

INHIBITOR PADA HEMOFILIA

Veny K Yantie, Ariawati K

*Bagian/SMF Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Udayana/Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar***ABSTRAK**

Hemofilia adalah penyakit perdarahan akibat kelainan faal koagulasi yang bersifat hereditas, diturunkan secara *X-linked recessive* dengan prevalensi 5000-10.000 penduduk laki-laki yang lahir hidup. Penderita dengan hemofilia A, B atau C, *inhibitor* langsung melawan faktor VIII, IX atau XI selama diberikan terapi pengganti. Insiden terbentuknya *inhibitor* pada hemofilia berkisar 20-40%, sedangkan pada penderita hemofilia B berkisar 1-6%. Pemeriksaan faktor inhibitor secara kuantitatif menggunakan *Bethesda inhibitor assay*. Terapi hemofilia dengan *inhibitor* masih merupakan tantangan dan memerlukan pengalaman. Pada pasien hemofilia, terbentuknya *inhibitor* akan memperburuk prognosis. (**MEDICINA 2012;43:31-36**).

Kata kunci: hemofilia, inhibitor, faktor VIII

INHIBITOR IN HEMOPHILIA

Veny K Yantie, Ariawati K

*Department of Child Health, Medical School, Udayana University/Sanglah Hospital, Denpasar***ABSTRACT**

Hemophilia is an X-linked recessive disorder which is believed to affect approximately one in 5000-10.000 male birth. An inhibitor is a type of antibody. In hemophilia patients type A, B, and C are directly destroy factor VII, IX, and XI. The incidence of antibody development in hemophilia A is between 20% and 40%, hemophilia B inhibitors only 1 to 6%. The presence of an inhibitor is usually confirmed using a specific blood test called the Bethesda inhibitor assay. The treatment of hemophilic bleeding in a person with an inhibitor can be a challenging experience. Patients hemophilia with inhibitor have poor prognostic. (**MEDICINA 2012;43:31-36**).

Keywords: hemophillia, inhibitor, factor VIII

PENDAHULUAN

Hemofilia adalah penyakit perdarahan akibat kelainan faal koagulasi yang bersifat hereditas dan diturunkan secara *X-linked recessive* sehingga hanya bermanifestasi pada laki-laki, sedangkan wanita hanya menjadi karier atau pembawa sifat penyakit ini. Dikenal tiga tipe hemofilia yaitu hemofilia A, B, dan C yang secara klinis ketiganya tidak dapat dibedakan. Hemofilia terjadi oleh karena adanya defisiensi atau gangguan fungsi salah satu faktor pembekuan yaitu faktor VIII pada hemofilia A serta kelainan faktor IX pada hemofilia B dan faktor XI pada hemofilia C. Hemofilia A merupakan bentuk yang paling sering dijumpai (hemofilia A 80-85%, hemofilia B 15-20%). Prevalensi hemofilia sebesar 5000-10.000 penduduk laki-laki yang lahir hidup, dengan insiden

hemofilia A di Indonesia sampai pertengahan 2001 disebutkan sebanyak 314 kasus.^{1,4}

Salah satu komplikasi berat pada penderita hemofilia adalah terbentuknya *neutralizing alloantibody* atau *inhibitor*. *Inhibitor* adalah suatu poliklonal antibodi imunoglobulin (Ig) G dengan afinitas tinggi, yang berfungsi menghancurkan substansi yang tidak dikenali. Pada penderita hemofilia A, B, atau C, *inhibitor* langsung melawan faktor VIII, IX, atau XI selama diberikan terapi pengganti.^{5,6}

Penderita hemofilia A lebih sering membentuk *inhibitor* dibandingkan hemofilia B dengan prevalensi sekitar 20-40% pada penderita dengan hemofilia A dan 1-6% pada penderita hemofilia B.^{5,7,8} Pada hemofilia B, *inhibitor* lebih jarang terjadi, kira-kira 1

diantara 100 penderita. Prevalensi pasien hemofilia A yang mengalami *inhibitor* dua kali lebih banyak pada pasien kulit hitam dibanding kulit putih.⁹ Insiden terbentuknya *inhibitor* pada hemofilia berkisar 20-40% pada penderita hemofilia berat, jarang terjadi pada penderita hemofilia ringan dan sedang. *Inhibitor* dapat mengenai 1 diantara 5 penderita hemofilia A berat pada suatu ketika dalam hidupnya.^{5,10}

Pada kebanyakan kasus, *inhibitor* ini dapat muncul setelah infus konsentrat faktor IX pertama ataupun pada pasien yang diberikan konsentrat dalam dosis yang sesuai. Sayangnya, *inhibitor* pada hemofilia B dapat menjadi sangat berat karena dapat disertai reaksi alergi.^{1,11} Rerata insiden terbentuknya faktor *inhibitor* adalah usia 12 tahun, namun sebagian besar *inhibitor* timbul ketika anak masih sangat

muda yaitu setelah \pm 10 kali menerima infus rekombinan faktor VIII, dengan rerata usia 1-2 tahun. *Inhibitor* dapat timbul antara 10-20 hari pengobatan terhadap faktor VIII, dan menghilang sendiri dalam rerata kurun waktu 9 bulan pada sekitar 60% penderita, sedangkan sisanya (40%) menetap.^{5,10,12}

Inhibitor merupakan suatu masalah dalam penanganan hemofilia karena pengobatan menjadi lebih sulit dan mahal. Tinjauan pustaka ini menguraikan tentang hemofilia dan terbentuknya antibodi *inhibitor* pada hemofilia.

FAKTOR RISIKO

Faktor yang diduga berperan terhadap timbulnya *inhibitor* yaitu:^{9,12-16}

- a) Tipe mutasi
 - Predisposisi genetik berkembangnya *inhibitor* adalah adanya mutasi pada gen faktor VIII dan gen yang melibatkan respon imun seperti lokus gen MHC kelas I dan II.⁹ Timbulnya *inhibitor* diduga ada korelasi antara terjadinya mutasi pada gen faktor VIII, respon imun, dan epitop antibodi FVIII. Halotip H3 dan H4 dari faktor VIII pada penderita hemofilia A, 3,4 kali lebih besar berisiko untuk terbentuknya *inhibitor*.¹²
 - Tipe mutasi pada penderita hemofilia A berat yaitu inversi intron 22, *point mutation*, *stop codon*, *missense*, *large deletion*, *small deletion*, *insertion*, *mutation not characterized*, dan *mutation not identified*. Risiko terbesar terbentuknya *inhibitor* berdasarkan mutasi yang terjadi adalah *large deletions* >2 ekson, *iatrogenic inversions*, *small insertion* atau *deletions*, *missense mutations*, dan *nonsense mutation* (*light* atau *heavy chain*), hal

ini dikarenakan sistem imun penerima pengganti faktor VIII mengenalinya sebagai protein asing, sedangkan risiko lebih rendah untuk terbentuknya *inhibitor* adalah *splice-site mutations*, *small insertions*, atau *deletions*.^{9,12-16}

- b) Berat ringannya derajat hemofilia
 - Selama ini telah diketahui bahwa *inhibitor* paling banyak ditemukan pada penderita hemofilia A berat dibandingkan dengan hemofilia A sedang atau ringan. *Inhibitor* terhadap *replacement therapy* terjadi pada sekitar 25-30% penderita hemofilia A berat, dan 5% pada penderita hemofilia A sedang dan ringan.¹³
- c) Riwayat keluarga
 - Risiko membentuk *inhibitor* makin meningkat secara bermakna pada penderita hemofilia yang mempunyai riwayat keluarga membentuk *inhibitor* dengan risiko relatif (RR) 3,2. Dilaporkan bahwa insiden terbentuknya *inhibitor* makin tinggi pada saudara kandung (50%), dibandingkan dengan yang lebih jauh hubungan kekerabatannya (9%).^{9,13}
- d) Ras
 - Pada bangsa Afrika, insiden penderita hemofilia berat membentuk *inhibitor*, dua kali lebih tinggi daripada Kaukasian (51,9% dibandingkan 25,8%).¹⁵
- e) Molekul *Major Histocompatibility Complex* (MHC)
 - MHC kelas II DR15 dan DQB0602 sering ditemukan pada mereka yang membentuk *inhibitor* daripada yang tidak membentuk *inhibitor*, sehingga

struktur ini dikatakan '*risk allele*' dengan RR 2,2 dan 3,7.¹²

- f) Usia saat pertama kali diberikan *replacement therapy*
 - Insiden terbentuknya *inhibitor* lebih tinggi pada mereka yang mendapat *replacement therapy* sebelum berusia 6 bulan. *Inhibitor* timbul pada 41, 29, dan 12 % jika terapi pengganti diberikan pada usia < 6 bulan, antara 6-12 bulan, dan > 12 bulan.^{12,14,15}
- g) Jenis konsentrat
 - Modifikasi dalam proses manufaktur berpotensi memicu pembentukan *inhibitor*. Pada produk faktor VIII yang diperoleh dari plasma, masih didapatkan *Von Willebrand* (VWF) yang terikat pada faktor VIII sehingga produk faktor VIII dari plasma belum dapat sepenuhnya digantikan oleh rekombinan faktor VIII, karena belum dapat disingkirkan kemungkinan pasien mendapat keuntungan dari VWF yang bersifat *imunopresif* atau mencegah timbulnya *inhibitor*.^{9,12-15}
- h) Intensitas dan cara pemberian *replacement therapy*
 - Replacement therapy* yang dilakukan secara intensif kemungkinan menjadi faktor risiko terbentuknya *inhibitor* faktor VIII pada penderita hemofilia A ringan atau sedang. Terapi profilaksis sejak dini diperkirakan mempunyai efek protektif. Pemberian terapi profilaksis sebelum berusia 35 bulan lebih jarang membentuk *inhibitor* dibandingkan dengan mereka yang diberi terapi profilaksis setelah usia tersebut. Penelitian Gouw dkk¹⁴ menunjukkan pemberian profilaksis secara reguler

memiliki risiko 60% lebih rendah dibandingkan terapi *on demand* untuk terbentuknya *inhibitor*.

PATOGENESIS

Patogenesis terjadinya inhibitor ini hanya sebagian dimengerti. *Inhibitor* merupakan *neutralizing antibodies*, dengan *polyclonal high affinity immunoglobulin G* (IgG). Anti-faktor VIII antibodi secara langsung melawan tempat aktif dari molekul faktor VIII, A2 domain (ikatan faktor IX), A3 domain (ikatan faktor *von Willebrand*), serta C1 dan C2 domains (tempat ikatan fosfolipid) berperan dalam imunogenitas utama. Autoantibodi ini melawan tempat ikatan tersebut melalui mekanisme seperti formulasi dan *clearance steric hindrance* serta kompleks imun.¹⁷

Epitop adalah bagian antigen yang dikenali atau berikatan dengan antibodi. Ikatan antara *inhibitor* faktor VIII dengan *epitop* (asam amino) tertentu di faktor VIII akan menghambat aktivitas faktor VIII. *Epitop* dikenali oleh antibodi faktor VIII pada domain A2 dan C2. *Epitop* pada A2 dikenali antara *arginyl residue* di posisi 484 dan *isoleucyl residue* di posisi position 508. Beberapa antibodi mengganggu *arginyl* 322 tempat pemecahan trombin. Walaupun demikian, mekanisme utama inhibisi fungsi faktor VIII adalah berkurangnya ikatan kompleks pada fosfolipid.¹⁸

Pembentukan *inhibitor* faktor VIII bersifat *T-cell dependent*. Sel yang terlibat antara lain *antigen presenting cells* (APC), *limfosit TH CD4+*, dan limfosit B. Faktor VIII yang berasal dari *replacement therapy* (FVIII eksogenus) berikatan dengan reseptornya di permukaan APC. Sesudah endositosis, dalam APC, protein FVIII yang merupakan rangkaian panjang asam amino

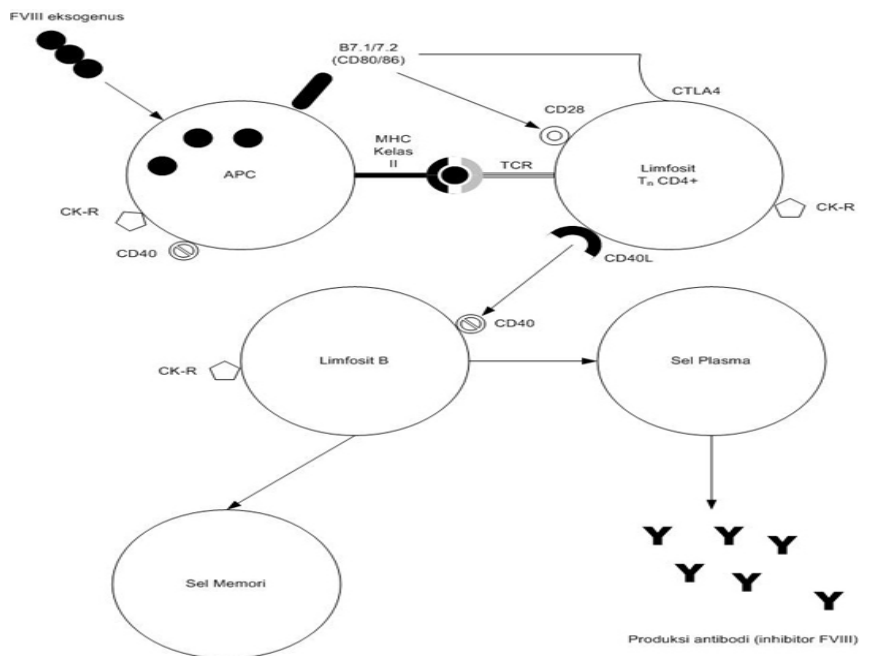
dipotong melalui proses proteolitik menjadi rangkaian-rangkaian pendek asam amino. Rangkaian pendek asam amino ditransfer kembali ke permukaan membran APC dan dipresentasikan ke limfosit TH CD4+ melalui molekul MHC kelas II. Rangkaian pendek asam amino ini merupakan antigen bagi limfosit TH CD4+, yang diikat melalui reseptornya (TCR). Dalam proses ini diperlukan ko-stimulator yaitu ikatan antara B7.1(CD80) dan B7.2(CD86) dengan CD28, untuk memaksimalkan aktivitas TH CD4+ dan merangsang produksi sitokin. Sitokin kemudian berikatan dengan reseptornya (CK-R), dan memberikan rangsangan bagi gen respon imun serta molekul ko-stimulator di permukaan limfosit B maupun T. Meningkatnya aktivitas sitokin dan molekul ko-stimulator serta interaksi antara CD40 dan CD40L menginduksi limfosit B untuk berproliferasi, berdiferensiasi menjadi sel plasma dan sel memori, serta memproduksi antibodi. Aktivitas limfosit TH dihambat oleh ikatan antara *cytotoxic T-lymphocyte antigen 4* (CTLA4) dengan molekul

B7 di permukaan APC. Mekanisme pembentukan *inhibitor* dapat dilihat pada **Gambar 1**.¹³

Sebagian besar penderita hemofilia A membentuk *inhibitor* tipe 1. *Inhibitor* tipe 1 bersifat *dose-dependent linear fashion* (makin tinggi kadarnya, makin cepat menetralkan faktor VIII). *Inhibitor* tipe 2 (kinetika tipe 2 atau *complex kinetics*) menetralkan FVIII secara tidak lengkap, dan sesudah itu tidak menetralkan dirinya sehingga masih mempunyai kemampuan untuk menetralkan faktor VIII dari *replacement therapy* berikutnya. *Inhibitor* tipe 2 lebih umum ditemukan pada autoantibodi daripada aloantibodi.^{13,19}

MANIFESTASI KLINIS

Manifestasi klinik dari penderita dengan *inhibitor* tergantung beratnya penyakit, secara umum, timbulnya *inhibitor* ditandai dengan semakin seringnya penderita mendapatkan terapi pengganti, semakin sering mengalami episode perdarahan dan mengalami komplikasi. Ciri-ciri secara klinis



Gambar 1. Mekanisme terbentuknya inhibitor faktor VIII.¹³

terbentuknya *inhibitor* adalah timbul perdarahan pada penderita yang sedang dalam pengobatan profilaksis, penderita dengan terapi *on demand* yang kemudian tidak berespon lagi. *Inhibitor* menyebabkan terapi hemofilia semakin sulit, sehingga *inhibitor* bisa dipikirkan bila timbul perdarahan yang sulit ditangani dengan terapi biasa, terutama pada penderita hemofilia berat. Perdarahan akut dapat terjadi pada berbagai bentuk. Pada hemofilia berat, titer *inhibitor* yang rendah atau tinggi dapat menunjukkan tanda-tanda perdarahan. Penderita dapat mengalami perdarahan sebanyak dua sampai empat kali per bulannya. Kebanyakan perdarahan terjadi secara spontan yang dapat ditangani di rumah, adapula perdarahan sampai mengancam nyawa atau meningkatkan situasi kritis seperti saat periode operasi.²⁰

DIAGNOSIS

Diagnosis dimulai dengan anamnesis, manifestasi perdarahan, riwayat hemofilia dalam keluarga (saudara laki-laki penderita atau pihak ibu), dan pemeriksaan laboratorium. Pemeriksaan uji tapis *inhibitor* dimulai dengan aPTT (*Activated Partial Thromboplastin Time*), sedangkan waktu perdarahan, PT (*Prothrombin Time*), dan hitung trombosit umumnya normal.^{21,22}

Inhibitor faktor VIII secara kuantitatif diperiksa menggunakan *Bethesda Inhibitor Assay (BIA)*. BIA menginkubasi campuran cairan dengan perbandingan 1:1 dari plasma darah pasien dengan plasma normal yang tidak terdilusi selama 2 jam dan selanjutnya dilakukan pemeriksaan aktivitas faktor VIII. Kontrol untuk pemeriksaan ini adalah campuran *buffer diluant* dan *undiluent* plasma normal dengan perbandingan 1:1. Selain BIA cara lain untuk mendeteksi kadar *inhibitor* adalah dengan *Nijmegen*

modification assay. Titer ditunjukkan dalam Bethesda unit (BU) dan 1 BU menunjukkan jumlah *inhibitor* yang menginaktivasi 50% FVIII yang bercampur dengan plasma pasien. Setelah *inhibitor* terdeteksi, dilakukan pemeriksaan titer *inhibitor* kemudian penderita dapat digolongkan ke dalam 3 kategori yaitu:^{13,21-24}

- a) *Low titer inhibitor, low responder*, bila titer *inhibitor* tidak lebih dari 5 BU setelah diberikan terapi pengganti.
- b) *Low titer inhibitor, high responder*, bila titer *inhibitor* meningkat lebih dari 5 BU setelah pemberian terapi pengganti.
- c) *High titer inhibitor, high responder*, bila titer *inhibitor* lebih dari 5 BU dan kemudian meningkat setelah diberikan terapi pengganti.

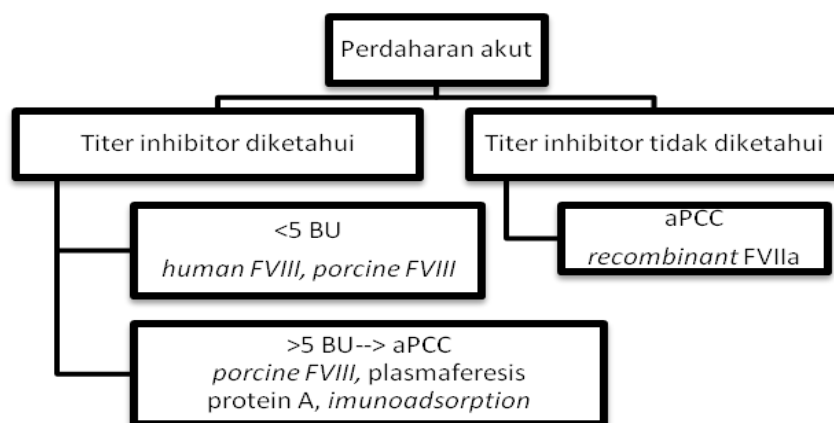
TERAPI

Penanganan penderita hemofilia dengan *inhibitor* bertujuan untuk menghilangkan *inhibitor*, terdiri dari 2 komponen yaitu penanganan perdarahan akut dan *immune tolerance induction*. Penanganan perdarahan akut diberikan berdasarkan titer *inhibitor* (**Gambar 2**). Terapi pengganti yang

bisa diberikan pada perdarahan yang sedang berlangsung antar lain *high purity factor VIII concentrates*, konsentrat *porcine* faktor VIII, *prothrombin complex concentrates (PCCs)* dan *activated prothrombin complex concentrates (aPCCs)*, *recombinant human factor VIIa*, terapi *immune tolerance induction*, terapi gen^{10,21-23} *Immune tolerance induction* dilakukan dengan cara penderita diberikan faktor VIII dosis tinggi secara berulang dengan atau tanpa obat sitostatika. Terapi *Immune Tolerance Induction* mempunyai beberapa protokol seperti terlihat pada **Tabel 1**.²²⁻²⁴

PROGNOSIS

Dengan penanganan yang benar, angka kematian pada penderita hemofilia dengan *inhibitor* menurun dari 42% menjadi 5,8%.²¹ Prognosis penderita hemofilia yang mempunyai *inhibitor* terhadap faktor VIII lebih jelek dibanding penderita hemofilia yang tidak mempunyai *inhibitor* terhadap faktor VIII. Pasien dengan titer *inhibitor* >5BU dikatakan berespon baik terhadap terapi sedangkan bila didapatkan delesi gen besar, inversi, mutasi *nonsense* serta *splice site mutations* pada genotip faktor VIII menunjukkan respon rendah terhadap terapi.²⁵



Gambar 2. Gambaran skematik pilihan terapi pada penanganan perdarahan akut berdasarkan titer *inhibitor*.²²

RINGKASAN

Hemofilia adalah penyakit perdarahan akibat kelainan faal koagulasi yang bersifat fatherediter. Salah satu komplikasi berat pada penderita hemofilia adalah terbentuknya *neutralizing alloantibody* atau *inhibitor*. *Inhibitor* adalah suatu poliklonal antibodi imunoglobulin G dengan afinitas tinggi, yang berfungsi menghancurkan substansi yang tidak dikenali. Pada penderita

dengan *inhibitor* bertujuan untuk menghilangkan *inhibitor*, yaitu dengan memberikan terapi pengganti pada saat terjadi perdarahan dan melakukan metode *immune tolerance induction*, dengan memberikan faktor VIII dosis tinggi secara berulang dengan atau tanpa obat sitostatika. Prognosis penderita hemofilia yang mempunyai *inhibitor* lebih buruk dibandingkan dengan penderita hemofilia tanpa *inhibitor*.

Tabel 1. Protokol *immune tolerance induction*²⁴

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

dengan hemofilia A, B, atau C, *inhibitor* langsung melawan faktor VIII, IX atau XI selama diberikan terapi pengganti.

Faktor yang diduga berperan terhadap timbulnya *inhibitor* yaitu tipe mutasi, derajat hemofilia, riwayat keluarga dengan *inhibitor*, ras, MHC, usia pertama kali diberikan *replacement therapy* serta intensitas dan cara pemberiannya, dan jenis konsentrat yang diberikan. Patogenesis terjadinya *inhibitor* ini hanya sebagian dimengerti. Anti-faktor VIII antibodi secara langsung melawan tempat aktif dari molekul faktor VIII. Pemeriksaan adanya *inhibitor* faktor VIII secara kuantitatif menggunakan *Bethesda Inhibitor Assay* (BIA). Penanganan jangka panjang penderita hemofilia

DAFTAR PUSTAKA

1. Djajadiman G. Hemofilia. Dalam: Pernomo B, Sumakto, Mardhani Ys, Ugrasena IDG, Haryudi, penyunting. Simposium Nasional Nefrologi Anak IX Hemato-onkologi anak. Surabaya: Surabaya Intellectual Club, 2003; h. 59-65.
2. Montgomery RR, Gill JC, Di Paola J. Hemophili and von Willebrand Disease. Dalam: Orkin SH, Nathan GD, Ginsburg D, Look AT, Fisher DE, Lux SE, penyunting. Hematology of Infancy and Chlidhood. Edisi ke-7. Philadelphia: Saunders elsevier, 2009; h.1487-500.

3. Renny AR, Suega K. Seorang penderita hemofilia ringan dengan perdarahan masif. J Peny Dalam. 2006;7:112-30.
4. Pernomo B, Ugresena IDG, Ratwita AM. Hemofilia (diakses tanggal 5 September 2010). Diunduh dari: URL: <http://www.pediatrik.com/>.
5. DiMichele DM. Inhibitors in hemophilia: a primer (diakses tanggal 12 Pebruari 2010). Diunduh dari: URL: <http://www.wfh.org>.
6. Olenburg J, Tuddenham E. Inhibitors to factor VIII-molecular basis. Dalam: Lee CA, Berntorp EE, Hoots WK, penyunting. Textbook of Hemophilia. New York: Blackwell Publishing, 2005; h.59-63.
7. Bianco RP, Ozelo MC, Villaca PR, Solano MH, Cruz GJ, Murillo CM, dkk. Diagnosis and treatment of congenital hemophilia with inhibitors a latin American perspective. MEDICINA. 2008;3:227-42.
8. Adcock DM. Factor VIII inhibitors in patients with hemofilia A. Clinical hemostasis review. 2002;16:1-4.
9. Viel KR, Ameri A, Abshire TC, Iyer RV, Watts RG, Lutchter C, dkk. Inhibitors of factor VIII in black pateints with hemophilia. NEJM. 2009;360:1618-27.
10. Australian Haemophilia Centre Directors Organisation. Guidelines for the treatment of inhibitors in haemophilia A (diakses tanggal 12 Pebruari 2010). Diunduh dari: URL: <http://www.anzsbt.org.au>.
11. Yoshihiko S, Midori S, Ichiro T, Kayuzoshi F, Koichi Y, Akira Y. Association of anti-idiotypic antibodies with immune tolerance induction for the treatment of hemophilia A with inhibitors. Haematologica. 2004;89:696-703.

12. Ugrasena IDG, Pernomo B. Tatalaksana terkini hemofilia klasik (diakses tanggal 25 Agustus 2010). Diunduh dari: URL: [http:// www. Peditrik. com](http://www.Peditrik.com).
13. Harliani A. Inhibitor pada penderita hemofilia A yang mendapatkan replacement therapy (diakses tanggal 25 Agustus 2010). Diunduh dari: URL: [http://www.hemofilia. or. id/ artikel. php](http://www.hemofilia.or.id/artikel.php).
14. Gouw SC, Van der Born JG, Van den Berg M. Treatment-related risk factors of inhibitor development in previously untreated patients with hemophilia A: the CANAL cohort study. *ASH*. 2007;109:4648-54.
15. Dimichele D. Inhibitors to factor VIII-epidemiology and treatment. Dalam: Lee CA, Berntorp EE, Hoots WK, penyunting. *Textbook of Hemophilia*. New York: Blackwell Publishing, 2005; h. 64-70.
16. Bowen DJ. Haemophilia A and haemophilia B: molecular insights. *J Clin Pathol*. 2002;55:1-18.
17. Vallin-Antunes S. Hemophiliacs with inhibitors: how to manage them? *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2005;43:143-5.
18. Roberts HR. The pathophysiology, pathogenesis and management of inhibitors in patients with hemofilia A and B (diakses tanggal: 25 Agustus 2010). Diunduh dari: URL: [http:// www. nhlbi. nih. gov](http://www.nhlbi.nih.gov).
19. Alice D, Carrizosa D. Acquired factor VIII inhibitors: pathophysiology and treatment. *American Society of Hematology*. 2006;8:432-7.
20. Peerlinkck K, Jacquemin MG. Inhibitors to factor VIII – mild and moderate hemophilia. Dalam: Lee CA, Berntorp EE, Hoots WK, penyunting. *Textbook of Hemophilia*. New York: Blackwell Publishing, 2005; h.71-3.
21. Jenny G, Chantal R, Virginie D, Christine V, Thierry L, Chamboat H. Influence of the type of factor VIII concentrate on the incidence of factor VIII inhibitors in previously untreated patients with severe hemophilia A. *Blood*. 2006;107:46-51.
22. WhiteGC,DiMicheleD,Mertens K. Utilisation of previously treated patients (PTPs), non infected patients (NIPs), and previously untreated patients (PUPs) in the evaluation of new Factor VIII and Factor IX concentrates: recommendations of the Scientific Subcommittee on Factor VIII and Factor IX of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost*. 1999;81:462-5.
23. Negrier C. Inhibitors to factors VIII: treatment of acute bleeds. Dalam: Lee CA, Berntorp EE, Hoots WK, penyunting. *Textbook of Hemophilia*. New York: Blackwell Publishing, 2005; h. 80-5.
24. Kempton CL, White GC. How we treat a hemophilia A patient with a factor VIII inhibitor. *Blood*. 2009;113:11-7.
25. Crookston K, Rosenbaurn L, Gober-Wilcox J. Coagulation acquired bleeding disorders: factor VIII inhibitor (diakses tanggal 25 Agustus 2010). Diunduh dari: URL: [http:// www. pathologyoutlines. com](http://www.pathologyoutlines.com).