* (VWF) dan faktor VIII, sehingga berguna dalam pengobatan hemofilia A ringan hingga sedang dan penyakit *von Willebrand*. Desmopressin dapat meningkatkan kadar faktor VIII dalam darah 3 hingga 5 kali lipat dengan merangsang pelepasan *von Willebrand factor* (VWF). Obat ini digunakan pada hemofilia A ringan hingga sedang untuk mencegah atau mengatasi perdarahan tanpa perlu terapi

faktor VIII, sehingga lebih hemat biaya dan mengurangi risiko inhibitor. Desmopressin belum ditemukan efikasi yang cukup untuk mengatasi atau mencegah perdarahan pada hemofilia A Berat, selain itu desmopressin juga diketahui tidak memiliki manfaat jika diberikan untuk penderita hemofilia B karena tidak mempengaruhi faktor IX.

Keunggulan lainnya adalah desmopressin lebih murah dibandingkan konsentrat faktor VIII, serta tidak membawa risiko infeksi virus. Obat ini bisa diberikan subkutan (injeksi bawah kulit), intravena (masuk dalam vena), atau semprot hidung. Namun, tidak boleh digunakan pada pasien pre-eklampsia dan eklampsia, tidak direkomendasikan untuk digunakan pada anak usia di bawah dua tahun karena risiko retensi air dan kejang akibat edema otak. Penggunaannya juga harus hati-hati pada pasien dengan gagal jantung, gangguan ginjal, atau penyakit kardiovaskular (Loomans et al. 2018).

Tabel 3. Terapi Suplementasi Faktor Pembekuan Darah untuk Penderita Hemofilia

Jenis Produk	Definisi	Contoh Produk	Keunggulan	Kekurangan
<i>Plasma-derived</i>	Didapatkan langsung dari kriopresipitasi dari plasma manusia (<i>human plasma</i>)	Koate-DVI, Humate-P	Melalui proses inaktivasi virus untuk mengurangi risiko infeksi (misalnya hepatitis, HIV).	Sudah tidak direkomendasikan digunakan di negara maju berkaitan dengan alternatif produk yang lebih aman
Rekombinan faktor SHL	Didapatkan dari rekombinan (<i>genetic engineering</i>) (tidak dari	Advate (generasi 3), Kogenate FS (generasi 2), Recombinate (generasi 1)	Lebih aman, tidak terdapat risiko kontaminasi virus	Dibandingkan dengan EHL, membutuhkan frekuensi penyuntikan yang lebih sering
Rekombinan faktor EHL	<i>human plasma</i>)	Eloctate (<i>Fc-fusion technology</i>)	Telah didesain untuk bisa bertahan lama didalam sistem sirkulasi darah sehingga dapat menurunkan frekuensi penyuntikan	Tetap dibutuhkan penyuntikan secara rutin

Selain analog vasopressin, Asam Traneksamat dan Asam Epsilon Aminokaproat sebagai agen anti-fibrinolitik juga dapat diberikan untuk pasien hemofilia. Kedua obat ini bekerja dengan menstabilkan bekuan darah, tetapi asam epsilon aminokaproat jarang digunakan karena lebih beracun, kurang efektif, dan memiliki waktu paruh lebih pendek. Obat ini tidak bisa digunakan sendiri untuk perdarahan sendi atau otot, tetapi berguna untuk mencegah perdarahan pada mukosa, seperti mimisan, menstruasi berat, atau setelah operasi gigi. Namun, tidak boleh diberikan pada pasien dengan hematuria karena bisa menyebabkan sumbatan saluran kemih. Selain itu, tidak dianjurkan untuk operasi toraks karena dapat menyebabkan hematoma yang sulit larut (Pabinger et al. 2017).

Tabel 4. Terapi Adjuvant untuk Hemofilia

Nama Obat	Fungsi	Rekomendasi Penggunaan
Desmopressin	Mengatur keseimbangan cairan dalam tubuh, meningkatkan pelepasan <i>von Willebrand factor</i> (VWF) dan faktor VIII.	Profilaksis untuk penderita Hemofilia A (ringan- sedang). Kontraindikasi untuk pasien anak dibawah dua tahun. Penggunaan juga tidak direkomendasikan untuk penderita dengan gangguan jantung atau ginjal.
Asam Tranexamat	Anti-fibrinolitik. Mencegah aktivitas pemecahan benang-benang fibrin. Sehingga fibrin bisa bekerja lebih maksimal	Tidak dapat digunakan sebagai terapi tunggal, akan tetapi sebagai tambahan/ penunjang bagi penderita hemofilia dengan perdarahan mukosa seperti mimisan, menstruasi berat, atau setelah tindakan pada gigi.

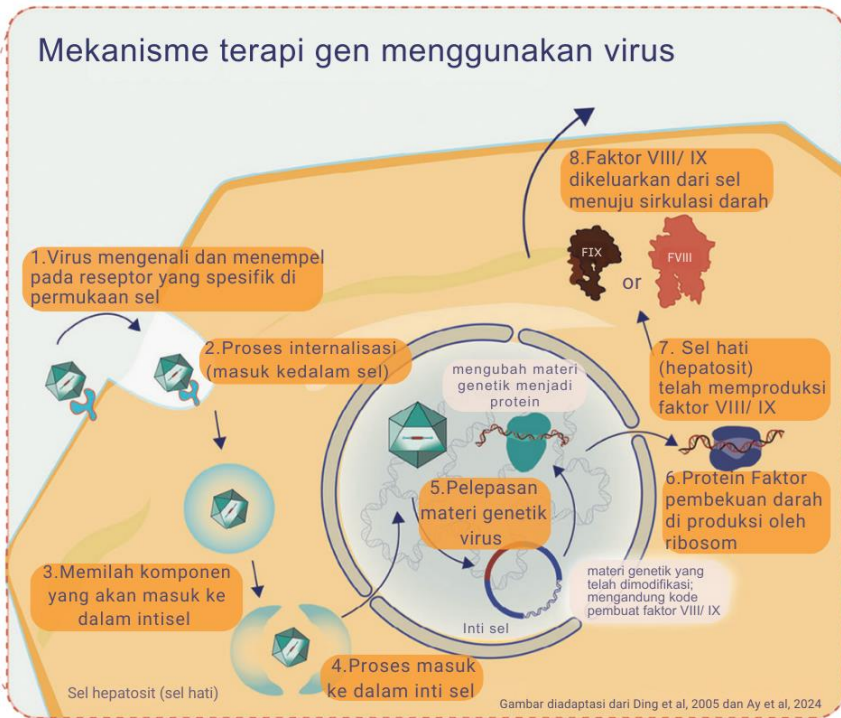
B. Terapi Modern/ Pendekatan Terbaru

Terapi modern atau pendekatan terbaru dari terapi untuk hemofilia adalah terapi yang menggunakan bioteknologi dan rekayasa genetik seperti terapi gen dan juga antibodi monoklonal. Pada terapi konvensional dengan tujuan terapi profilaksis maupun kuratif membutuhkan pemberian secara rutin, beberapa kali seminggu, atau beberapa kali sebulan. Sedangkan harapannya, pada pendekatan terapi modern atau pendekatan terbaru; seperti menggunakan terapi gen, dapat meminimalisir kebutuhan terapi rutin untuk pasien hemofilia. Dalam review artikel yang membahas mengenai terapi gen untuk penderita hemofilia, penggunaan terapi gen memungkinkan untuk pemberian *one-time infusion* untuk seumur hidup, namun ketahanan efek dari terapi tersebut masih dalam proses penelitian (Ay et al. 2024). Hal

itu juga yang menjadi tantangan dalam pengembangan terapi modern, khususnya terapi gen untuk penderita hemofilia.

Terapi modern untuk penderita hemofilia menggunakan prinsip rekayasa genetik. Kloning gen tidak hanya memungkinkan produksi faktor rekombinan, tetapi juga membuka peluang terapi gen untuk menyembuhkan hemofilia. Karena hemofilia disebabkan oleh mutasi pada satu gen (monogenik), bahkan sedikit peningkatan faktor pembekuan dapat mengurangi perdarahan dan meningkatkan kualitas hidup. Uji klinis fase I dan II telah menunjukkan hasil yang menjanjikan. Namun, terapi gen masih memiliki keterbatasan, terutama pada pasien dengan penyakit hati, anak-anak, dan mereka yang memiliki antibodi terhadap faktor pembekuan. Penelitian lebih lanjut masih dilakukan untuk memperluas aplikasinya (Doshi and Arruda 2018).

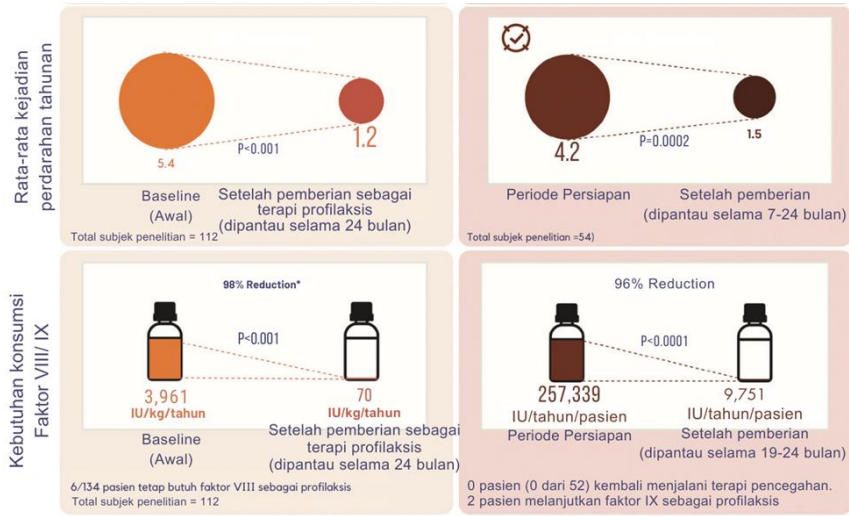
Prinsip mekanisme dari terapi gen adalah memasukkan gen pengkode protein pembekuan darah, faktor VIII/ IX kedalam sel hepatosit (sel hati) manusia (penderita hemofilia) dengan menggunakan mediator virus sebagai pembawa materi genetik yang telah dimodifikasi. Tujuannya adalah agar sel hepatosit dapat memproduksi faktor pembekuan darah VIII/ IX sendiri dengan jumlah yang adekuat (memenuhi kebutuhan individu penderita hemofilia). Jika hal tersebut bekerja, maka penderita hemofilia tidak lagi membutuhkan terapi suplementasi faktor VIII/ IX seumur hidupnya (Gambar 6). Salah satu uji klinis yang sudah dilakukan menyatakan bahwa terdapat penurunan kebutuhan produk rekombinan faktor VIII dan IX sebesar 98% dan 96%, dan penurunan kejadian beragam perdarahan (*all bleeds*) sebanyak 77 dan 64% (Gambar 7) (Coppens et al. 2024; Mahlangu et al. 2023; Ozelo et al. 2022; Pipe et al. 2023). Akan tetapi, data mengenai ketahanan produk dalam sirkulasi darah masih terus dilakukan pengujian.



Gambar 6. Mekanisme Terapi Gen untuk Penderita Hemofilia

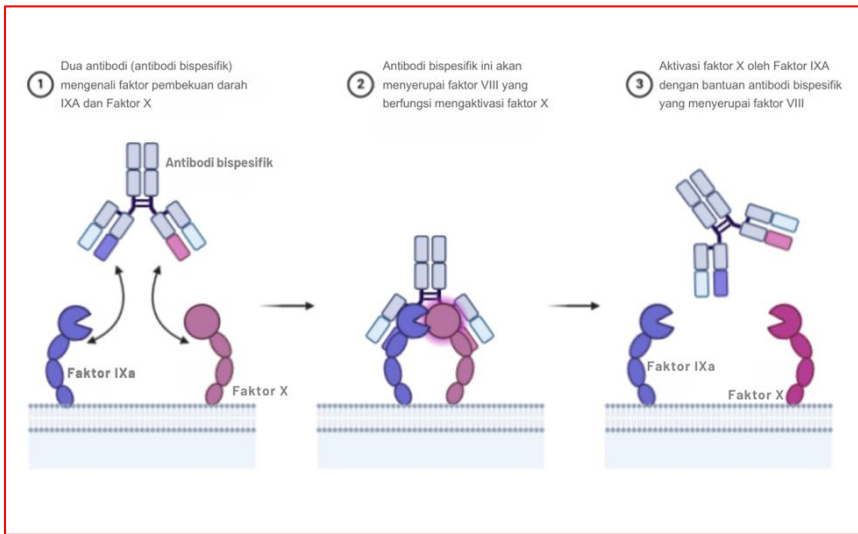
Selain terapi gen, produk terapi modern lainnya untuk penderita hemofilia adalah produk Antibodi Monoklonal. Contoh produk antibodi monoklonal untuk hemofilia adalah *emicizumab* dan *concizumab* yang telah menarik banyak perhatian dalam pengobatan hemofilia. *Emicizumab* bekerja meniru fungsi faktor VIII aktif, tetapi tidak memiliki struktur atau sifat imunologis yang sama, sehingga tidak terpengaruh oleh inhibitor. Obat ini memiliki keamanan tinggi, bisa diberikan secara injeksi subkutan (bawah kulit), memiliki waktu paruh panjang (4-5 minggu)- artinya dapat bertahan lama dalam sirkulasi darah, dan secara signifikan mengurangi angka kejadian perdarahan. Selain itu, tidak ditemukan antibodi penawar (*anti-drug antibodies*) yang dapat melawan kerja dari *emicizumab* selama uji klinis. Obat ini ditujukan sebagai profilaksis perdarahan. Namun, penelitian lebih lanjut masih diperlukan untuk memahami potensi efek sampingnya. Karena manfaatnya yang besar, *emicizumab* telah mendapat status terapi terobosan

(*breakthrough treatment*) dan berpotensi mengubah cara pengobatan hemofilia di masa depan (Balkaransingh and Young 2018).



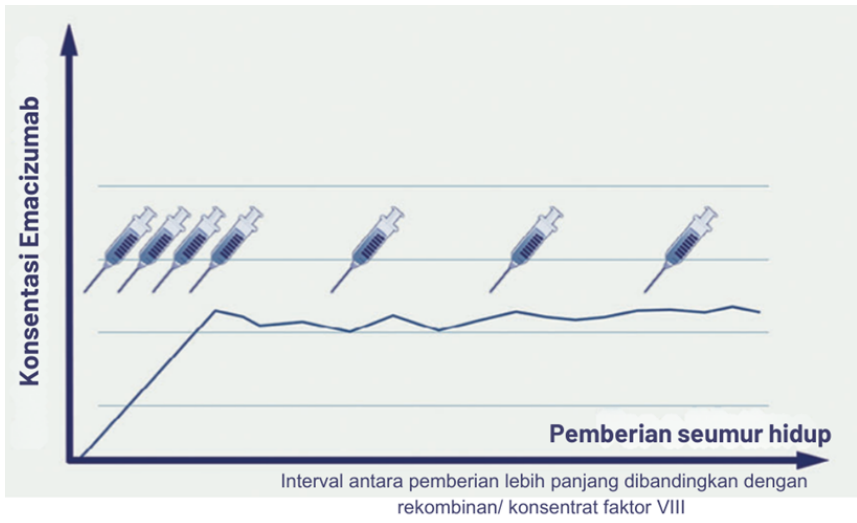
Gambar 7. Hasil Uji Klinis Terapi Gen untuk Penderita Hemofilia A (kiri) dan B (kanan)
 Sumber: diadaptasi dari (Ay et al. 2024)

Prinsip utama dari penggunaan antibodi monoklonal untuk penderita hemofilia adalah dengan menggunakan *bispesific antibody* (antibodi ganda yang spesifik) yang telah di modifikasi agar menyerupai fungsi dari faktor VIII. Kedua antibodi spesifik ini akan bekerja dengan sebagian komponennya dapat berikatan dengan faktor IXa, sedangkan komponen lainnya akan berikatan dengan faktor X (Gambar 8). Sehingga seperti fungsi dari faktor VIII secara alami, seperti yang telah dibahas pada bab sebelumnya mengenai mekanisme pembekuan darah, dia melakukan tugasnya sebagai mediator atau fasilitator proses pembekuan darah. Faktor VIII secara prinsip adalah protein yang dilepaskan oleh trombosit atau keping darah (platelet) dari lokasi cedera (Parisi and Kumar 2023) (Gambar 8).



Gambar 8. Mekanisme Kerja Emicizumab pada Hemofilia A

Hasil penelitian mengenai penggunaan emicizumab pada penderita hemofilia menunjukkan bahwa emicizumab memiliki durasi yang lebih lama dalam sirkulasi darah sehingga interval pemberian jauh lebih sedikit dan kadar obat terjaga stabil dalam tubuh (Pipe 2012)(Gambar. 9). Emacizumab juga dikatakan sebagai terapi yang efektif untuk profilaksis atau pencegahan perdarahan pada penderita hemofilia A dibandingkan sebagai terapi kuratif, hal ini juga berkaitan dengan kadar dalam sirkulasi seperti yang sudah dijelaskan.



Gambar 9. Kadar Emacizumab dalam Tubuh
 Sumber: diadaptasi dari (Ay et al. 2024).

OBAT YANG MENINGKATKAN RISIKO PERDARAHAN PADA PENDERITA HEMOFILIA

Dalam keseharian selama hidupnya, penderita hemofilia akan rutin mendapatkan suntik faktor pembekuan darah seperti faktor VIII (hemofilia A) dan faktor IX (hemofilia B). Akan tetapi pada kondisi tertentu, penderita hemofilia juga seperti manusia lainnya yang juga dapat mengalami penyakit atau gangguan kesehatan lainnya seperti infeksi, nyeri, autoimun, gangguan pada jantung atau-pun gangguan pada sistem metabolik tubuh lainnya, bahkan tidak jarang juga penderita hemofilia mengalami gangguan secara psikis ringan sampai dengan berat. Namun, beberapa obat yang biasa digunakan untuk menangani gangguan kesehatan tersebut ternyata jua dapat mempengaruhi sistem sirkulasi darah, termasuk proses pembekuan darah. Maka dari itu, diperlukan perhatian khusus dalam penggunaan obat-obatan untuk penderita hemofilia. Beberapa kategori obat yang dapat mempengaruhi sistem pembekuan darah dan harus menjadi perhatian jika akan dikonsumsi oleh penderita hemofilia akan dibahas pada bab ini.

A. Golongan Obat Anti-Inflamasi Non-Steroid (OAINS)

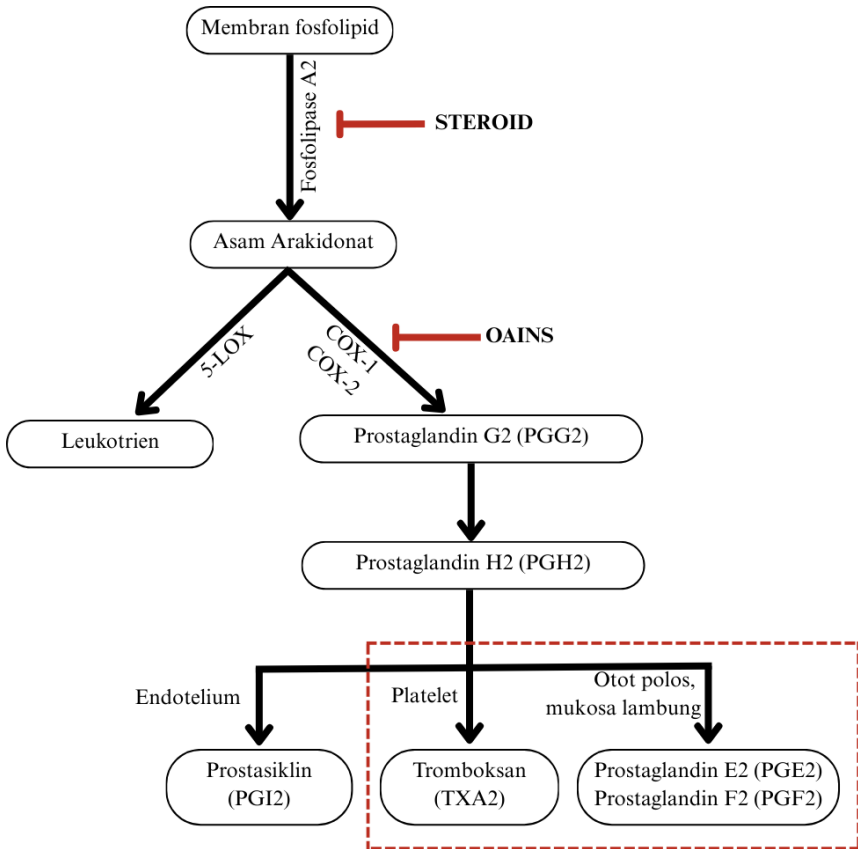
Obat Anti-Inflamasi Non-Steroid (OAINS) adalah obat anti peradangan (inflamasi), yang juga memiliki efek sebagai anti nyeri, ataupun sebagai penurun demam yang bersifat non-steroid. Kebanyakan pada golongan OAINS adalah obat yang dapat ditebus tanpa resep dokter atau obat bebas dan bebas terbatas. Inflamasi itu sendiri terdiri dari beberapa manifestasi klinis seperti nyeri, bengkak, ruam, produksi mukus berlebih, dan lain sebagainya.

OAINS paling sering digunakan oleh masyarakat sebagai obat pereda nyeri dan bengkak pada gigi (diklofenak), pereda demam (ibuprofen), pereda nyeri (asam mefenamat), nyeri otot atau nyeri karena menstruasi (metampiron), maupun sebagai antiplatelet untuk pasein dengan gangguan jantung dan pembuluh darah yaitu aspirin. Khusus bagi penderita hemofilia,

nyeri yang seringkali dikeluhkan adalah berkaitan dengan nyeri pada titik perdarahan di persendian, karena perdarahan dapat menekan saraf disekitarnya. Maka penggunaan anti-nyeri sangat dibutuhkan oleh penderita hemofilia. Selain itu, Pada beberapa kondisi penyakit khusus yang kronis (jangka panjang) seperti autoimun Rheumatoid Arthritis (RA), maupun penyakit Osteoarthritis (OA), memerlukan terapi OAINS dalam jangka panjang. Namun, penggunaannya pada pasien hemofilia harus dihindari atau sangat dibatasi karena dapat meningkatkan risiko perdarahan. NSAID, terutama aspirin dan ibuprofen, bekerja dengan menghambat enzim siklooksigenase (COX-1 dan COX-2), yang berperan dalam produksi tromboksan A₂—zat yang membantu agregasi trombosit dalam proses pembekuan darah (Gambar 10). Pada pasien hemofilia yang sudah memiliki gangguan pembekuan darah akibat defisiensi faktor VIII atau IX, penggunaan NSAID dapat semakin memperburuk kondisi dengan menghambat fungsi trombosit, sehingga memperpanjang waktu perdarahan. Oleh karena itu, alternatif yang lebih aman seperti paracetamol sering direkomendasikan untuk mengatasi nyeri maupun demam pada pasien hemofilia, karena tidak memengaruhi sistem pembekuan darah.

Penderita Hemofilia sebaiknya selalu berkonsultasi kepada apoteker ketika ingin mengonsumsi obat-obatan terutama obat bebas/ bebas terbatas yang tidak membutuhkan resep dokter. Sedangkan untuk kebutuhan anti-inflamasi terutama untuk penggunaan jangka panjang pada penderita hemofilia, sebaiknya harus berkonsultasi dengan dokter sebelum menggunakan obat. Meskipun tidak direkomendasikan untuk dikonsumsi oleh penderita hemofilia, beberapa penelitian terkait efek perdarahan dari OAINS pada penderita hemofilia memperlihatkan hasil yang beragam. Suatu artikel review sistematis menyatakan bahwa tidak terdapat bukti efek yang negatif dari penggunaan OAINS pada penderita hemofilia, namun penelitian tersebut menyatakan keterbatasannya yaitu banyaknya bias dalam penelitian. Maka dari itu, penggunaan OAINS tetap tidak direkomendasikan bagi penderita hemofilia.

Dalam artikel penanganan nyeri pada penderita hemofilia, dikatakan dalam kondisi tertentu apabila penderita hemofilia memang harus menggunakan obat OAINS, maka dalam proses pemilihan obat, penting untuk mengevaluasi rasio risiko-manfaat. Terapi nyeri tidak hanya berfokus pada intensitas nyeri tetapi juga pada mekanisme yang mendasarinya (Stromer et al. 2021).



Gambar 10. Mekanisme Kerja OAINS dan Steroid

Nyeri nosiseptif terjadi akibat rangsangan pada reseptor nyeri di perifer dan transmisi sinyal nyeri melalui serabut saraf. Nyeri pada otot, ligamen, atau sendi termasuk dalam kategori ini. Nyeri somatik biasanya terlokalisasi dan dapat diobati dengan NSAID selektif (coxib), metamizole, atau paracetamol. Opioid juga bisa digunakan jika diperlukan. Sementara itu, nyeri visceral lebih responsif terhadap dipiron, opioid, dan co-analgesik. Sedangkan nyeri neuropatik disebabkan oleh gangguan atau iritasi pada sistem saraf pusat atau perifer, misalnya akibat kompresi atau infiltrasi struktur saraf. Pengobatan nyeri jenis ini melibatkan antikonvulsan, antidepresan, opioid, serta terapi topikal seperti lidokain dan kapsaisin. Untuk mengurangi efek samping terhadap resiko perdarahan, obat pereda nyeri harus digunakan dalam dosis serendah mungkin dan dalam durasi yang

cukup untuk mengontrol nyeri serta mencegah kronifikasi (Bates et al. 2019; Merskey 1986). Pengawasan terapi secara rutin diperlukan untuk menghindari penggunaan obat bebas yang tidak terkontrol oleh pasien.

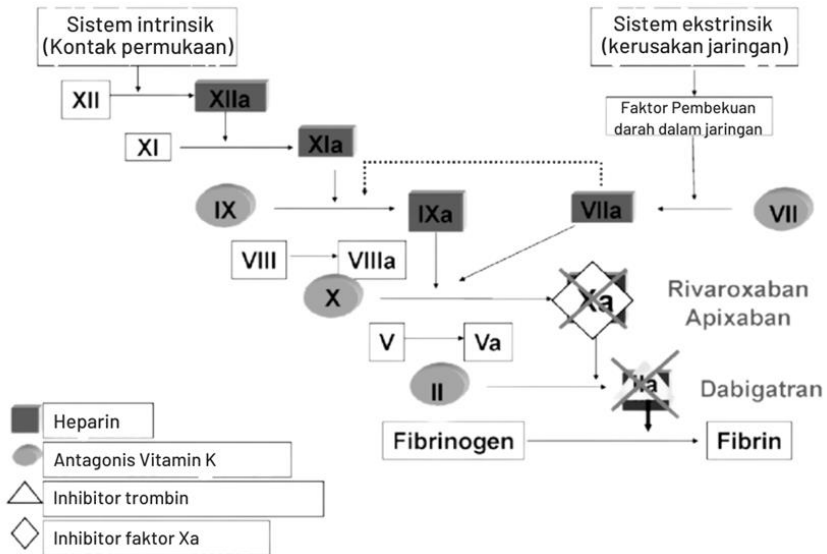
B. Golongan Obat Anti-Inflamasi Steroid

Seperti golongan OAINS, golongan obat anti-inflamasi steroid juga digunakan sebagai anti peradangan. Obat-obatan steroid seperti dexamethasone, metil prednisolone, maupun triamsinolon seringkali digunakan oleh Masyarakat untuk menangani keluhan bengkak pada gusi, radang tenggorokan, maupun peradangan ditempat lainnya tanpa berkonsultasi dengan dokter. Meskipun begitu, obat golongan steroid dalam bentuk sediaan peroral (obat minum) adalah obat golongan keras yang penggunaannya harus lah disertai dengan instruksi melalui resep dokter, terlebih untuk penderita hemofilia.

Dalam gambar 10, terlihat bahwa mekanisme kerja obat golongan steroid adalah menghambat enzim fosfolipase A2 sehingga menekan produksi asam arakidonat, asam arakidonat yang tidak terbentuk akan juga berdampak pada produksi leukotrien dan prostaglandin. Dari mekanisme tersebut diketahui bahwa memang steroid bekerja dengan memblokir jalur mediator inflamasi dari puncaknya. Meskipun begitu, efek resiko perdarahan pada pasien hemofili dari penggunaan steroid, khususnya glukokortikoid oral tidak terlalu banyak dilaporkan. Penggunaan steroid sebagai antiinflamasi seringkali digunakan untuk pasien hemofilia dalam infeksi-infeksi seperti COVID 19 misalnya karena telah terbukti dapat menurunkan angka mortalitas (kematian) penderita COVID 19 disertai hemofilia (Wilson, Ko, and Kashyap 2024). Namun, penggunaannya harus dipantau sangat ketat, terutama pemantauan efek perdarahan internal. Penggunaan dalam dosis besar dan jangka panjang juga tidak direkomendasikan. Pemberian dosis suplementasi faktor VIII maupun IX harus di sesuaikan ketika penderita dalam masa terapi menggunakan steroid pada penyakit-penyakit tertentu seperti infeksi.

C. Golongan Obat Anti-Koagulan, Anti-Platelet, Dan Fibrinolitik

Pengelolaan hemofilia menjadi lebih kompleks ketika pasien memerlukan terapi antikoagulan, antiplatelet, trombolitik, atau fibrinolitik, yang sering digunakan dalam kondisi gangguan pada jantung dan pembuluh darah/ kardiovaskular dan cerebrovascular, seperti penyakit infark miokardium, angina, stroke, dan lain sebagainya. Penggunaan antikoagulan dan antiplatelet pada pasien hemofilia dapat meningkatkan risiko perdarahan secara signifikan. Mekanisme kerja secara umum dari obat antikoagulan adalah bekerja dengan menghambat faktor pembekuan darah; seperti heparin dan apixaban sebagai contoh, dengan menghambat trombin secara langsung, atau sebagai antagonis dari vitamin K (Gambar 11).

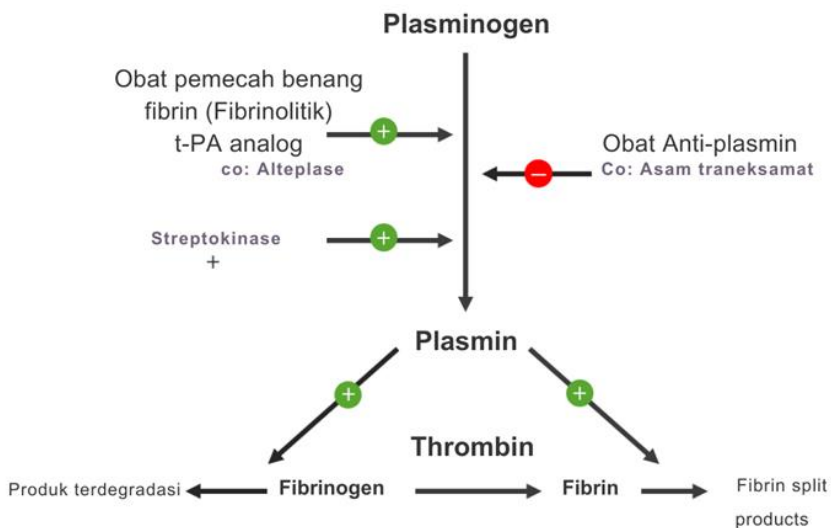


Gambar 11. Mekanisme Obat Antikoagulan

Studi pada *Acquired* hemofilia A yang diperoleh menunjukkan bahwa pasien yang menggunakan obat ini mengalami peningkatan angka perdarahan intramuskular dan lebih sering membutuhkan transfusi darah dibandingkan pasien yang tidak menggunakan terapi tersebut (Frazier et al. 2023). Selain itu, pasien hemofilia dengan penyakit kardiovaskular yang menerima terapi antitrombotik atau fibrinolitik juga menunjukkan tingkat perdarahan yang lebih tinggi, tergantung pada tingkat keparahan hemofilia

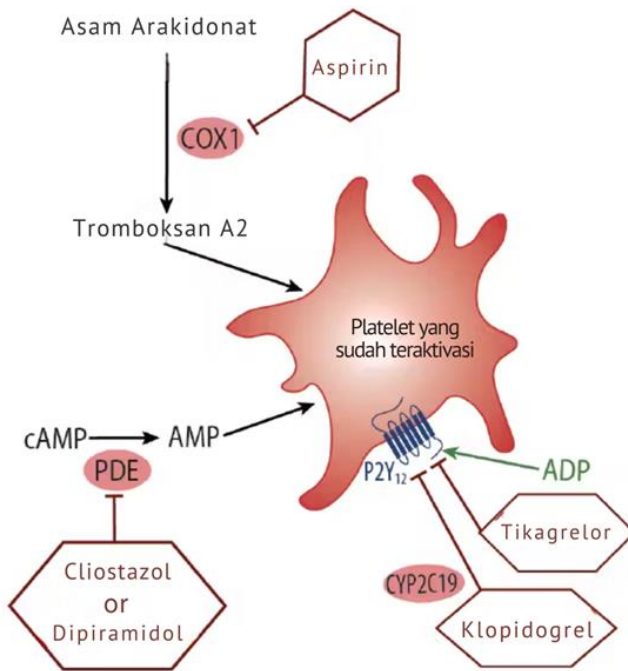
serta jenis terapi antitrombotik yang digunakan (Guillet et al. 2021). Mekanisme fibrinolitik secara singkat dan mudah dapat dijelaskan sebagai berikut;

Di dalam darah, terdapat suatu zat bernama plasminogen yang bisa berubah menjadi plasmin. Plasmin ini berfungsi untuk menghancurkan fibrin, yaitu komponen utama dari benang-benang untuk membekukan darah, sehingga plasmin berfungsi untuk membantu menghilangkan bekuan yang tidak lagi diperlukan oleh tubuh. Beberapa obat seperti t-PA analog (misalnya *alteplase*) dan *streptokinase* dapat mempercepat perubahan plasminogen menjadi plasmin, yang membuat bekuan darah lebih cepat larut. Obat-obat ini biasanya digunakan dalam keadaan darurat, seperti serangan jantung atau stroke akibat penyumbatan pembuluh darah. Sebaliknya, ada juga obat yang bekerja dengan cara mencegah pembentukan plasmin, seperti asam aminokaproat dan asam traneksamat. Obat ini berguna untuk menghentikan perdarahan yang berlebihan, misalnya pada pasien dengan gangguan pembekuan darah atau setelah operasi besar. Jadi, mekanisme ini adalah keseimbangan antara pembentukan bekuan darah untuk menghentikan perdarahan dan penghancuran bekuan darah yang tidak lagi diperlukan, yang dapat diatur dengan obat-obatan sesuai kebutuhan medis (Gambar 12).



Gambar 12. Mekanisme Kerja obat Fibrinolitik

Sedangkan golongan obat anti-platelet bekerja dengan menghambat aktivasi platelet (sel darah yang membantu pembekuan darah). Seperti obat Aspirin (golongan OAINS) bekerja dengan cara menghambat enzim COX-1, yang berperan dalam pembentukan Tromboksan A2. Tromboksan A2 ini adalah zat yang membuat platelet lebih aktif dan saling menempel. Jika tromboksan A2 berkurang, maka risiko pembentukan bekuan darah juga berkurang. Klopidogrel dan Tikagrelor menghambat reseptor P2Y12, yang merupakan tempat kerja ADP (zat lain yang membantu aktivasi platelet). Jika P2Y12 dihambat, platelet menjadi kurang aktif, sehingga mengurangi risiko penyumbatan pembuluh darah. Cilostazol dan Dipiridamol bekerja dengan cara menghambat enzim PDE, yang bertugas mengubah cAMP menjadi AMP. Jika enzim ini dihambat, kadar cAMP tetap tinggi, sehingga platelet lebih sulit untuk menggumpal (Gambar 13).



Gambar 2. Mekanisme Kerja obat Antiplatelet

Dampak klinis dari penggunaan antikoagulan atau antiplatelet pada pasien hemofilia dapat mencakup komplikasi yang lebih buruk, seperti masa rawat inap yang lebih lama dan peningkatan kebutuhan intervensi medis. Oleh karena itu, penting untuk menyeimbangkan pencegahan kejadian trombotik dengan pengelolaan risiko perdarahan melalui pemantauan ketat dan rencana perawatan yang disesuaikan dengan kondisi masing-masing pasien. Sementara itu, agen fibrinolitik seperti codiase menunjukkan potensi dalam mengurangi trombosis karena memiliki aktivitas antikoagulan dan antiplatelet. Obat ini bekerja dengan menghidrolisis bekuan fibrin dan memperpanjang waktu pembekuan, sehingga dapat menjadi pilihan terapi bagi pasien hemofilia yang mengalami kondisi trombotik (Badulescu et al. 2024). Namun, penggunaan fibrinolitik tetap menantang karena pasien hemofilia secara alami memiliki kecenderungan perdarahan yang tinggi (Choi et al. 2013). Regulasi alami faktor antikoagulan dan fibrinolitik dalam tubuh juga dapat memengaruhi tingkat keparahan hemofilia, sehingga pendekatan terapi yang lebih personal sangat diperlukan (Shetty et al. 2007).

Beberapa strategi terapi inovatif tengah dikembangkan dengan menargetkan jalur antikoagulan alami, seperti protease nexin-1, untuk meningkatkan hemostasis tanpa sepenuhnya bergantung pada terapi pengganti faktor pembekuan. Pendekatan ini bertujuan untuk meningkatkan produksi trombin dan memperkuat stabilitas bekuan darah, sehingga dapat menjadi solusi potensial dalam pengelolaan hemofilia (Aymonnier et al. 2019; Nagao et al. 2024; Schutgens et al. 2023).

Pedoman klinis saat ini menekankan perlunya pendekatan multidisipliner dalam mengelola pasien hemofilia yang memerlukan terapi antitrombotik. Pemantauan kadar faktor pembekuan yang ketat serta rencana perawatan yang disesuaikan dengan kondisi individu menjadi langkah penting untuk menyeimbangkan risiko trombosis dan perdarahan. Dengan semakin berkembangnya strategi terapeutik baru, terdapat harapan untuk pengelolaan hemofilia yang lebih efektif. Namun, penelitian lebih lanjut tetap diperlukan untuk mengoptimalkan protokol pengobatan dan meningkatkan hasil klinis bagi pasien hemofilia yang juga mengalami penyakit kardiovaskular.

D. Golongan Obat Anti-Depresan

Anti-depresan adalah obat golongan psikotik yang digunakan dalam terapi gangguan kejiwaan seperti gangguan kecemasan, bipolar, bahkan skizofrenia. Terdapat beberapa jenis dari anti-depresan, diantaranya ada yang memiliki resiko pada perdarahan dan menjadi wajib untuk diperhatikan jika digunakan pada penderita hemofilia. Golongan anti-depresan *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors* (SSRIs), seperti setralin atau fluoksetin, telah dikaitkan dengan peningkatan risiko perdarahan (Coppola et al. 2015). Hal ini menjadi perhatian serius bagi individu dengan hemofilia. Memahami dampak penggunaan antidepresan pada populasi ini sangat penting untuk mengelola pengobatan mereka secara efektif (Laporte et al. 2017).

SSRIs secara konsisten dikaitkan dengan peningkatan risiko perdarahan. Sebuah meta-analisis dari studi observasional menemukan bahwa penggunaan SSRI berhubungan dengan peningkatan risiko perdarahan sebesar 36% hingga 64%, dengan peningkatan resiko sebesar 1,41 kali lipat dan juga 1,36 kali lipat pada dua studi yang berbeda (Nochaiwong et al. 2022). Risiko ini disebabkan oleh dampak obat SSRI terhadap fungsi platelet, karena serotonin berperan penting dalam proses agregasi platelet/ penggumpalan platelet. Konsumsi SSRI dapat menurunkan tingkat agregasi platelet tersebut sehingga resiko perdarahan meningkat.

Risiko perdarahan semakin meningkat jika SSRIs digunakan bersamaan dengan terapi kardiovaskular atau serebrovaskular (jantung, pembuluh darah, dan saraf) seperti antikoagulan atau obat antiplatelet, seperti yang telah dipaparkan pada sub-bab sebelumnya. Sebuah tinjauan sistematis dan meta-analisis melaporkan bahwa pengguna SSRI yang juga mengonsumsi antikoagulan memiliki risiko perdarahan besar yang lebih tinggi sebesar 1,39 kali lipat, sedangkan mereka yang menggunakan terapi antiplatelet juga menunjukkan peningkatan risiko perdarahan sebesar 1,45 kali lipat. Hal ini menunjukkan bahwa perlu kehati-hatian dalam meresepkan SSRIs kepada pasien yang sudah memiliki risiko perdarahan (Nochaiwong et al. 2022).

Dari penjelasan pada paragraf sebelumnya, penggunaan terapi anti-depresan untuk penderita hemofilia memerlukan pemantauan yang sangat ketat dan pengelolaan terapi secara hati-hati. Hal ini ditujukan untuk meminimalkan kemungkinan komplikasi perdarahan. Gangguan kejiwaan, terutama depresi dan gangguan kecemasan; umum sekali terjadi pada

penderita hemofilia, sehingga penggunaan antidepresan tetap diperlukan dalam beberapa kasus. Sebuah studi di Wilayah Umbria menunjukkan bahwa sekitar 20% individu dengan hemofilia diberi resep antidepresan (Marano et al. 2024). Berdasarkan fakta ini, maka pertimbangan untuk melakukan tindakan pencegahan, yaitu memberikan dukungan secara psikis terhadap penderita hemofilia agar tidak perlu mengalami gangguan kesehatan mental sangat diperlukan. Tindakan pencegahan menjadi prioritas dibandingkan tindakan pengobatan dengan resiko perdarahan akibat penggunaan obat-obatan SSRI sebagai anti-depresan. Namun apabila memang sudah dibutuhkan terapi anti-depresan, pasien dan keluarga penderita hemofilia, disarankan untuk memahami tanda-tanda perdarahan dan memantau tanda-tanda perdarahan ketika SSRIs mulai dikonsumsi. Alternatif lainnya adalah menggunakan anti-depresan selain golongan SSRIs, seperti antidepresan non-SSRI, seperti; *Selective-Norepinephrine Reuptake Inhibitor (SNRI)*; seperti duloksetin, antidepresan trisiklik (*TCA*); seperti amitriptilin, dan juga *Monoamine Oxidase Inhibitor (MAOI)*; seperti fenelzin mungkin dapat dipertimbangkan untuk mengurangi risiko perdarahan, tentunya dengan pertimbangan sesuai dengan diagnosa dan kondisi klinis penderita. Akan tetapi seluruh pertimbangan harus dengan konsultasi yang komprehensif bersama dengan dokter spesialis kejiwaan dan juga bersama dokter spesialis hemato-onkologi. Selain itu, pedoman untuk mengelola komplikasi perdarahan pada pasien yang menggunakan SSRIs perlu dikembangkan guna memastikan praktik pengobatan yang aman.

Informasi yang dimiliki sampai saat ini dapat dikatakan tidak terlalu banyak, maka diperlukan lebih banyak penelitian untuk mengeksplorasi keamanan dan efektivitas penggunaan antidepresan pada individu dengan hemofilia. Studi yang lebih besar dan dirancang dengan baik dapat memberikan panduan yang lebih pasti dalam menangani pasien ini, dengan menyeimbangkan kebutuhan akan pengobatan kesehatan mental dan risiko perdarahan.

E. Golongan Obat Antimikroba

Antimikroba adalah obat yang digunakan untuk membunuh atau menghambat pertumbuhan mikroorganisme secara luas. Antimikroba dibagi menjadi beberapa jenis sesuai spesifikasinya seperti antibiotik digunakan untuk membunuh bakteri, antifungal untuk membunuh jamur, antiparasit untuk membunuh parasit seperti amuba, dan termasuk antivirus sebagai agen

pembunuh atau penghambat replikasi virus. Penggunaan antimikroba wajib disertai dengan instruksi dan pemantauan dokter. Selain dari resiko resistensi antimikroba yang sedang menjadi isu dewasa ini, resiko efek samping dari antimikroba sangat beragam. Untuk penderita hemofilia, penggunaan antimikroba juga menjadi tantangan tersendiri, karena beberapa jenis antimikroba juga memiliki efek samping resiko perdarahan. Seperti pada kelompok azole dari antifungal (jamur), atau antibiotik golongan makrolida, kuinolon, penisilin dan turunan termasuk amoksilin, sefalosporin, doksisisiklin, dan juga neomisin diketahui dapat meningkatkan resiko perdarahan terlebih apabila di gunakan bersamaan dengan antikoagulan seperti wardarin atau coumarin.

Pada penderita hemofili usia lansia, atau kita sebut sebagai populasi geriatri, penggunaan obat rutin jangka panjang sebagai terapi kardiovaskular; seperti penggunaan antikoagulan warfarin untuk perawatan post- serangan jantung atau angina, maupun post-kejadian penyakit pada serebrovaskular, seperti post-stroke, atau pemberian antikoagulan setelah tindakan pemasangan ring; penggunaan antijamur/ antifungi dapat meningkatkan resiko perdarahan (Baillargeon et al. 2012). Sedangkan amoksilin, maupun amoksilin klavulanat, doksisisiklin termasuk dalam antibiotik utama yang memiliki resiko perdarahan mayor apabila digunakan bersama antikoagulan coumarin (PENNING-VAN BEEST, KOERSELMAN, and HERINGS 2008). Antijamur golongan azole, seperti fluconazole, itraconazole, dan voriconazole, dapat menghambat aktivitas enzim CYP, terutama CYP2C9, yang berperan dalam metabolisme warfarin (antikoagulan antagonis vitamin K) di hati. Hambatan ini menyebabkan peningkatan kadar warfarin dalam darah, sehingga meningkatkan efek antikoagulan dan risiko perdarahan. Pasien yang menggunakan warfarin atau antikoagulan lain seperti apiksaban, rivaroksaban, atau dabigatran, dengan INR tinggi memiliki risiko perdarahan lebih besar setelah diberikan antijamur azole, sehingga memerlukan pemantauan ketat (Holt et al. 2022).

Penggunaan antibiotik tunggal tanpa bersama dengan antikoagulan juga dapat meningkatkan resiko perdarahan, contoh pada penggunaan antibiotik golongan beta-laktam seperti penisilin dan/ sefalosporin. Kedua golongan ini, khususnya kelas baru seperti cefoperazone, (kelas tiga dari sefalosporin), sefotetan (generasi dua sefalosporin) dapat mengganggu mekanisme hemostasis normal (mekanisme penghentian perdarahan).

Kondisi ini terjadi akibat terjadinya hipoprotrombinemia (menurunnya kadar prothrombin, kekurangan protrombin) sebagai efek samping dari penggunaan sefalosporin. Gangguan fungsi trombosit ini terjadi akibat adanya perubahan pada reseptor (titik kerja) trombosit karena golongan antibiotik beta-laktam. Dampaknya, beta-laktam menyebabkan waktu perdarahan menjadi lebih lama (lebih dari 20 menit). Kejadian hipoprotrombinemia ini bervariasi, berkisar antara 4% hingga 68%, dengan risiko tertinggi pada pasien yang dikatakan cukup rentan seperti penderita kanker, infeksi intra-abdominal, atau gagal ginjal. Maka pada penderita hemofilia yang memiliki penyakit penyerta seperti yang telah disebutkan, penggunaan beta-laktam sebagai antibiotik menjadi tidak direkomendasikan (SATTLER, WEITEKAMP, and BALLARD 1986). Beberapa sefalosporin, seperti yang telah disebutkan pada paragraf sebelumnya, yang mengandung NMTT (N-methylthiotetrazole); yaitu sefoperazone, sefotetan, dapat menghambat aktivitas enzim vitamin K epoxide reductase di hati. Enzim ini sangat penting untuk regenerasi vitamin K, yang berperan dalam proses pembekuan darah. Akibatnya, terjadi defisiensi faktor pembekuan darah yang bergantung pada vitamin K, yang dapat menyebabkan hipoprotrombinemia serta memperpanjang waktu protrombin (PT) dan waktu tromboplastin parsial teraktivasi (aPTT), meningkatkan risiko perdarahan. Selain itu, beberapa sefalosporin seperti cefazolin tidak mengandung gugus MTT, tetapi memiliki struktur kimia yang mirip, yaitu 2-methyl-1,3,4-thiadiazole-5-thiol (MTD), yang juga dapat menyebabkan gangguan pembekuan darah (koagulopati). Kelas

Jika terjadi perdarahan serius akibat hipoprotrombinemia yang disebabkan oleh penggunaan antibiotik golongan beta-laktam seperti golongan sefalosporin, pengobatan yang dianjurkan adalah dengan pemberian plasma beku segar. Namun untuk penderita hemofilia, pemberian rekombinan faktor VIII atau IX dengan dosis tinggi sebagai kuratif dan preventif perdarahan yang lebih besar perlu dilakukan. Akan tetapi, jika terjadi perdarahan berbahaya akibat gangguan agregasi trombosit (penggumpalan platelet) sebagai efek dari penggunaan antibiotik tersebut maka pengobatan yang diperlukan adalah pemberian konsentrat trombosit.

Penggunaan antibiotik yang cenderung lebih aman untuk penderita hemofilia berdasarkan penelitian-penelitian yang telah dilakukan adalah untuk golongan antibiotik aminoglikosida seperti gentamisin salah satunya. Gentamisin diketahui memiliki toksisitas perdarahan yang sedikit dan dapat

digunakan oleh penderita hemofilia berat. Studi klinis pemantauan yang dilakukan pada penderita hemofilia yang menggunakan gentamisin didapatkan bahwa gentamisin dapat meningkatkan kadar faktor VIII dan IX, meskipun sedikit (2 dari 5 penderita hemofilia berat). Namun penelitian ini masih bersifat pilot study atau penelitian pendahuluan (James et al. 2005). Aminoglikosida juga merupakan antibiotik dengan indeks terapi sempit yang berarti memiliki resiko toksik lebih tinggi, penggunaannya wajib dipantau oleh dokter dan apoteker karena efek toksik mayor nya terhadap ginjal (nefrotoksik).

F. Golongan Obat Herbal Dan Suplemen Herbal

Obat herbal, maupun suplemen dan vitamin merupakan sebuah kebutuhan umum Masyarakat yang dikonsumsi dengan tujuan beragam, mulai dari meningkatkan sistem imun/ pertahanan tubuh, meningkatkan daya ingat, meningkatkan kecerdasan, mempercepat penyembuhan penyakit, dan lain sebagainya. Post-pandemi COVID19 telah merubah paradigma penggunaan suplemen atau vitamin. Konsumsi suplemen atau vitamin meningkat pesat di Masyarakat. Bagi penderita hemofilia, suplemen dan vitamin juga menjadi kebutuhan untuk menjaga kondisi tubuh, karena secara umum penderita hemofilia memiliki keterbatasan untuk mengonsumsi obat-obatan berkaitan dengan resiko efek samping perdarahan seperti yang telah dibahas pada sub-bab sebelumnya. Penderita hemofilia memang diutamakan untuk mencegah penyakit dibandingkan mengobati. Namun, harus menjadi perhatian bahwa tidak semua obat herbal dalam bentuk suplemen dapat dikonsumsi oleh penderita hemofilia. Hasil dari penelitian, beberapa dari suplemen juga memiliki efek samping perdarahan, seperti beberapa suplemen herbal dibawah ini yang memiliki efek anti-platelet yaitu;

1. *Aloe Vera* atau Lidah Buaya

Lidah buaya sudah digunakan sejak dahulu kala, digunakan sebagai obat herbal dan juga suplemen dengan indikasi diantaranya mengobati konstipasi atau sembelit, dan gangguan pencernaan lainnya, obesitas, sebagai anti-inflamasi, anti-diabetes, anti-infeksi, sampai dengan memiliki sifat sitotoksik atau dapat digunakan sebagai terapi penunjang pada penderita kanker (Abebe 2002a; Fleming 1998). Sebagai suplemen, lidah buaya tersedia dalam berbagai bentuk sediaan, seperti kapsul lunak (gel) dan kapsul keras. Akan tetapi, lidah buaya ternyata ditemukan juga memiliki aktivitas anti-platelet, yang berkaitan dengan adanya komponen

salisilat. Terdapat kasus yang dilaporkan mengenai kejadian perdarahan berat setelah tindakan rawatan gigi dengan konsumsi suplemen lidah buaya. Maka dari itu, penggunaan lidah buaya tidak direkomendasikan untuk penderita hemofilia, dan juga secara umum untuk Masyarakat direkomendasikan untuk tidak mengonsumsi lidah buaya minimal 2 minggu sebelum tindakan(Abebe 2002b; Lee et al. 2004).

2. Cranberry

Cranberry (*Vaccinium macrocarpon*), atau di bahasa Indonesia adalah beri merah, adalah suplemen yang sering di klaim dapat membantu meringankan keluhan pada infeksi saluran kemih, diabetes, nyeri dan tidak nyaman perut, kolesterol, dan beberapa efek lainnya. Cranberry suplemen tersedia dalam berbagai berbentuk sediaan ekstrak cair, tablet, maupun kapsul. Cranberry juga diketahui memiliki komponen senyawa asam salisilat sebagai sumber dari aspirin. Oleh karena itu, efek klinis dari adanya asam salisilat pada cranberry adalah hambatan pada agregasi (penggumpalan) platelet(Ge, Zhang, and Zuo 2014). Penelitian juga membuktikan bahwa adanya interaksi antara suplemen dengan warfarin yang menghasilkan INR dan resiko perdarahan.

3. Bawang Putih

Bawang putih (*Allium sativum*) masuk dalam 10 besar suplemen yang paling besar dikonsumsi oleh masyarakat. Bawang putih diketahui dan biasa dikonsumsi dengan tujuan menjaga kesehatan jantung dan pembuluh darah, menurunkan dan menstabilkan tekanan darah, menjaga kadar lemak dan kolesterol, dan juga menjaga berat badan(Yang et al. 2018). Suplemen dengan kandungan bawang putih tersedia dalam bentuk tablet maupun kapsul isi minyak dari bawang putih. Kandungan terbesar dari bawang putih adalah alliin yang memiliki efek menghambat mediator kimiawi, seperti *Platelet Activating Factor (PAF)* dan juga tromboksan. Kedua mediator tersebut berperan dalam proses penggumpalan darah. Mekanisme dari efek tersebut diduga melibatkan inhibisi atau blokade COX dan reseptor fibrinogen pada membran trombosit oleh beberapa senyawa dalam bawang putih. Secara keseluruhan, efek ini dikaitkan dengan penghambatan agregasi trombosit dan peningkatan risiko perdarahan akibat berbagai sediaan bawang putih. maka ketika di hambat, yang terjadi adalah peningkatan resiko perdarahan (Abebe 2002b; Bordia 1978).

4. Jahe

Penggunaan Jahe (*Zingiber officinale*) sebagai suplemen atau obat herbal dalam meredakan atau mencegah mual dan muntah, gangguan jantung dan pembuluh darah, infeksi saluran pernafasan seperti bronkitis, hiperlipidemia atau kelebihan kolesterol darah, diabetes, maupun artritis atau radang sendi yang merupakan salah satu penyakit autoimun, banyak sekali telah di konsumsi oleh masyarakat. Tersedia dalam bentuk ekstrak cair atau minyak, tablet, kapsul, maupun teh. Komponen jahe seperti *zingiberene*, *bisabolene*, *shogaol*, dan *gingerols* memiliki efek inhibisi dari sintesis thromboxane A2 (TXA2). Hal ini linear dengan dosis tinggi dari suplemen jahe berefek pada penghambatan agregasi platelet pada pasien coroner (Bordia 1978). Namun penelitian terkait penggunaan bersamaan antara jahe dengan antiplatelet/ antikoagulan tidak membuktikan adanya efek perdarahan (Ge et al. 2014).

5. Ginkgo

Ginkgo (*Ginkgo biloba L.*) suplemen yang digunakan untuk menjaga kondisi kesehatan saraf dan otak seperti gangguan ingatan (demensia), vertigo, tinnitus (bindeng), maupun gangguan seperti iskemia stroke. Suplemen ginkgo tersedia dalam sediaan bentuk kapsul dan tablet. Komponen bioaktif yang terkandung pada ginkgo adalah flavonoid glikosidase, kaemferol dan kuersetin, seskuiterpen, dan diterpene (Heck, DeWitt, and Lukes 2000; Vaes and Chyka 2000). Penelitian membuktikan bahwa efek dari ginkgo salah satunya adalah menghambat agregasi platelet dengan mekanisme penghambatan PAF seperti pada bawang putih. Penggunaan bersama dengan NSAID membuat resiko efek perdarahan semakin tinggi. Terdapat kasus dimana pasien pengguna NSAID beserta dengan suplemen ginkgo mengalami perdarahan spontan pada matanya (Chung et al. 1987; Rosenblatt and Mindel 1997).

Selain obat herbal atau suplemen herbal yang memiliki sifat anti-platelet, terdapat herbal dengan efek anti-koagulan yang mengandung kumarin dalam kandungannya. Koumarin/ kumarin adalah senyawa yang digunakan sebagai zat aktif dari antikoagulan; yaitu warfarin. Senyawa ini bekerja dengan menghambat aktivitas dari vitamin K, dan mengganggu sintesis faktor pembekuan dan pembentukan gumpalan (*clot*). Dibawah ini adalah beberapa suplemen yang bersifat sebagai antikoagulan:

a. Chamomile

Kamomil (*Matricaria recutita*, *Chamaemelum nobile*) atau dalam bahasa Indonesia adalah teh kamomil, seringkali digunakan sebagai obat herbal untuk antispasmodik dan antinyeri (untuk gangguan kontraksi dan nyeri akibat menstruasi atau gangguan saluran pencernaan). Kamomil tersedia dalam bentuk kapsul, ekstrak cair, dan juga seduhan teh. Kamomil mengandung beberapa senyawa diantaranya adalah flavonoid, kumarin, glikosida, dan lain sebagainya. Karena mengandung kumarin, maka kamomil juga memiliki efek anti-koagulan. Penggunaan herbal ini bersamaan dengan antikoagulan tentunya akan meningkatkan resiko perdarahan (Abebe 2002b; Heck et al. 2000).

b. Fenugreek

Fenugreek (*Trigonella foenum-graecum*) adalah suplemen herbal yang umum digunakan sebagai peningkat produksi Air Susu Ibu (ASI). Selain itu, penggunaannya juga banyak ditujukan sebagai pengontrol gula darah pada pasien diabetes, kadar asam urat pada pasien gout, inflamasi, permasalahan pada saluran pencernaan, maupun nyeri pada otot. Fenugreek tersedia dalam sediaan kapsul dan ekstrak cair terkonsentrasi. Senyawa bioaktif yang dikandung termasuk saponin, alkaloid, dan juga kumarin. Efek perdarahan dari penggunaan fenugreek belum dilaporkan dalam penelitian, namun asumsi mengenai efek dari kumarin yang dikandung fenugreek menyebabkan fenugreek tetap perlu di waspadai penggunaannya terlebih pada penderita hemofilia.

c. Evening Primerose

Evening Primerose (*Oenothera biennis*) atau sembulau malam dalam bahasa Indonesia, tersedia dalam banyak sediaan herbal. Minyak dari bunga tersebut dibuat menjadi bentuk sediaan kapsul gel. Digunakan sebagai pereda nyeri pada *Rheumatoid Arthritis (RA)* yaitu penyakit autoimun, osteoporosis / keropos tulang, gangguan pada jantung dan pembuluh darah, keletihan yang berlebih dan jangka panjang, gangguan pada saluran pernafasan, pencernaan, maupun untuk kondisi gangguan pada organ wanita yaitu nyeri menstruasi, sindrom pre-menopause, atau bahkan endometriosis. Komponen dalam minyak sembulau malam yaitu asam lemak omega-6 dan asam gamma-linolenat (γ -linolenic acid/GLA). Asam gamma-linolenat dikonversi menjadi prostaglandin E1 di dalam tubuh yang memiliki efek anti-inflamasi dan vasodilator (pelebaran pembuluh darah), serta dapat menghambat agregasi platelet. Selain itu,

minyak evening primrose juga dilaporkan dapat mengurangi produksi tromboksan. Maka penggunaan evening primerose dapan meningkatkan resiko dan perpanjangan waktu perdarahan. Penelitian terdahulu terkait efek herbal ini membuktikan memang Evening Primerose memiliki dua efek terkait perdarahan yaitu terhadap agregasi platelet (antiplatelet) dan penurunan produksi tromboksan (antikoagulan). (De La Cruz et al. 1997).

d. Gingseng

Gingseng adalah herbal yang sudah sangat terkenal di berbagai negara. Penggunaannya sudah sangat luas dengan beragam manfaat. Terdapat tiga jenis gingseng di dunia yang sudah terbukti efektivitas farmakologinya yaitu; American ginseng (*Panax quinquefolius*), Asian ginseng (*Panax ginseng*), and Siberian ginseng (*Eleutherococcus senticosus*). Secara umum, gingseng memiliki efek terhadap peningkatan daya tahan tubuh, stamina fisik, dan juga dapat memperbaiki menjaga kondisi mental. Oleh karena itu suplemen ini seringkali digunakan sebagai suplemen untuk mempercepat penyembuhan pada berbagai penyakit, termasuk kanker. Akar gingseng dapat ditemui dalam beragam sediaan, termasuk kapsul, tablet, teh, ekstrak cair, dan bahkan dalam bentuk permen. Senyawa aktif utama dari gingseng adalah ginsenosides (Kim et al. 2013; Kuo et al. 1990). Terkait dengan efek antikoagulan dari gingseng didapat dari mekanisme penghambatan tromboksan (TXA₂), penghambatan pembentukan dan agregasi platelet.

e. Teh Hijau

Teh hijau (*Camellia sinensis*) adalah herbal yang sangat umum dikonsumsi dikalangan Masyarakat. Dalam bentuk suplemen atau obat herbal, ataupun sebagai konsumsi minuman sehari-hari. Tersedia dalam berbagai bentuk seperti kapsul, tablet, teh, ekstrak cair. Herbal ini diklaim memiliki manfaat seperti meningkatkan kesehatan mental, mencegah dari depresi, nyeri kepala, peradangan, gangguan pada jantung dan pembuluh darah dan juga mengontrol kadar lemak dalam darah. Efek lainnya yang baru diketahui juga sebagai terapi meredakan flu dan demam, bahkan dapat membantu perbaikan kondisi pada pasien kanker (Hao et al. 2017; Nakamura et al. 2017). Polifenol antiplatelet dalam teh hijau, terutama senyawa yang bernama katekin, dilaporkan dapat mengurangi atau menghentikan pembentukan bekuan darah dengan cara menghambat pembentukan asam arakidonat dan akibatnya yaitu mengurangi produksi TXA₂ dalam trombosit. Seperti yang sudah dijelaskan pada paragraf

sebelumnya bahwa tromboksan adalah komponen penting dalam proses pembekuan darah. Maka konsumsi teh hijau juga tidak direkomendasikan pada penderita hemofilia berkaitan dengan resiko perdarahan.

f. Oregano

Oregano (*Origanum vulgare*) adalah herbal yang sering digunakan pada campuran masakan sehari-hari, terutama makanan Barat, terutama Italia. Bahan herbal ini juga tersedia sebagai suplemen. Oregano banyak diklaim memiliki efek terapi untuk berbagai penyakit seperti gangguan pernapasan dan saluran pencernaan, infeksi (mikroba dan parasit), alergi, berbagai jenis kanker, serta artritis atau peradangan pada sendi. Selain itu, baru-baru ini oregano dilaporkan memiliki efek antihiperlipidemia (kadar lemak berlebih pada darah) dan antidiabetes dalam percobaan pada hewan, serta menunjukkan aksi penekan tumor yang khas dalam model eksperimen kanker payudara, dengan potensi terapeutik yang menjanjikan (Kubatka et al. 2017). Sebagai suplemen herbal, oregano diformulasikan dalam bentuk kapsul dan sediaan cair (minyak oregano). Beberapa senyawa yang ditemukan dalam oregano diduga berperan atas efek terapeutiknya terhadap beberapa kondisi yang telah disebutkan. Senyawa tersebut meliputi flavonoid (terutama naringin), serta minyak esensial, monoterpenoid, dan monoterpen (terutama karvakrol dan timol).

Dari penelitian terdahulu disebutkan, meskipun jumlah penelitiannya masih terbatas, namun oregano dapat menyebabkan perdarahan dan juga dapat memperburuk kondisi perdarahan pada pasien dengan gangguan perdarahan seperti hemofilia. Resiko ini terjadi berkaitan dengan dosis yang besar atau berlebih, dosis tinggi akan menyebabkan resiko perdarahan lebih tinggi, terutama pada penderita gangguan koagulasi darah maupun pasien yang akan melakukan pembedahan. Namun, mekanisme detail dari efek tersebut belum diketahui past

Tabel 1. Rangkuman Informasi Penggunaan Terapi Obat untuk Penderita Hemofilia

Golongan Obat	Indikasi Obat	Contoh Nama Obat	Mekanisme Resiko Perdarahan	Keterangan	Rekomendasi
Obat Anti-Inflamasi Non-Steroid (OAINS)	Selain sebagai anti-radang, antinyeri, juga dapat digunakan sebagai pereda demam. Pada dosis kecil, aspirin digunakan sebagai antiplatelet (pengencer darah)	Asetil Salisilat/ Aspirin	OAINS non-selektif: Blokade enzim siklooksigenase secara irreversibel (tidak bisa kembali), sehingga berdampak pada penghambatan jangka panjang dari agregasi platelet	Tidak direkomendasikan untuk penderita hemofilia. Termasuk kategori OAINS yang memiliki resiko perdarahan paling tinggi dibandingkan dengan obat lain pada golongan OAINS.	Penggunaan harus dengan pemantauan dokter. Alternatif lain adalah penggunaan paracetamol/acetaminofen untuk mengatasi demam maupun nyeri.
	Selain sebagai anti-radang, antinyeri, juga dapat digunakan sebagai pereda demam	Ibuprofen	OAINS non-selektif: Penghambatan agregasi platelet karena blokade enzim siklooksigenase 1 dan 2	Tidak direkomendasikan	
	Digunakan sebagai anti-radang (bengkak, nyeri, ruam)	Naproxen dan Ketoprofen Ketorolak Asam Mefenamat			

				unitik penderita hemofilia.	
	Diklofenak	Piroksikam dan Meloksikam	OAINS parsial selektif: Penghambatan agregasi platelet karena blokade enzim siklooksigenase, namun cenderung lebih memiliki efek kuat pada penghambatan siklooksigenase 2.		
	Celecoxib	Etoricoxib	OAINS selektif: Penghambatan agregasi platelet dengan mekanisme blokade enzim siklooksigenase 2	Resiko perdarahan pada saluran cerna sangat minim, akan tetapi tetap masih ada resiko perdarahan lainnya.	
Golongan Anti-		Dexametason	Menghambat enzim fosfolipase A2 yang	Laporan resiko dan kejadian perdarahan	Penggunaan harus atas resep dan dengan
			Memiliki efek yang sangat baik sebagai obat		

Inflamasi Steroid	anti-radang (bengkak, nyeri, ruam, dst) dibandingkan dengan golongan OAINS).	Metilprednisolon Triamsinolon	berdampak pada penghambatan prostaglandin sebagai mediator peradangan.	akibat obat ini masih minim, maka steroid masih dapat digunakan oleh penderita hemofilia (penggunaan biasanya untuk meredakan gejala dari penyakit infeksi) dengan pemantauan oleh dokter dan apoteker. Untuk memantau efek samping perdarahan, terutama perdarahan internal.	pemantauan dokter dan apoteker
Golongan Obat Anti-Koagulan	Digunakan untuk mengobati gangguan pada penyakit kardiovaskular dan cerebrovaskular (gagal	Heparin Warfarin Rivaroksaiban Apixsaban	Menghambat faktor pembekuan darah, menghambat faktor pembekuan darah (Xa), menghambat trombin, maupun bekerja sebagai	Tidak direkomendasikan untuk digunakan oleh penderita hemofilia. Kecuali pada kondisi	Terdapat pilihan terapi lain dengan pendekatan terapi modern untuk menggantikan anti-

Anti-Depresan	Diguunakan untuk mengatasi gangguan kejiwaan, seperti gangguan kecemasan, bipolar, skizofrenia, dan lain sebagainya.	Golongan SSRI: Fluoksetin, setralin.	Serotonin yang dihambat oleh obat SSRI memiliki peranan penting dalam agregasi platelet/ penggumpalan darah. Sehingga beresiko terhadap perdarahan	Tidak direkomendasikan untuk digunakan oleh penderita hemofilia. Terutama penggunaan bersamaan dengan antikoagulan dan/ antiplatelet. Kecuali pada kondisi tertentu yang tidak terdapat pilihan lain	dengan pemantauan kadar faktor pembekuan darah penderita hemofilia
Melakukan tindakan pencegahan untuk gangguan kejiwaan lebih penting dan lebih aman dibandingkan dengan mengobati. Jika terdapat kebutuhan terkait penggunaan anti-depresan; alternatif penggunaannya adalah anti-depresan golongan selain SSRI, seperti SNRI (duloksetin), anti-depresan trisiklik (amitriptilin) dan lain sebagainya. Tentunya atas pertimbangan					

Anti-Mikroba	Obat yang digunakan untuk membunuh atau menghambat pertumbuhan mikroorganisme (bakteri, virus, jamur, dan/ parasit)	Anti jamur golongan Azol (itraconazol, voriconazol)	Jika digunakan bersama dengan antikoagulan seperti warfarin, azol dapat menghambat aktivitas enzim yang berperan dalam metabolisme warfarin. Sehingga efeknya adalah meningkatkan kadar warfarin. Maka resiko perdarahan akan menjadi lebih tinggi.	Tidak direkomendasikan untuk digunakan oleh penderita hemofilia. Terutama penggunaan bersamaan dengan antikoagulan.	dari dokter sesuai kondisi pasien
		Antibiotik golongan sefalosporin (beberapa seperti: seftriakson, sefoperazone)	Penggunaan sefalosporin dapat menyebabkan hipoprotrombinemia (menurunnya kadar protrombin, kekurangan protrombin). Gangguan fungsi trombosit ini terjadi	Tidak direkomendasikan untuk penderita hemofilia.	Dapat menggunakan alternatif golongan antibiotik lain atau dapat menggunakan sefalosporin jenis sefotaksim yang memiliki resiko lebih rendah terhadap perdarahan. Tes koagulasi harus

Tabel 6. Rangkuman Informasi Penggunaan Terapi Obat Herbal/ Suplemen untuk Penderita Hemofilia

Nama Zat Herbal	Manfaat/ Kegunaan	Bentuk Sediaan	Mekanisme Resiko Perdarahan	Keterangan
Aloevera/ Lidah Buaya	Mengatasi sembelit, gangguan pencernaan, obesitas, sebagai anti-inflamasi, anti-diabetes, anti-infeksi, terapi suportif untuk kanker	Kapsul lunak (gel) dan Kapsul keras	Aktivitas anti-platelet. Mencegah kerja dari pembekuan/ penggumpalan darah	Herbal dengan efek anti-platelet
Cranberry/ Beri Merah	Mengatasi keluhan infeksi saluran kemih, diabetes, nyeri dan tidak nyaman perut, kolesterol	Ekstrak cair, tablet, maupun kapsul.	Memiliki komponen asetil-salisilat (aspirin), maka memiliki efek penghambatan dari agregasi platelet (penggumpalan)	
Bawang Putih	Membantu menjaga kesehatan jantung dan pembuluh darah, menurunkan dan menstabilkan tekanan darah, menjaga kadar lemak dan kolesterol, dan juga mengontrol berat badan	Tablet maupun kapsul isi minyak dari bawang putih	Kandungan terbesar dari bawang putih adalah alliin yang memiliki efek menghambat mediator kimiawi, seperti <i>Platelet Activating Factor (PAF)</i> dan juga tromboksan. Kedua mediator tersebut berperan dalam proses penggumpalan darah.	

Jahe	Membantu mengatasi mual dan muntah, gangguan jantung dan pembuluh darah, infeksi saluran pernafasan seperti bronkitis, hiperipidermia atau kelebihan kolesterol darah, diabetes, maupun artritis/radang sendi	Ekstrak cair atau minyak, tablet, kapsul, maupun teh	Kandungan senyawa pada jahe seperti zingiberene, bisabolene, shogaol, dan gingerols memiliki efek inhibisi dari sintesis thromboxane A2 (TXA2). Hal ini linear dengan dosis tinggi dari suplemen jahe berefek pada penghambatan agregasi platelet	
Ginko	Menjaga dan memperbaiki kondisi kesehatan saraf dan otak seperti gangguan ingatan (demensia), vertigo, tinnitus (bindeng), maupun gangguan seperti iskemia stroke.	Kapsul dan tablet	Menghambat agregasi platelet dengan mekanisme penghambatan <i>Platelet Activating Factor</i> . Penggunaan bersama dengan NSAID membuat resiko efek perdarahan semakin tinggi.	
Chamomile/ Kamomil	Sebagai Antispasmodik dan antinyeri (untuk gangguan kontraksi dan nyeri akibat menstruasi atau gangguan saluran pencernaan).	Kapsul, ekstrak cair, dan juga seduhan teh	Karena mengandung senyawa kumarin, kamomil juga memiliki efek anti-koagulan. Penggunaan herbal ini bersamaan dengan antikoagulan tentunya akan meningkatkan resiko perdarahan	Herbal dengan efek anti-koagulan

Fenugreek	Membantu meningkatkan produksi Air Susu Ibu (ASI), pengontrol gula da rah, asam urat, inflamasi, dan masalah pada saluran cerna, serta nyeri otot	Kapsul dan ekstrak cair terkonsentrasi	
Evening Primrose/ Sembulan Malam	Membantu meredakan nyeri pada Rheumatoid Arthritis (RA) yaitu penyakit autoimun, osteoporosis / keropos tulang, gangguan pada jantung dan pembuluh darah, keletihan yang berlebih dan jangka panjang, gangguan pada saluran pernafasan, pencernaan, maupun untuk kondisi gangguan pada organ wanita yaitu nyeri menstruasi, sindrom pre-menopause, atau bahkan endometriosis.	Kapsul gel	Komponen dari evening primrose salah satunya adalah: Asam gamma-linolenat yang dikonversi menjadi prostaglandin E1 di dalam tubuh yang memiliki efek anti-inflamasi dan vasodilator (pelebaran pembuluh darah), serta dapat menghambat agregasi platelet.

Gingseng	Dapat meningkatkan daya tahan tubuh, stamina fisik, dan juga dapat memperbaiki menjaga kondisi mental.	Kapsul, tablet, teh, ekstrak cair, dan balikan dalam bentuk permen.	Komponen utama dari jahe adalah ginsenosides yang memiliki efek penghambatan tromboksan (TXA2), penghambatan pembentukan dan agregasi platelet.
Teh Hijau	Membantu meningkatkan kesehatan mental, mencegah dari depresi, nyeri kepala, peradangan, gangguan pada jantung dan pembuluh darah dan juga mengontrol kadar lemak dalam darah.	Kapsul, tablet, teh, ekstrak cair.	Polifenol seperti katekin sebagai kandungan dari teh hijau memiliki efek menghentikan pembentukan bekuan darah dengan cara menghambat pembentukan asam arakidonat dan akibatnya yaitu mengurangi produksi TXA2 dalam trombosit.
Oregano	Membantu meringankan gangguan pernapasan dan saluran pencernaan, infeksi (mikroba dan parasit), alergi, berbagai jenis kanker, serta artritis atau peradangan pada sendi.	Bubuk, Kapsul dan sediaan cair (minyak oregano)	Mekanisme detail dari efek risiko perdarahan belum diketahui pasti

- Abebe, W. 2002a. "Herbal Medication: Potential for Adverse Interactions with Analgesic Drugs." *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 27(6):391–401. doi: 10.1046/j.1365-2710.2002.00444.x.
- Abebe, W. 2002b. "Herbal Medication: Potential for Adverse Interactions with Analgesic Drugs." *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 27(6):391–401. doi: 10.1046/j.1365-2710.2002.00444.x.
- Ay, Cihan, Laurent Frenzel, Karen Pinachyan, and Sandra Le Quellec. 2024. "Gene Therapy for Haemophilia A and B, from Basic Principles to Clinical Implementation: An Illustrated Review." *Haemophilia* 30(1):5–15. doi: 10.1111/hae.14907.
- Aymonnier, Karen, Charlotte Kaweck, Laurence Venisse, Yacine Boulaftali, Olivier D. Christophe, Peter J. Lenting, Véronique Arocas, Emmanuelle de Raucourt, Cécile V. Denis, and Marie-Christine Bouton. 2019. "Targeting Protease Nexin-1, a Natural Anticoagulant Serpin, to Control Bleeding and Improve Hemostasis in Hemophilia." *Blood* 134(19):1632–44. doi: 10.1182/blood.2019000281.
- Badulescu, Oana-Viola, Dragos Viorel Scripcariu, Minerva Codruta Badescu, Manuela Ciocoiu, Maria Cristina Vladeanu, Carmen Elena Plesoianu, Andrei Bojan, Dan Iliescu-Halitchi, Razvan Tudor, Bogdan Huzum, and Iris Bararu Bojan. 2024. "Debates Surrounding the Use of Antithrombotic Therapy in Hemophilic Patients with Cardiovascular Disease: Best Strategies to Minimize Severe Bleeding Risk." *International Journal of Molecular Sciences* 25(14):7845. doi: 10.3390/ijms25147845.
- Baillargeon, Jacques, Holly M. Holmes, Yu-Li Lin, Mukaila A. Raji, Gulshan Sharma, and Yong-Fang Kuo. 2012. "Concurrent Use of Warfarin and Antibiotics and the Risk of Bleeding in Older Adults." *The American Journal of Medicine* 125(2):183–89. doi: 10.1016/j.amjmed.2011.08.014.
- Balkaransingh, Pauline, and Guy Young. 2018. "Novel Therapies and Current Clinical Progress in Hemophilia A." *Therapeutic*

- Advances in Hematology* 9(2):49–61. doi: 10.1177/2040620717746312.
- Bates, Daniel, B. Carsten Schultheis, Michael C. Hanes, Suneil M. Jolly, Krishnan V Chakravarthy, Timothy R. Deer, Robert M. Levy, and Corey W. Hunter. 2019. “A Comprehensive Algorithm for Management of Neuropathic Pain.” *Pain Medicine* 20(Supplement_1):S2–12.
- van den Berg, H. M., P. H. G. De Groot, and K. Fischer. 2007. “Phenotypic Heterogeneity in Severe Hemophilia.” *Journal of Thrombosis and Haemostasis : JTH* 5 Suppl 1:151–56. doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02503.x.
- Berntorp, Erik, and Amy D. Shapiro. 2012. “Modern Haemophilia Care.” *Lancet (London, England)* 379(9824):1447–56. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61139-2.
- Bertamino, Marta, Francesca Riccardi, Laura Banov, Johanna Svahn, and Angelo Claudio Molinari. 2017. “Hemophilia Care in the Pediatric Age.” *Journal of Clinical Medicine* 6(5). doi: 10.3390/jcm6050054.
- Bordia, Arun. 1978. “Effect of Garlic on Human Platelet Aggregation in Vitro Arun Bordia.” *Atherosclerosis* 30(4):355–60. doi: 10.1016/0021-9150(78)90129-6.
- Chaudhry, Raheel, Syed Muhammad Usama, and Hani M. Babiker. 2023. “Physiology, Coagulation Pathways.”
- Choi, Jun-Hui, Kumar Sapkota, Se-Eun Park, Seung Kim, and Sung-Jun Kim. 2013. “Thrombolytic, Anticoagulant and Antiplatelet Activities of Codias, a Bi-Functional Fibrinolytic Enzyme from *Codium Fragile*.” *Biochimie* 95(6):1266–77. doi: 10.1016/j.biochi.2013.01.023.
- Chung, K. F., M. Mccusker, C. P. Page, G. Dent, PH. Guinot, and P. J. Barnes. 1987. “EFFECT OF A GINKGOLIDE MIXTURE (BN 52063) IN ANTAGONISING SKIN AND PLATELET RESPONSES TO PLATELET ACTIVATING FACTOR IN MAN.” *The Lancet* 329(8527):248–51. doi: 10.1016/S0140-6736(87)90066-3.
- Coppens, Michiel, Steven W. Pipe, Wolfgang Miesbach, Jan Astermark, Michael Recht, Paul van der Valk, Bruce Ewenstein, Karen Pinachyan, Nicholas Galante, Sandra Le Quellec, Paul E. Monahan, Frank W. G. Leebeek, and HOPE-B Investigators. 2024. “Etranacogene Dezaparvovec Gene Therapy for Haemophilia B (HOPE-B): 24-Month Post-Hoc Efficacy and Safety Data from a Single-Arm, Multicentre, Phase 3 Trial.” *The Lancet. Haematology* 11(4):e265–75. doi: 10.1016/S2352-3026(24)00006-1.

- Coppola, Antonio, Jerzy Windyga, Antonella Tufano, Cindy Yeung, and Matteo Nicola Dario Di Minno. 2015. "Treatment for Preventing Bleeding in People with Haemophilia or Other Congenital Bleeding Disorders Undergoing Surgery." *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015(2). doi: 10.1002/14651858.CD009961.pub2.
- Doshi, Bhavya S., and Valder R. Arruda. 2018. "Gene Therapy for Hemophilia: What Does the Future Hold?" *Therapeutic Advances in Hematology* 9(9):273–93. doi: 10.1177/2040620718791933.
- Fleming, Thomas. 1998. *PDR for Herbal Medicines*.
- Frazier, Heather, Sean Dougherty, Kia Salafian, and Hillary S. Maitland. 2023. "Impact of Anticoagulation in Acquired Hemophilia a." *Blood* 142(Supplement 1):5541–5541. doi: 10.1182/blood-2023-174131.
- Ge, Beikang, Zhen Zhang, and Zhong Zuo. 2014. "Updates on the Clinical Evidenced Herb-Warfarin Interactions." *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2014(1). doi: 10.1155/2014/957362.
- Guillet, Benoît, Guillaume Cayla, Aurélien Lebreton, Nathalie Trillot, Bénédicte Wibaut, Céline Falaise, Sabine Castet, Philippe Gautier, Ségolène Claeysens, and Jean-François Schved. 2021. "Long-Term Antithrombotic Treatments Prescribed for Cardiovascular Diseases in Patients with Hemophilia: Results from the French Registry." *Thrombosis and Haemostasis* 121(03):287–96. doi: 10.1055/s-0040-1718410.
- Haemophilia Foundation Australia. 2024. "Haemophilia Inheritance." Retrieved March 15, 2025 (<https://www.haemophilia.org.au/bleeding-disorders/haemophilia/haemophilia-inheritance/>).
- Hao, Xingpei, Hang Xiao, Jihyeung Ju, Mao-Jung Lee, Joshua D. Lambert, and Chung S. Yang. 2017. "Green Tea Polyphenols Inhibit Colorectal Tumorigenesis in Azoxymethane-Treated F344 Rats." *Nutrition and Cancer* 69(4):623–31. doi: 10.1080/01635581.2017.1295088.
- Heck, Amy M., Beth A. DeWitt, and Anita L. Lukes. 2000. "Potential Interactions between Alternative Therapies and Warfarin." *American Journal of Health-System Pharmacy* 57(13):1221–27. doi: 10.1093/ajhp/57.13.1221.
- Hegde, Ajay, Rajesh Nair, and Sunil Upadhyaya. 2016. "Spontaneous Intracerebral Hemorrhage in Hemophiliacs-A Treatment Dilemma." *International Journal of Surgery Case Reports* 29:17–19. doi: 10.1016/j.ijscr.2016.10.046.

- Holt, Anders, Jarl E. Strange, Peter Vibe Rasmussen, Paul Blanche, Nina Nouhravesh, Mads Hashiba Jensen, Anne-Marie Schjerning, Morten Schou, Christian Torp-Pedersen, Gunnar H. Gislason, Morten Lock Hansen, Patricia McGettigan, and Morten Lamberts. 2022. "Bleeding Risk Following Systemic Fluconazole or Topical Azoles in Patients with Atrial Fibrillation on Apixaban, Rivaroxaban, or Dabigatran." *The American Journal of Medicine* 135(5):595-602.e5. doi: 10.1016/j.amjmed.2021.11.008.
- James, Paula D., Sanj Raut, Georges E. Rivard, Man-Chiu Poon, Margaret Warner, Susan McKenna, Jayne Leggo, and David Lillcrap. 2005. "Aminoglycoside Suppression of Nonsense Mutations in Severe Hemophilia." *Blood* 106(9):3043-48. doi: 10.1182/blood-2005-03-1307.
- Kim, Hyemee, Hae-Jeung Lee, Dae Joong Kim, Tae Myoung Kim, Hyun-Seuk Moon, and Haymie Choi. 2013. "Panax Ginseng Exerts Antiproliferative Effects on Rat Hepatocarcinogenesis." *Nutrition Research* 33(9):753-60. doi: 10.1016/j.nutres.2013.07.005.
- Kruse-Jarres, Rebecca, Christine L. Kempton, Francesco Baudo, Peter W. Collins, Paul Knoebl, Cindy A. Leissinger, Andreas Tiede, and Craig M. Kessler. 2017. "Acquired Hemophilia A: Updated Review of Evidence and Treatment Guidance." *American Journal of Hematology* 92(7):695-705. doi: 10.1002/ajh.24777.
- Kubatka, Peter, Martin Kello, Karol Kajo, Peter Kruzliak, Desanka Výbohová, Ján Mojžiš, Marián Adamkov, Silvia Fialová, Lucia Veizerová, Anthony Zulli, Martin Pěč, Dagmar Statelová, Daniel Grančai, and Dietrich Büsselberg. 2017. "Oregano Demonstrates Distinct Tumour-Suppressive Effects in the Breast Carcinoma Model." *European Journal of Nutrition* 56(3):1303-16. doi: 10.1007/s00394-016-1181-5.
- Kuo, Sheng-Chu, Che-Ming Teng, Jang-Chang Lee, Feng-Nien Ko, Sheng-Chih Chen, and Tian-Shung Wu. 1990. "Antiplatelet Components in Panex Ginseng." *Planta Medica* 56(02):164-67. doi: 10.1055/s-2006-960916.
- De La Cruz, J. P., M. Martín-Romero, J. A. Carmona, M. A. Villalobos, and F. Sánchez de la Cuesta. 1997. "EFFECT OF EVENING PRIMROSE OIL ON PLATELET AGGREGATION IN RABBITS FED AN ATHEROGENIC DIET." *Thrombosis Research* 87(1):141-49. doi: 10.1016/S0049-3848(97)00113-8.
- Laporte, Silvy, Céline Chapelle, Pascal Caillet, Marie-Noëlle Beyens, Florelle Bellet, Xavier Delavenne, Patrick Mismetti, and Laurent Bertoletti. 2017. "Bleeding Risk under Selective Serotonin

- Reuptake Inhibitor (SSRI) Antidepressants: A Meta-Analysis of Observational Studies.” *Pharmacological Research* 118:19–32. doi: 10.1016/j.phrs.2016.08.017.
- Lee, Anna, Po Tong Chui, Cindy ST Aun, Tony Gin, and Angel SC Lau. 2004. “Possible Interaction Between Sevoflurane and *Aloe Vera*.” *Annals of Pharmacotherapy* 38(10):1651–54. doi: 10.1345/aph.1E098.
- Loomans, Janneke I., Marieke J. H. A. Kruij, Manuel Carcao, Shannon Jackson, Alice S. van Velzen, Marjolein Peters, Elena Santagostino, Helen Platokouki, Erik Beckers, Jan Voorberg, Johanna G. van der Bom, Karin Fijnvandraat, and RISE consortium. 2018. “Desmopressin in Moderate Hemophilia A Patients: A Treatment Worth Considering.” *Haematologica* 103(3):550–57. doi: 10.3324/haematol.2017.180059.
- Mahlangu, Johnny, Radoslaw Kaczmarek, Annette von Drygalski, Susan Shapiro, Sheng-Chieh Chou, Margareth C. Ozelo, Gili Kenet, Flora Peyvandi, Michael Wang, Bella Madan, Nigel S. Key, Michael Laffan, Amy L. Dunn, Jane Mason, Doris V Quon, Emily Symington, Andrew D. Leavitt, Johannes Oldenburg, Hervé Chambost, Mark T. Reding, Kala Jayaram, Hua Yu, Reena Mahajan, Konstantia-Maria Chavele, Divya B. Reddy, Joshua Henshaw, Tara M. Robinson, Wing Yen Wong, Steven W. Pipe, and GENER8-1 Trial Group. 2023. “Two-Year Outcomes of Valoctocogene Roxaparvovec Therapy for Hemophilia A.” *The New England Journal of Medicine* 388(8):694–705. doi: 10.1056/NEJMoa2211075.
- Marano, Giuseppe, Romano Arcieri, Rosalba Elisabetta Rocchi, Arianna Annunziata, Maria Cutillo, Giampaolo Bucaneve, Roberto Da Cas, and Mariangela Rossi. 2024. “Use of Antidepressant and Antipsychotic Drugs in Subjects with Hemophilia of the Umbria Region in the Period 2011-2022.” *Annali Dell’Istituto Superiore Di Sanita* 60(3):208–15. doi: 10.4415/ANN_24_03_06.
- Mehta, Parth, and Anil Kumar Reddy Reddivar. 2023. “Hemophilia .” *Statpearls*. Retrieved March 15, 2025 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551607/>).
- Merskey, Harold Ed. 1986. “Classification of Chronic Pain: Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms.” *Pain*.
- Nagao, Azusa, Yushi Chikasawa, Yukio Hiroi, and Masahiro Ieko. 2024. “Treatment of Thrombotic Cardiovascular Diseases in People with Haemophilia: A Japanese Consensus Study.” *Haemophilia* 30(4):933–42. doi: 10.1111/hae.15039.
- Nakamura, Michiko, Sayaka Miura, Akiko Takagaki, and Fumio Nanjo. 2017. “Hypolipidemic Effects of Crude Green Tea

Polysaccharide on Rats, and Structural Features of Tea Polysaccharides Isolated from the Crude Polysaccharide.” *International Journal of Food Sciences and Nutrition* 68(3):321–30. doi: 10.1080/09637486.2016.1232376.

- Nochaiwong, Surapon, Chidchanok Ruengorn, Ratanaporn Awiphan, Chatree Chai-Adisaksopha, Apichat Tantraworasin, Chabaphai Phosuya, Penkarn Kanjanarat, Wilaiwan Chongruksut, Manish M. Sood, and Kednapa Thavorn. 2022. “Use of Serotonin Reuptake Inhibitor Antidepressants and the Risk of Bleeding Complications in Patients on Anticoagulant or Antiplatelet Agents: A Systematic Review and Meta-Analysis.” *Annals of Medicine* 54(1):80–97. doi: 10.1080/07853890.2021.2017474.
- Nutescu, Edith A. 2013. “Oral Anticoagulant Therapies: Balancing the Risks.” *American Journal of Health-System Pharmacy* 70(10_Supplement_1):S3–11. doi: 10.2146/ajhp130040.
- Ozelo, Margareth C., Johnny Mahlangu, K. John Pasi, Adam Giermasz, Andrew D. Leavitt, Michael Laffan, Emily Symington, Doris V Quon, Jiaan-Der Wang, Kathelijne Peerlinck, Steven W. Pipe, Bella Madan, Nigel S. Key, Glenn F. Pierce, Brian O’Mahony, Radoslaw Kaczmarek, Joshua Henshaw, Adebayo Lawal, Kala Jayaram, Mei Huang, Xinqun Yang, Wing Y. Wong, Benjamin Kim, and GENER8-1 Trial Group. 2022. “Valoctocogene Roxaparvovec Gene Therapy for Hemophilia A.” *The New England Journal of Medicine* 386(11):1013–25. doi: 10.1056/NEJMoa2113708.
- Pabinger, Ingrid, Dietmar Fries, Herbert Schöchl, Werner Streif, and Wolfgang Toller. 2017. “Tranexamic Acid for Treatment and Prophylaxis of Bleeding and Hyperfibrinolysis.” *Wiener Klinische Wochenschrift* 129(9–10):303–16. doi: 10.1007/s00508-017-1194-y.
- Parisi, Kate, and Abhishek Kumar. 2023. “Emicizumab.” *Statpearls Internet*. Retrieved March 17, 2025 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559180/>).
- PENNING-VAN BEEST, F. J. A., J. KOERSELMAN, and R. M. C. HERINGS. 2008. “Risk of Major Bleeding during Concomitant Use of Antibiotic Drugs and Coumarin Anticoagulants.” *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 6(2):284–90. doi: 10.1111/j.1538-7836.2008.02844.x.
- Peyvandi, Flora, Isabella Garagiola, and Guy Young. 2016. “The Past and Future of Haemophilia: Diagnosis, Treatments, and Its Complications.” *Lancet (London, England)* 388(10040):187–97. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01123-X.

- Pipe, Steven W. 2012. "The Hope and Reality of Long-Acting Hemophilia Products." *American Journal of Hematology* 87 Suppl 1:S33-9. doi: 10.1002/ajh.23146.
- Pipe, Steven W., Frank W. G. Leebeek, Michael Recht, Nigel S. Key, Giancarlo Castaman, Wolfgang Miesbach, Susan Lattimore, Kathelijne Peerlinck, Paul Van der Valk, Michiel Coppens, Peter Kampmann, Karina Meijer, Niamh O'Connell, K. John Pasi, Daniel P. Hart, Rashid Kazmi, Jan Astermark, Cedric R. J. R. Hermans, Robert Klamroth, Richard Lemons, Nathan Visweshwar, Annette von Drygalski, Guy Young, Shelley E. Crary, Miguel Escobar, Esteban Gomez, Rebecca Kruse-Jarres, Doris V Quon, Emily Symington, Michael Wang, Allison P. Wheeler, Robert Gut, Ying P. Liu, Ricardo E. Dolmetsch, David L. Cooper, Yanyan Li, Brahm Goldstein, and Paul E. Monahan. 2023. "Gene Therapy with Etranacogene Dezaparvovec for Hemophilia B." *The New England Journal of Medicine* 388(8):706–18. doi: 10.1056/NEJMoa2211644.
- Raso, S., and C. Hermans. 2018. "Recombinant Factor VIII: Past, Present and Future of Treatment of Hemophilia A." *Drugs of Today (Barcelona, Spain: 1998)* 54(4):269–81. doi: 10.1358/dot.2018.54.4.2800622.
- Rogaev, Evgeny I., Anastasia P. Grigorenko, Gulnaz Faskhutdinova, Ellen L. W. Kittler, and Yuri K. Moliaka. 2009. "Genotype Analysis Identifies the Cause of the 'Royal Disease'." *Science (New York, N.Y.)* 326(5954):817. doi: 10.1126/science.1180660.
- Rosenblatt, Marc, and Joel Mindel. 1997. "Spontaneous Hyphema Associated with Ingestion of *Ginkgo Biloba* Extract." *New England Journal of Medicine* 336(15):1108–1108. doi: 10.1056/NEJM199704103361518.
- Salen, Philip, and Hani M. Babiker. 2025. *Hemophilia A*.
- SATTLER, FRED R., MICHAEL R. WEITEKAMP, and JAMES O. BALLARD. 1986. "Potential for Bleeding with the New Beta-Lactam Antibiotics." *Annals of Internal Medicine* 105(6):924–31. doi: 10.7326/0003-4819-105-6-924.
- Schramm, Wolfgang. 2014. "The History of Haemophilia - a Short Review." *Thrombosis Research* 134 Suppl 1:S4-9. doi: 10.1016/j.thromres.2013.10.020.
- Schutgens, Roger E. G., Victor Jimenez-Yuste, Miguel Escobar, Anna Falanga, Bruna Gigante, Robert Klamroth, Riitta Lassila, Frank W. G. Leebeek, Michael Makris, Tarek Owaidah, Michelle Sholzberg, Andreas Tiede, David J. Werring, H. Bart van der Worp, Jerzy Windyga, and Giancarlo Castaman. 2023. "Antithrombotic Treatment in Patients With Hemophilia: An

- EHA-ISTH-EAHAD-ESO Clinical Practice Guidance.” *HemaSphere* 7(6):e900. doi: 10.1097/HS9.0000000000000900.
- Shetty, Shrimati, Sonal Vora, Bipin Kulkarni, Leenam Mota, Manasi Vijapurkar, Leera Quadros, and Kanjaksha Ghosh. 2007. “Contribution of Natural Anticoagulant and Fibrinolytic Factors in Modulating the Clinical Severity of Haemophilia Patients.” *British Journal of Haematology* 138(4):541–44. doi: 10.1111/j.1365-2141.2007.06693.x.
- Srivastava, A., A. K. Brewer, E. P. Mauser-Bunschoten, N. S. Key, S. Kitchen, A. Llinas, C. A. Ludlam, J. N. Mahlangu, K. Mulder, M. C. Poon, A. Street, and Treatment Guidelines Working Group on Behalf of The World Federation Of Hemophilia. 2013. “Guidelines for the Management of Hemophilia.” *Haemophilia : The Official Journal of the World Federation of Hemophilia* 19(1):e1-47. doi: 10.1111/j.1365-2516.2012.02909.x.
- Stonebraker, J. S., P. H. B. Bolton-Maggs, J. Michael Soucie, I. Walker, and M. Brooker. 2010. “A Study of Variations in the Reported Haemophilia A Prevalence around the World.” *Haemophilia : The Official Journal of the World Federation of Hemophilia* 16(1):20–32. doi: 10.1111/j.1365-2516.2009.02127.x.
- Stromer, Waltraud, Ingrid Pabinger, Cihan Ay, Richard Crevenna, Josef Donnerer, Clemens Feistritzer, Sophie Hemberger, Rudolf Likar, Florian Sevelda, Katharina Thom, Barbara Wagner, and Werner Streif. 2021. “Pain Management in Hemophilia: Expert Recommendations.” *Wiener Klinische Wochenschrift* 133(19–20):1042–56. doi: 10.1007/s00508-020-01798-4.
- Vaes, Leon PJ, and Peter A. Chyka. 2000. “Interactions of Warfarin with Garlic, Ginger, Ginkgo, or Ginseng: Nature of the Evidence.” *Annals of Pharmacotherapy* 34(12):1478–82. doi: 10.1345/aph.10031.
- Wilson, Ryan, Chae Ko, and Rahul Kashyap. 2024. “COVID-19 in the Setting of HIV and Severe Hemophilia A: A Case Report.” *HCA Healthcare Journal of Medicine* 5(2). doi: 10.36518/2689-0216.1615.
- Yang, Chao, Lihua Li, Ligang Yang, Hui Lü, Shaokang Wang, and Guiju Sun. 2018. “Anti-Obesity and Hypolipidemic Effects of Garlic Oil and Onion Oil in Rats Fed a High-Fat Diet.” *Nutrition & Metabolism* 15(1):43. doi: 10.1186/s12986-018-0275-x.
- Zimmerman, Bree, and Leonard A. Valentino. 2013. “Hemophilia: In Review.” *Pediatrics in Review* 34(7):289–94; quiz 295. doi: 10.1542/pir.34-7-289.



Dr. apt. Nadiya Nurul Afifah, M.Farm.Klin, lahir di Jakarta, pada tanggal 23 Juni 1994, sebagai anak ke-empat dari pasangan almh. Ibu Lestari Widayatti, dan Bapak Sumirat Hadi Saputro. Riwayat pendidikan penulis diawali di SD Islam Terpadu Al-Khoirot Jakarta Timur, dan SD Islam Terpadu Darul Abidin, Depok, SMP Islam Terpadu Nurul Fikri, Depok, dan SMA Negeri 1. Kemudian mendapatkan Gelar Sarjana Farmasi (S.Farm.) dan Profesi (Apt.) dari Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran. Gelar Magister Farmasi Klinik (M.Farm.Klin.) diperoleh di

Universitas Padjadjaran dengan topik penelitian farmakogenomik terhadap terapi kanker. Kemudian penulis berkesempatan melanjutkan studi pada Program Doktor Farmasi di Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran, dengan topik penelitian yang sama. Penulis merupakan seorang apoteker klinis dengan bidang peminatan hematologi dan onkologi. Saat ini juga bekerja sebagai seorang pendidik/ dosen di Universitas Esa Unggul, Jakarta, dan juga sebagai Research Associate di Universitas Padjadjaran, Bandung.



BIOGRAFI PENULIS



Dr. dr. Indra Wijaya, Sp. PD-KHOM, lahir di Pulau Kijang - Riau, 14 Pebruari 1976. Kini bekerja sebagai dokter konsulen di Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Divisi Hematologi Onkologi Medik RSUP. Dr. Hasan Sadikin, Bandung. Riwayat pendidikan penulis diawali di Sekolah Dasar Negeri 2 Pulau Kijang, Riau, SMP Negeri 1 Pulau Kijang, Riau, dan SMA Negeri 8 Bandung. Kemudian melanjutkan Pendidikan Tinggi, dan menyelesaikan Program Studi Sarjana

Kedoktera, Program Profesi Dokter, Program Spesialis Penyakit Dalam, Program Subspesialis Penyakit Dalam Konsultasi Hematologi Onkologi Medik, dan Program Doktorat di Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran, Bandung. Dengan topik penelitian doktorat mengenai ekspresi gen dan hubungannya pada respons molekuler pasien leukimia.



Media Kunkun Nusantara adalah penerbit yang terdaftar IKAPI dengan Nomor 425/JTI/2024 dan percetakan yang berkedudukan di Kec. Patrang Kab. Jember – Jawa Timur.

Menerbitkan dan mencetak buku fiksi maupun non fiksi, majalah dan sejenisnya, dengan kualitas standart buku nasional.

Tertarik? Silakan Chat WA 081559852272

