

Prediktor Kualitas Hidup terkait Kesehatan pada Pasien Hemofilia Dewasa di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo

Predictors of Health-Related Quality of Life in Adult Hemophilia Patients in Cipto Mangunkusumo Hospital

Findy Prasetyawaty¹, Lugiyantri Sukrisman¹, Bambang Setyohadi², Siti Setiati³, Marcel Prasetyo⁴

¹Divisi Hematologi Onkologi Medik, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/ Rumah Sakit dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

³Divisi Reumatologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/ Rumah Sakit dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

⁴Divisi Geriatri, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/ Rumah Sakit dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

⁵Departemen Radiologi, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/ Rumah Sakit dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Korespondensi:

Findy Prasetyawaty, Divisi Hematologi Onkologi Medik, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/ Rumah Sakit dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta. Jln. Pangeran Diponegoro 71, Jakarta 10430, Indonesia. email: findyprasetyawaty@gmail.com

ABSTRAK

Pendahuluan. Salah satu fokus perawatan pasien hemofilia adalah meningkatkan kualitas hidup terkait kesehatan. Akibat keterbatasan biaya kesehatan, kebijakan pemberian faktor VIII di Indonesia saat ini masih dilakukan secara *on demand*. Hal ini akan meningkatkan komplikasi muskuloskeletal dan menurunkan kualitas hidup pasien hemofilia dewasa. Penelitian ini bertujuan untuk menilai kualitas hidup pada pasien hemofilia dewasa di Indonesia dan faktor-faktor yang mempengaruhinya

Metode. Studi ini merupakan studi potong lintang yang dilakukan selama bulan Maret–Mei 2012. Subjek penelitian adalah pasien hemofilia dewasa berusia 18 tahun atau lebih yang kontrol ke Poliklinik Hematologi Onkologi Medik Rumah Sakit dr. Cipto Mangunkusumo (RSCM), Jakarta. Kualitas hidup dinilai menggunakan kuesioner SF-36 dengan sistem penilaian berdasarkan nilai normal. Subjek dikategorikan berdasarkan kadar faktor VIII atau IX dan derajat hemofilia secara klinis (jumlah perdarahan sendi selama 12 bulan terakhir). Penilaian keterlibatan sendi berdasarkan pemeriksaan radiologis menggunakan skor Arnold-Hilgartner.

Hasil. Sejumlah 66 subjek hemofilia dewasa berusia 18–57 tahun mengikuti studi ini, dengan median usia 28 tahun. Didapatkan median nilai subjek untuk kedelapan area SF-36 berkisar dari 42,1 sampai 60,9. Sedangkan median nilai komponen kesehatan fisik dan mental adalah 40,0 dan 57,7. Dari berbagai variabel yang dianalisis, derajat hemofilia secara klinis ($p=0,001$) dan keterlibatan sendi ($p=0,034$) memengaruhi kualitas hidup secara bermakna. Area under curve (AUC) untuk keterlibatan sendi dan derajat hemofilia secara klinis adalah 63% dan 73%. Sedangkan, AUC gabungan keterlibatan sendi dan derajat hemofilia secara klinis adalah 76,6%.

Simpulan. Gambaran kualitas hidup terkait kesehatan subjek hemofilia dewasa di Indonesia berdasarkan SF-36 menunjukkan hasil lebih rendah pada komponen fisik dibandingkan komponen mental. Derajat hemofilia secara klinis yang berat dan keterlibatan sendi yang berat merupakan fakto prediktor kualitas hidup buruk pasien hemofilia dewasa. Gabungan derajat hemofilia secara klinis dan keterlibatan sendi memiliki nilai prediksi yang lebih baik terhadap kualitas hidup terkait kesehatan pasien hemofilia dewasa.

Kata Kunci: hemofilia dewasa, kualitas hidup terkait kesehatan, prediktor

ABSTRACT

Introduction. Currently, one of the main focus of hemophilia treatment is to increase health-related quality of life. Due to financial constraints, factor VIII substitution is used only on demand in Indonesia, which might contribute to musculoskeletal complications and affect the quality of life of adult hemophilia patients. This study aimed to evaluate quality of life of adult hemophilic patients and its related factors.

Methods. A cross-sectional study on hemophilia patients aged 18 years or older was conducted at the Hematology-Medical Oncology outpatient clinic, Cipto Mangunkusumo Hospital Jakarta from March to May 2012. The radiologic assessment for arthropathy used the Arnold-Hilgartner score and health-related quality of life was assessed by the SF-36 questionnaire, using norm-based scoring system with normal value of 45 (individual) and 47 (group scale score). Subjects were categorized

based on the level of factor VIII or IX and clinical severity (the number of bleeding episodes during the last 12 months).

Results. In 66 subjects aged 18-57 (median 28) years old, the scores of the SF-36 ranged from 42.1 (role physical) to 60.9 (vitality). The physical and mental component summary scored 40.0 and 57.7. Clinical severity ($p=0.001$) and the severity of arthropathy ($p=0.034$) significantly influenced the SF-36 scores. The multivariate analysis showed that clinical severity significantly influenced the SF-36 scores ($p=0.004$; AUC 73%). The combination of clinical severity and severity of arthropathy increased the AUC to 76.6%.

Conclusions. Health-related quality of life in adult hemophilia showed poor results in physical components. The clinical severity and arthropathy were predictors of health-related quality of life in adult hemophilic patients. The combination of clinical severity and arthropathy had better value in predicting health-related quality of life in adult hemophilia.

Keywords: adult hemophilia, health-related quality of life, predictor

PENDAHULUAN

Hemofilia adalah kelainan perdarahan hereditas akibat defisiensi kongenital faktor pembekuan darah.¹ Faktor pembekuan yang paling sering terganggu adalah faktor VIII (FVIII) pada hemofilia A dan faktor IX (FIX) pada hemofilia B.¹ Defisiensi faktor pembekuan ini merupakan kelainan perdarahan resesif terkait kromosom X (*X-linked*) yang hampir selalu terjadi pada laki-laki.^{1,2}

Angka kejadian hemofilia A adalah 1 dari 10.000 kelahiran, sedangkan hemofilia B 1 dari 60.000 kelahiran.³ Hemofilia dapat terjadi dalam bentuk ringan, sedang, dan berat berkaitan dengan kadar faktor plasma. Hemofilia ringan memiliki kadar faktor plasma 6-40%, sedang 1-5% dan berat kurang dari 1%.⁴ Secara umum, semakin sedikit kadar faktor koagulasi dalam darah, maka semakin besar risiko terjadi perdarahan.⁴ Terapi hemofilia dengan pemberian FVIII telah meningkatkan harapan hidup secara bermakna. Pada awal tahun 1900 harapan hidup hanya sekitar 11,3 tahun, sedangkan saat ini harapan hidup pasien hemofilia berkisar antara 60-70 tahun.⁵

Perdarahan berulang, terutama pada sendi, merupakan gejala utama hemofilia.⁶ Pada akhirnya, perdarahan sendi yang berulang ini akan menyebabkan artropati yang berat dan menimbulkan kecacatan.⁶ Pada dekade terakhir, terapi profilaksis konsentrat faktor pembekuan telah diperkenalkan guna mencegah perdarahan sendi dan artropati pada pasien dengan hemofilia berat.⁶⁻⁸ Terapi profilaksis ini memberikan hasil yang baik sehingga organisasi kesehatan dunia *World Health Organisation* (WHO) telah menetapkan terapi profilaksis sebagai terapi pilihan bagi semua anak dengan hemofilia berat.^{6,9} Namun, karena konsentrat faktor pembekuan membutuhkan biaya tinggi, sulit bagi beberapa negara, termasuk Indonesia, untuk menjadikan terapi profilaksis dengan konsentrat faktor pembekuan sebagai terapi standar.

Pemberian faktor pembekuan yang hanya dilakukan pada saat terjadi perdarahan atau yang disebut terapi "*on-demand*" menjadi penyebab tingginya angka perdarahan dan kecacatan sendi dan otot di negara-negara berkembang,

termasuk Indonesia. Sekitar 90% pasien yang mendapatkan terapi "*on-demand*" mengalami destruksi berat sendi-sendinya pada dekade kedua atau ketiga hidupnya.¹⁰ Hal ini akan menyebabkan gangguan serius dalam aktivitas sehari-hari dan kemampuan fungsional, sehingga pada akhirnya akan menurunkan kualitas hidup pasien hemofilia.

Diperlukan suatu evaluasi kualitas hidup pada pasien hemofilia dewasa di Indonesia dan faktor-faktor yang mempengaruhinya. Sehingga, dapat dilakukan identifikasi lebih awal dan intervensi lebih dini. Dengan demikian, diharapkan kualitas hidup pasien dengan hemofilia dapat ditingkatkan.

METODE

Studi ini merupakan studi potong lintang yang dilakukan selama bulan Maret–Mei 2012. Subjek penelitian adalah pasien hemofilia dewasa berusia minimal 18 tahun yang kontrol ke Poliklinik Hematologi Onkologi Medik Rumah Sakit dr. Cipto Mangunkusumo (RSCM), Jakarta. Kualitas hidup dinilai menggunakan kuesioner SF-36 dengan sistem penilaian berdasarkan nilai normal. Subjek dikategorikan berdasarkan kadar faktor VIII atau IX (6-40%=ringan; 1-5%=sedang; <1%=berat) dan derajat hemofilia secara klinis berdasarkan jumlah perdarahan sendi selama 12 bulan terakhir (<10 kali=ringan; 10-25 kali=sedang; >25 kali=berat). Penilaian keterlibatan sendi berdasarkan pemeriksaan radiologis menggunakan skor Arnold-Hilgartner (1-3= ringan-sedang, 4-5= berat).

Data yang telah terkumpul diolah menggunakan program SPSS 17.0. Analisis statistik yang digunakan adalah analisis univariat, bivariat dan multivariat dengan regresi logistik. Selain itu, dilakukan juga pembuatan kurva *Receiver Operating Characteristic* (ROC) dan penghitungan *Area Under Curve* (AUC) dari kumpulan variabel prediktor yang bermakna pada analisis multivariat. Pembuatan kurva tersebut bertujuan untuk menentukan kemampuan diskriminasi determinan prediktor dalam menentukan kualitas hidup subjek hemofilia dewasa.

HASIL

Selama bulan Maret-Mei 2012 didapatkan 67 pasien hemofilia yang berkunjung ke Poliklinik Hematologi Onkologi Medik RSCM yang memenuhi kriteria pemilihan subjek penelitian. Terdapat satu subjek yang menolak untuk mengikuti penelitian, sehingga hanya 66 subjek yang ikut serta dalam penelitian. Setiap subjek diminta untuk mengisi kuesioner SF-36 yang sudah terstandarisasi dan melakukan pemeriksaan radiologis sendi-sendi yang terganggu. Hasil pemeriksaan radiologis dibaca oleh

seorang dokter ahli radiologi yang telah berpengalaman dalam bidang sendi dan muskuloskeletal.

Seluruh subjek penelitian ini adalah laki-laki dengan median usia 28 tahun (18-57 tahun). Sejumlah 55 subjek mengalami hemofilia A dan 11 subjek mengalami hemofilia B. Karakteristik subjek penelitian dapat dilihat pada Tabel 1.

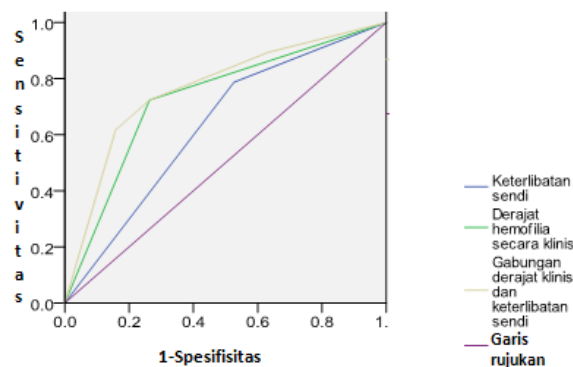
Penilaian kualitas hidup pada penelitian ini dilakukan dengan menggunakan *Short Form Survey-36* (SF-36) yang menggunakan sistem penilaian berdasarkan nilai normal (*norm-based scoring*), seperti yang dapat dilihat pada

Tabel 1 Karakteristik demografik subjek hemofilia dewasa

Variabel	Total (n=66)	Hemofilia A (n=55)	Hemofilia B (n=11)
Usia (tahun), median (rentang)	28(18-57)	28 (18-57)	26 (18-39)
Pendidikan, n (%)			
SD dan setara	1 (2)	1 (2)	0 (0)
SLTP dan setara	2 (3)	2 (4)	0 (0)
SMU dan setara	34 (51)	31 (56)	3 (27)
Perguruan tinggi	29 (44)	21 (38)	8 (73)
Pekerjaan, n (%)			
Tidak bekerja	11 (17)	10 (18)	1 (9)
Pelajar atau mahasiswa	14 (21)	13 (24)	1 (9)
Bekerja	41 (62)	32 (58)	9 (82)
Derajat hemofilia, n (%)			
Ringan	8 (12)	5 (9)	3 (27)
Sedang	20 (30)	15 (27)	5 (46)
Berat	38 (58)	35 (64)	3 (27)
Indeks massa tubuh, n (%)			
Kurang	13 (20)	10 (18)	3 (27)
Normal	32 (48)	27 (49)	5 (46)
Lebih	21 (32)	18 (33)	3 (27)
Usia pertama kali perdarahan, n (%)			
≤ 1 tahun	34 (52)	27 (49)	7 (64)
> 1 tahun	32 (48)	28 (51)	4 (36)
Jumlah penggunaan faktor pembekuan (IU), median (rentang)			
1 bulan	-	4.880 (0-12.000)	1.800 (750-8.300)
3 bulan terakhir	-	13.140 (570-36.000)	2.400 (2.100-10.700)
Manifestasi perdarahan, n (%)			
Sendi			
Jari tangan	1 (2)	1 (2)	0 (0)
Pergelangan tangan	2 (3)	1 (2)	1 (9)
Siku	21 (32)	18 (33)	3 (27)
Bahu	2 (3)	2 (4)	0 (0)
Panggul	5 (8)	5 (9)	0 (0)
Lutut	45 (68)	38 (69)	7 (64)
Pergelangan kaki	31 (47)	26 (47)	5 (45)
Bukan sendi			
Perdarahan kulit	2 (3)	1 (2)	1 (9)
Perdarahan otot	1 (2)	1 (2)	0 (0)
Perdarahan gusi	5 (8)	5 (9)	0 (0)
Perdarahan hidung	1 (2)	0 (0)	1 (9)
Perdarahan saluran cerna	3 (5)	3 (5)	0 (0)
Derajat keterlibatan sendi, n (%)			
Tidak terlibat	8 (12)	7 (13)	1 (9)
Ringan-sedang	11 (17)	9 (16)	2 (18)
Berat	47 (71)	39 (71)	8 (73)
Derajat hemofilia secara klinis, n (%)			
Ringan	9 (14)	6 (11)	3 (28)
Sedang	18 (27)	14 (25)	4 (36)
Berat	39 (59)	35 (64)	4 (36)

Tabel 2. Berdasarkan sistem penilaian tersebut, tanpa melihat populasi normal dapat diketahui bahwa untuk setiap subjek dengan nilai <45, atau sebuah kelompok dengan nilai <47, status kesehatan subjek atau kelompok tersebut berada dibawah nilai normal.¹¹ Pada penelitian ini, didapatkan sebagian besar subjek hemofilia dewasa memiliki nilai dibawah nilai normal untuk seluruh area fisik, kecuali persepsi kesehatan umum. Sedangkan, untuk area mental sebagian besar subjek memiliki nilai baik.

Kualitas hidup subjek hemofilia dipengaruhi oleh berbagai faktor. Beberapa faktor yang dinilai pada penelitian ini dapat dilihat hubungannya dengan kualitas hidup pada Tabel 3. Pada analisis bivariat diperoleh hubungan yang bermakna secara statistik pada 2 variabel, yaitu variabel derajat hemofilia secara klinis ($p = 0,001$) dan variabel keterlibatan sendi ($p = 0,034$).



Gambar 1. Kurva ROC prediktor kualitas hidup subjek hemofilia dewasa

Analisis multivariat antara faktor-faktor yang berhubungan dengan kualitas hidup subjek hemofilia dilakukan terhadap faktor-faktor yang memiliki kemaknaan $p < 0,25$, yaitu derajat hemofilia secara klinis dan keterlibatan sendi. Berdasarkan hasil analisis multivariat, variabel yang berpengaruh terhadap komponen kesehatan fisik adalah derajat hemofilia secara klinis. Hasil analisis multivariat faktor-faktor yang berpengaruh terhadap komponen kesehatan fisik kualitas hidup subjek hemofilia dapat dilihat pada Tabel 3. Sementara itu, hasil penilaian *Receiver Operator Curve* (ROC) dan *Area Under Curve* (AUC) untuk faktor keterlibatan sendi, derajat hemofilia secara klinis dan gabungan kedua faktor tersebut terhadap kualitas hidup dapat dilihat pada Gambar 1 dan Tabel 4. Hasil analisis lainnya dapat dilihat pada Tabel 5 hingga Tabel 8.

Tabel 2. Hasil nilai SF-36

Area SF-36	Nilai SF-36, median (rentang)	Baik, n (%)	Buruk, n (%)
Komponen kesehatan fisik	40,0 (20,4-58,3)	21 (32)	45 (68)
Fungsi fisik	42,5 (19,4-57,1)	29 (44)	37 (56)
Keterbatasan akibat masalah fisik	42,1 (28,0-56,2)	31 (47)	35 (53)
Perasaan sakit/nyeri	46,5 (19,9-62,7)	35 (53)	31 (47)
Persepsi kesehatan umum	50,9 (21,9-62,6)	40 (61)	26 (39)
Komponen kesehatan mental	57,7 (31,0-70,4)	55 (83)	11 (17)
Energi/vitalitas	60,9 (30,1-70,4)	62 (94)	4 (6)
Fungsi sosial	46,3 (13,7-57,1)	39 (59)	27 (41)
Keterbatasan akibat masalah emosional	55,3 (23,7-55,3)	38 (58)	28 (42)
Kesejahteraan mental	53,8 (23,2-64,1)	52 (79)	14 (21)

Tabel 3. Analisis faktor-faktor yang dianggap berhubungan dengan kualitas hidup subjek hemofilia dewasa

Variabel	Kualitas hidup		bivariat Nilai p	Multivariat	
	Baik, n (%)	Buruk, n (%)		Nilai p	OR (IK 95%)
Usia					
< 28 tahun	12 (34,3)	23 (65,7)	0,295		
≥ 28 tahun	7 (22,6)	24 (77,4)			
Usia pertama kali perdarahan					
≤ 1 tahun	11 (32,3)	23 (67,7)	0,501		
> 1 tahun	8 (25,0)	24 (75,0)			
Derajat hemofilia					
Ringan/sedang	7 (25,0)	21 (75,0)	0,560		
Berat	12 (31,6)	26 (68,4)			
Derajat hemofilia secara klinis					
Ringan/sedang	14 (51,8)	13 (48,2)	0,001	0,004	6,189 (1,799-21,283)
Berat	5 (12,8)	34 (87,2)			
Indeks massa tubuh					
Kurang/cukup	14 (31,1)	31 (68,9)	0,542		
Lebih	5 (23,8)	16 (76,2)			
Keterlibatan sendi					
Ringan/sedang	9 (47,4)	10 (52,6)	0,034	0,219	2,194 (0,627-7,681)
Berat	10 (21,3)	37 (78,7)			

Tabel 4. Nilai AUC faktor-faktor yang berhubungan dengan kualitas hidup

Variabel	AUC	Nilai p	IK 95%
Keterlibatan sendi	0,630	0,099	0,475-0,785
Derajat hemofilia secara klinis	0,730	0,004	0,593-0,867
Gabungan keterlibatan sendi dan derajat hemofilia secara klinis	0,766	0,001	0,639-0,893

Tabel 5. Nilai SF-36 pada kelompok usia ≤ 28 tahun dan > 28 tahun dan usia pertama kali terjadi perdarahan otot

Area SF-36	Nilai SF-36 kelompok usia		p	Nilai SF-36 usia pertama kali perdarahan otot		p
	≤ 28 tahun	> 28 tahun		≤ 1 tahun	> 1 tahun	
Komponen kesehatan fisik, median (rentang)	42,5 (25,5-58,3)	36,9 (20,4-55,3)	0,059	38,9 (22,7-56,6)	41,0 (20,4-58,3)	0,922
Fungsi fisik, median (rentang)	44,6 (25,7-57,1)	38,3 (19,4-57,1)	0,184	43,5 (19,4-57,1)	42,5 (19,4-57,1)	0,767
Keterbatasan akibat masalah fisik, median (rentang)	49,2 (28,0-56,2)	42,1 (28,0-56,2)	0,116	45,6 (28,0-56,2)	42,1 (28,0-56,2)	0,502
Perasaan sakit/nyeri, median (rentang)	46,5 (25,1-62,7)	43,1 (19,9-62,7)	0,387	46,5 (25,1-62,7)	44,8 (19,9-62,7)	0,575
Persepsi kesehatan umum, median (rentang)	50,9 (32,2-60,3)	48,5 (21,9-62,6)	0,995	52,0 (21,9-60,3)	47,6 (24,2-62,6)	0,989
Komponen kesehatan mental, median (rentang)	57,9 (36,3-64,3)	57,1 (31,0-70,4)	0,748	58,5 (31,0-64,3)	56,9 (34,0-70,4)	0,854
Energi/vitalitas, median (rentang)	63,3 (42,0-70,4)	60,9 (30,1-70,4)	0,154	60,9 (30,1-70,4)	63,3 (49,1-70,4)	0,459
Fungsi sosial, median (rentang)	46,3 (24,6-57,1)	46,3 (13,7-57,1)	0,189	46,3 (24,6-57,1)	46,3 (13,7-57,1)	0,804
Keterbatasan akibat masalah emosional, median (rentang)	55,3 (23,7-55,3)	55,3 (23,7-55,3)	0,759	55,3 (23,7-55,3)	55,3 (23,7-55,3)	1,000
Kesejahteraan mental, median (rentang)	55,0 (32,3-64,1)	52,7 (23,2-64,1)	0,831	55,0 (30,0-64,1)	52,7 (23,2-64,1)	0,571

Tabel 6. Nilai SF-36 menurut derajat hemofilia secara klinis dan indeks masa tubuh

Area SF-36	Nilai SF-36, median (rentang)					
	Derajat Hemofilia			Indeksi Masa Tubuh		
	Ringan	Sedang	Berat	Kurang	Cukup	Lebih
Komponen kesehatan fisik	38,3 (23,6-58,3)	37,7 (20,4-56,6)	41,6 (22,7-54,1)	38,3 (26,1-47,3)	42,1 (20,4-58,3)	37,2 (22,7-55,3)
Fungsi fisik	45,6 (9,4-57,1)	39,3 (25,7-57,1)	43,5 (9,4-57,1)	44,6 (25,7-52,9)	43,5 (27,8-57,1)	38,3 (19,4-57,1)
Keterbatasan akibat masalah fisik	42,1 (28,0-52,0)	42,1 (28,0-56,2)	49,2 (28,0-56,2)	49,2 (28,0-56,2)	45,6 (28,0-56,2)	42,1 (28,0-56,2)
Perasaan sakit/nyeri	44,8 (29,3-62,7)	37,7 (25,1-62,7)	46,5 (19,9-62,7)	41,8 (25,1-55,9)	46,5 (25,1-62,7)	46,5 (19,9-62,7)
Persepsi kesehatan umum	50,9 (32,2-62,6)	44,5 (28,9-57,9)	53,2 (21,9-60,9)	41,5 (26,5-57,9)	50,9 (32,2-62,6)	53,2 (21,9-60,9)
Komponen kesehatan mental	59,1 (42,7-70,4)	53,0 (36,4-65,1)	58,0 (31,0-65,7)	53,4 (36,4-63,3)	57,4 (41,9-65,1)	58,8 (31,0-70,4)
Energi/vitalitas	64,4 (49,1-68,0)	62,1 (30,1-70,4)	60,9 (32,5-70,4)	58,5 (30,1-68,0)	60,9 (42,0-70,4)	63,3 (32,5-70,4)
Fungsi sosial	43,6 (30,0-51,7)	40,9 (24,6-57,1)	46,3 (13,7-43,4)	46,3 (24,6-51,7)	46,3 (35,4-57,1)	46,3 (13,7-57,1)
Keterbatasan akibat masalah emosional	48,7 (34,3-55,3)	44,8 (23,7-55,3)	55,3 (23,7-55,3)	44,8 (23,7-55,3)	55,3 (23,7-55,3)	55,3 (23,7-55,3)
Kesejahteraan mental	57,2 (45,9-64,1)	51,5 (32,3-64,1)	55,0 (23,2-64,1)	52,7 (34,5-61,8)	53,8 (30,0-64,1)	55,0 (23,2-64,1)

* Nilai SF-36 yang dicantumkan adalah nilai berdasarkan nilai normal (norm-based scoring)

Tabel 7. Distribusi subjek setelah klasifikasi derajat hemofilia secara klinis yang dihubungkan dengan derajat hemofilia berdasarkan pemeriksaan faktor pembekuan

Derajat hemofilia berdasarkan pemeriksaan faktor pembekuan	Derajat hemofilia secara klinis		
	Ringan (n = 9)	Sedang (n = 18)	Berat (n = 39)
Hemofilia ringan (n=8)	7 (88%)	0	1 (12%)
Hemofilia sedang (n = 20)	2 (10%)	6 (30%)	12 (60%)
Hemofilia berat (n = 38)	0	12 (31%)	26 (69%)

Tabel 8 Nilai SF-36 menurut derajat hemofilia secara klinis dan derajat keterlibatan sendi

Area SF-36	Nilai SF-36, median (rentang)		p
	Ringan-Sedang	Berat	
Derajat hemophilia			
Komponen kesehatan fisik	46,5 (23,6-58,3)	35,0(20,4-53,3)	<0,001
Fungsi fisik	47,7(19,4-57,1)	38,3(19,4-52,9)	<0,001
Keterbatasan akibat masalah fisik	49,2 (28,0-56,2)	35,0 (28,0-56,2)	0,003
Perasaan sakit / nyeri	46,5(29,3-62,7)	42,2(19,9-62,7)	0,021
Persepsi kesehatan umum	53,2(32,2-62,6)	43,8(21,9-60,9)	0,027
Komponen kesehatan mental	58,5 (36,4-70,4)	56,9 (31,0-65,7)	0,163
Energi/vitalitas	63,3(49,1-70,4)	59,7 (30,1-70,4)	0,012
Fungsi sosial	46,3(30,0-57,1)	40,9 (13,7-57,1)	0,037
Keterbatasan akibat masalah emosional	55,3 (23,7-55,3)	44,8(23,7-55,3)	0,038
Kesejahteraan mental	56,1(34,5-64,1)	52,7 (23,2-64,1)	0,023
Derajat keterlibatan sendi			
Komponen kesehatan fisik	45,8 (25,5-58,3)	37,2 (20,4-53,3)	0,004
Fungsi fisik	48,8 (19,4-57,1)	38,3 (19,4-52,9)	0,007
Keterbatasan akibat masalah fisik	49,2 (28,0-56,2)	42,1 (28,0-56,2)	0,037
Perasaan sakit/nyeri	50,8 (37,5-62,7)	42,2 (19,9-62,7)	0,007
Persepsi kesehatan umum	53,2 (32,2-60,3)	47,6 (21,9-62,6)	0,065
Komponen kesehatan mental	58,8 (42,7-70,4)	57,1 (31,0-65,7)	0,444
Energi/vitalitas	63,3 (49,1-70,4)	60,9 (30,1-70,4)	0,103
Fungsi sosial	46,3 (35,4-57,1)	46,3 (13,7-57,1)	0,434
Keterbatasan akibat masalah emosional	55,3 (34,3-55,3)	53,0 (23,7-55,3)	0,054
Kesejahteraan mental	57,3 (39,1-64,1)	52,7 (23,2-64,1)	0,050

DISKUSI

Penelitian ini merupakan penelitian pertama mengenai kualitas hidup terkait kesehatan pada pasien hemofilia dewasa di Indonesia. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui gambaran kualitas hidup terkait kesehatan pada pasien hemofilia dewasa, dan melihat faktor-faktor yang mungkin berpengaruh terhadap kualitas hidup terkait kesehatan tersebut.

Di Indonesia, terdapat 1.409 pasien, baik anak maupun dewasa, yang terdiagnosis hemofilia. Di antara pasien hemofilia yang terdiagnosis di Indonesia, sebanyak 106 pasien merupakan pasien hemofilia dewasa yang terdaftar di Jakarta. Sebanyak 77 pasien hemofilia dewasa berobat ke Poliklinik Hematologi Onkologi Medik RSCM. Dari 77 pasien tersebut, 10 orang tidak melakukan kunjungan rutin ke poliklinik Hematologi Onkologi Medik (lima orang tinggal jauh dari RSCM dan memiliki kesulitan mobilitas, dua orang tinggal di luar pulau Jawa saat dilakukan penelitian, tiga orang menyatakan tidak memiliki waktu untuk berkunjung ke poliklinik), serta satu orang menolak untuk mengikuti penelitian. Dengan demikian, terdapat 55 subjek hemofilia A dan 11 subjek hemofilia B yang diteliti, dengan perbandingan 5:1.

Median usia subjek penelitian ini adalah 28 tahun dengan kisaran usia 18-57 tahun. Belum pernah dilakukan penelitian pada populasi subjek hemofilia dewasa di Indonesia sebelumnya. Dengan demikian, tidak terdapat data epidemiologi di Indonesia sebagai perbandingan.

Berdasarkan pemeriksaan kadar faktor VIII atau IX, sejumlah 38 subjek (58%) mengalami hemofilia berat, 20 subjek (30%) mengalami hemofilia sedang dan 8 subjek (12%) mengalami hemofilia ringan. Persentase subjek hemofilia berat, sedang, dan ringan pada pasien ini kurang lebih sama dengan penelitian Trippoli, dkk.¹² di Italia. Selain itu, pada penelitian ini didapatkan sebanyak 21 subjek (32%) dengan indeks massa tubuh lebih, 32 subjek (48%) dengan indeks massa tubuh cukup, dan 13 (20%) dengan indeks massa tubuh kurang. Dari 21 subjek dengan berat badan lebih, didapatkan 9 subjek mengalami obesitas I dan 1 subjek mengalami obesitas II. Angka ini kurang lebih sesuai dengan prevalensi berat badan lebih pada pasien hemofilia di Belanda, yaitu 35% pada tahun 2001.¹³

Dilakukan pencatatan jumlah penggunaan faktor pembekuan dalam 1 bulan dan 3 bulan terakhir (selama masa penelitian berlangsung). Penggunaan faktor VIII untuk subjek hemofilia A dalam 1 bulan terakhir memiliki median 4.880 IU (0-12.000 IU), sedangkan penggunaan dalam 3 bulan terakhir memiliki median 13.140 IU (570-36.000 IU). Penggunaan faktor VIII tersebut merupakan

kombinasi antara konsentrat faktor VIII dan derivat plasma (kriopresipitat). Penghitungan jumlah faktor VIII dalam kriopresipitat dilakukan dengan anggapan bahwa 1 unit kriopresipitat mengandung faktor VIII sejumlah 80 IU. Penggunaan faktor IX untuk subjek hemofilia B dalam 1 bulan terakhir memiliki median 1.800 IU (750-8.300 IU) dengan penggunaan dalam 3 bulan terakhir memiliki median 2.400 IU (2.100-10.700 IU). Penggunaan faktor IX seluruhnya menggunakan *Fresh Frozen Plasma* (FFP).

Dari 66 subjek penelitian, terdapat manifestasi perdarahan sendi berupa bengkak atau nyeri pada 106 sendi. Sedangkan, manifestasi perdarahan selain sendi terdapat pada 12 subjek (18%). Dari seluruh sendi, yang paling banyak mengalami perdarahan adalah sendi lutut (68%), diikuti sendi pergelangan kaki (47%) dan siku (32%). Delapan subjek (12%) tidak terlihat kelainan pada pemeriksaan radiologis sendi, 11 subjek (17%) mengalami keterlibatan sendi ringan-sedang, dan 47 subjek (71%) mengalami keterlibatan sendi berat. Tingginya prevalensi keterlibatan sendi pada penelitian ini sesuai dengan perkiraan, karena jenis terapi yang digunakan untuk pasien hemofilia di Indonesia masih berupa terapi "*on demand*". Negara lain yang juga menggunakan jenis terapi serupa adalah Cina. Pada penelitian Wang, dkk.¹⁴ di Cina, didapatkan hampir 75% pasien dengan hemofilia memiliki artropati sedang atau berat.

Berdasarkan derajat hemofilia secara klinis, didapatkan sejumlah 9 subjek (14%) mengalami hemofilia dengan klinis ringan, 18 subjek (27%) mengalami klinis sedang dan 39 subjek (59%) mengalami klinis berat. Hasil ini sesuai dengan perkiraan awal, karena pasien dengan hemofilia berat lebih mudah mengalami perdarahan. Hal ini menyebabkan pasien dengan hemofilia berat lebih mungkin untuk mencari pertolongan dibandingkan hemofilia sedang atau ringan.

SF-36 merupakan survei kesehatan berupa kuesioner singkat yang hanya terdiri dari 36 pertanyaan. Kuesioner ini dipilih karena bersifat umum, telah banyak digunakan dalam berbagai penelitian untuk menilai kualitas hidup pasien hemofilia dan telah divalidasi di Indonesia. Dari kuesioner tersebut dapat dihasilkan 8 skala profil kesehatan fungsional dan kesejahteraan serta pengukuran kesehatan fisik dan mental. Interpretasi hasil telah dibuat lebih mudah dengan sistem penilaian yang disebut "penilaian berdasarkan nilai normal" (*norm-based scoring*).

Pada penelitian ini, didapatkan median nilai SF-36 untuk area fisik berada dibawah populasi normal. Namun, area persepsi kesehatan umum memiliki nilai normal. Hal

ini hampir mirip dengan penelitian oleh Trippoli, dkk.¹² di Italia pada tahun 2001 yang mendapatkan bahwa keempat area fisik pada SF-36 secara konsisten lebih rendah pada subjek hemofilia dibandingkan dengan populasi normal. Area persepsi kesehatan umum memiliki nilai yang lebih baik mungkin karena area tersebut tidak sepenuhnya dipengaruhi kondisi fisik, namun juga kondisi mental subjek.

Median nilai SF-36 seluruh subjek untuk area mental berada di atas populasi normal, kecuali fungsi sosial. Pada kuesioner ini nilai, fungsi sosial ditentukan oleh dua pertanyaan, yaitu "Selama 4 minggu terakhir, dalam hal apa kesehatan fisik atau masalah emosional memengaruhi aktivitas normal anda dalam kegiatan sosial dengan keluarga, teman, tetangga dan kelompok?" dan "Selama 4 minggu terakhir berapa lama kesehatan fisik atau masalah emosional memengaruhi aktivitas sosial?"

Pada kedua pertanyaan tersebut, terdapat pengaruh kesehatan fisik. Sehingga, terdapat kemungkinan bahwa nilai fungsi sosial yang rendah pada penelitian ini dipengaruhi oleh nilai komponen fisik yang rendah. Hasil nilai SF-36 untuk area mental pada penelitian ini berbeda dengan penelitian Trippoli, dkk.¹² yang mendapatkan bahwa di antara keempat area mental, hanya area keterbatasan akibat masalah emosional yang terganggu.

Kualitas hidup subjek hemofilia dewasa dipengaruhi oleh berbagai faktor. Pada analisis bivariat penelitian ini didapatkan hubungan yang bermakna secara statistik antara derajat hemofilia secara klinis ($p = 0,001$) dan keterlibatan sendi ($p = 0,034$) dengan kualitas hidup. Pada analisis multivariat, didapatkan bahwa derajat hemofilia secara klinis ($OR = 6,189$) dan keterlibatan sendi ($OR = 2,194$) memengaruhi komponen kesehatan fisik kualitas hidup subjek hemofilia dewasa.

Setelah dilakukan penilaian variabel yang berpengaruh, penilaian dilanjutkan dengan mencari AUC. Terlihat bahwa yang paling berperan terhadap komponen fisik kualitas hidup adalah derajat hemofilia secara klinis yang dinilai berdasarkan frekuensi perdarahan sendi dalam 1 tahun terakhir. Nilai AUC keterlibatan sendi adalah 63% ($p = 0,099$; $IK\ 95\% = 0,475-0,785$) sedangkan nilai AUC derajat hemofilia secara klinis adalah 73% ($p = 0,004$; $IK\ 95\% = 0,593-0,867$). Jika variabel derajat hemofilia secara klinis dan keterlibatan sendi digabungkan, maka akan didapatkan peningkatan AUC menjadi sebesar 76,6% ($p = 0,001$; $IK\ 95\% = 0,639-0,983$).

Pada penelitian ini, didapatkan nilai SF-36 yang lebih tinggi diseluruh area kecuali perasaan sakit/nyeri dan persepsi kesehatan umum pada kelompok subjek

berusia <28 tahun dibandingkan dengan kelompok subjek ≥ 28 tahun. Namun dari area-area tersebut tidak ada yang bermakna secara statistik. Hal ini kurang lebih sesuai dengan berbagai penelitian lain mengenai kualitas hidup pada pasien hemofilia. Penelitian oleh Miners, dkk.¹⁵ mendapatkan penurunan nilai SF-36 yang bermakna secara statistik seiring dengan peningkatan usia pada fungsi fisik, keterbatasan akibat masalah fisik, dan komponen kesehatan fisik. Pada penelitian oleh Molho, dkk.¹⁶ didapatkan fungsi fisik, persepsi kesehatan umum, energi/vitalitas, fungsi sosial dan kesejahteraan mental yang lebih tinggi secara bermakna pada kelompok usia 18-23 tahun dibandingkan dengan kelompok usia 24-29 tahun. Sedangkan, penelitian oleh Trippoli, dkk.¹² memperlihatkan bahwa terdapat penurunan nilai SF-36 pada seluruh area seiring dengan bertambahnya usia.

Pada hemofilia berat umumnya perdarahan terjadi pertama kali pada usia ≤ 1 tahun. Berdasarkan penelitian *Canadian Hemophilia Primary Prophylaxis*¹⁷, didapatkan bahwa terdapat korelasi antara usia pertama kali terjadi perdarahan dengan derajat beratnya perdarahan pada hemofilia. Namun, pada penelitian ini tidak didapatkan hubungan yang bermakna secara statistik antara usia pertama kali terjadi perdarahan dengan nilai SF-36.

Pada penelitian ini, didapatkan subjek dengan berat badan lebih sejumlah 21 subjek (32%). Dari 21 subjek dengan berat badan lebih, didapatkan 9 subjek mengalami obesitas I dan 1 subjek mengalami obesitas II. Diperkirakan bahwa obesitas akan menurunkan status fungsional dan meningkatkan jumlah perdarahan sendi pada subjek dengan hemofilia sehingga menurunkan kualitas hidup. Pada penelitian ini tidak didapatkan hubungan yang bermakna secara statistik antara indeks massa tubuh dengan nilai SF-36 pada seluruh area kesehatan fisik maupun mental. Hal ini mungkin disebabkan oleh kecilnya jumlah subjek yang mengalami obesitas.

Pada penelitian ini didapatkan nilai SF-36 yang lebih rendah pada kelompok subjek hemofilia sedang dibandingkan dengan kelompok subjek hemofilia ringan dan hemofilia berat. Karena jumlah subjek hemofilia ringan sangat kecil ($n = 8$), dilakukan penggabungan antara kelompok hemofilia ringan dengan sedang untuk analisis data. Didapatkan nilai SF-36 yang lebih rendah pada kelompok subjek hemofilia ringan-sedang dibandingkan kelompok subjek hemofilia berat namun tidak bermakna secara statistik. Hal ini tidak sesuai dengan penelitian Miners, dkk.¹⁵ yang mendapatkan bahwa kelompok subjek hemofilia berat memiliki kualitas hidup terkait kesehatan lebih rendah pada seluruh area SF-36 kecuali

kesejahteraan mental dan kesehatan mental dibandingkan kelompok subjek hemofilia ringan/sedang.

Penelitian oleh Solovieva, dkk.¹⁸ di Finlandia menunjukkan bahwa subjek dengan hemofilia berat memiliki nilai fungsi fisik, keterbatasan akibat masalah fisik, perasaan sakit/nyeri, persepsi kesehatan umum dan komponen kesehatan fisik yang lebih rendah dibandingkan dengan hemofilia ringan atau sedang. Namun, perlu diketahui bahwa pada penelitian tersebut terdapat 40% subjek dengan hemofilia A berat yang secara klinis sesuai dengan hemofilia sedang. Juga, terdapat 33% subjek hemofilia sedang yang secara klinis sesuai dengan hemofilia berat.

Tidak bermaknanya hubungan antara derajat hemofilia dengan kualitas hidup pada penelitian ini mungkin disebabkan ada ketidaksesuaian antara derajat hemofilia berdasarkan kadar faktor VIII atau IX dengan manifestasi perdarahan secara klinis. Tidak selalu terdapat korelasi yang baik antara derajat hemofilia berdasarkan pemeriksaan laboratorium dan derajat hemofilia secara klinis. Studi *Orthopaedic Outcomes* menunjukkan bahwa sedikitnya 10% pasien dengan hemofilia A memiliki sendi normal pada awal studi dan saat diikuti selama 6 tahun berikutnya, setengah pasien ini tetap memiliki sendi normal.¹⁹ Santavirta, dkk.²⁰ juga melaporkan bahwa klasifikasi hemofilia berdasarkan kadar faktor VIII atau IX tidak berkorelasi baik dengan derajat penyakit secara klinis yang diukur baik dengan frekuensi episode perdarahan, atau dengan beratnya morbiditas muskuloskeletal, yang mencerminkan beratnya komplikasi muskuloskeletal. Sehingga, untuk subjek dengan hemofilia, derajat keparahan sebaiknya dinilai dengan derajat penyakit secara klinis dan beratnya morbiditas muskuloskeletal.¹⁸

Derajat hemofilia secara klinis pada penelitian ini ditentukan berdasarkan frekuensi perdarahan sendi yang terjadi dalam 12 bulan terakhir. Didapatkan bahwa sebagian besar subjek hemofilia ringan mengalami derajat klinis ringan. Namun, terdapat satu subjek hemofilia A ringan yang mengalami gejala klinis sesuai dengan hemofilia berat. Salah satu kemungkinan penyebab ketidaksesuaian antara kadar faktor pembekuan dengan beratnya gejala klinis pada subjek ini adalah terbentuknya antibodi terhadap faktor VIII (inhibitor). Sehingga, direncanakan pemeriksaan ulang faktor VIII dan kadar inhibitor pada subjek ini. Sebagian besar subjek hemofilia sedang (60%) mengalami derajat klinis berat, dan sebagian besar subjek hemofilia berat (69%) mengalami derajat klinis berat.

Pada penelitian ini dilakukan pemeriksaan radiologis dengan menggunakan skor Arnold-Hillgartner untuk

menilai derajat keterlibatan sendi. Skor Arnold-Hillgartner dipilih karena lebih sederhana dan memiliki sensitivitas dan spesifisitas lebih baik dibandingkan skor Petersson dalam mendeteksi hipertrofi sinovial.²⁶ Namun, karena radiografi konvensional tidak sensitif terhadap perubahan preklinik, maka pada analisis, subjek dengan hasil radiografi normal digabungkan dengan ringan-sedang.

Kelompok subjek dengan keterlibatan sendi ringan-sedang memiliki median nilai yang lebih tinggi pada seluruh area SF-36. Namun yang bermakna secara statistik adalah seluruh komponen kesehatan fisik kecuali persepsi kesehatan umum. Hal ini mungkin diakibatkan oleh adanya pengaruh komponen mental terhadap persepsi kesehatan umum.

Hasil penelitian ini secara umum sesuai dengan penelitian Wang, dkk.²¹ yang melaporkan bahwa derajat artropati menurunkan komponen fisik kualitas hidup. Namun pada penelitian tersebut tidak digunakan kuesioner SF-36 untuk menilai kualitas hidup, melainkan kuesioner kualitas hidup Cina (*China QoL*). Pada penelitian Royal, dkk.²² tahun 2002 di Eropa yang membandingkan kualitas hidup berdasarkan skor SF-36 antara subjek hemofilia yang mendapatkan terapi profilaksis dan "on demand", didapatkan komplikasi muskuloskeletal yang lebih tinggi pada subjek dengan terapi "on demand". Penelitian tersebut juga mendapati kualitas hidup yang lebih rendah secara bermakna pada komponen fisik. Sedikit berbeda dengan penelitian ini, komponen fisik yang terganggu pada penelitian Royal, dkk.²² adalah area perasaan sakit/nyeri, fungsi fisik, dan persepsi kesehatan umum.

Penelitian ini merupakan penelitian pertama yang mempelajari mengenai kualitas hidup pasien hemofilia dewasa di Indonesia dan faktor-faktor prediktornya. Berbeda dengan penelitian lain mengenai kualitas hidup terkait kesehatan pada pasien dewasa yang menggunakan kuesioner SF-36, penelitian ini menggunakan nilai berdasarkan populasi normal (*norm-based scoring*). Sehingga, tidak diperlukan data nilai SF-36 pada populasi normal sebagai pembanding dan dapat diklasifikasikan apakah nilai SF-36 pada area tertentu berada dibawah atau diatas nilai populasi normal.

Keterbatasan penelitian ini adalah *power* penelitian yang lemah. Setelah dilakukan penghitungan ulang, diperlukan sampel sebesar 1.304 subjek untuk mencapai *power* 80%. Hal ini tidak mungkin dicapai karena jumlah subjek hemofilia dewasa di Indonesia lebih kecil dari angka tersebut. Selain itu, pada penelitian ini juga tidak dilakukan penilaian terhadap antibodi faktor VIII atau IX (*inhibitor*), infeksi hepatitis B, hepatitis C, maupun HIV yang masih

kontroversial dalam hal pengaruhnya terhadap kualitas hidup pasien hemofilia dewasa. Sehingga, sebaiknya dilakukan penelitian lanjutan dengan jumlah sampel yang lebih besar untuk menilai faktor-faktor lain yang mungkin berhubungan dengan kualitas hidup pasien hemofilia dewasa. Faktor-faktor tersebut antara lain infeksi hepatitis B, hepatitis C, HIV, antibodi terhadap faktor VIII atau IX.

SIMPULAN

Gambaran kualitas hidup terkait kesehatan subjek hemofilia dewasa di Indonesia berdasarkan SF-36 menunjukkan hasil lebih rendah pada komponen fisik dibandingkan komponen mental. Derajat hemofilia secara klinis yang berat dan keterlibatan sendi yang berat merupakan fakto prediktor kualitas hidup buruk pasien hemofilia dewasa. Gabungan derajat hemofilia secara klinis dan keterlibatan sendi memiliki nilai prediksi yang lebih baik terhadap kualitas hidup terkait kesehatan pasien hemofilia dewasa.

DAFTAR PUSTAKA

- Roberts HR, Ma AD. *Overview of inherited hemorrhagic disorders*. In: Colman RW, Marder VJ, Clowes AW, George JN, Goldhaber SZ, editors. *Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p.3-16.
- Kessler CM, Mariani G. *Clinical manifestations and therapy of the hemophilias*. In: Colman RW, Marder VJ, Clowes AW, George JN, Goldhaber SZ, editors. *Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p.815-24.
- Tuddenham EG, Cooper DN. *The molecular genetics of haemostasis and its inherited disorders*. New York: Oxford University Press; 1994.
- Peyvandi F, Duga S, Akahvan S, Mannucci PM. Rare coagulation deficiencies. *Haemophilia*. 2002;8(3):308-21.
- Jones PK, Ratnoff OD. The changing prognosis of classic hemophilia (factor VIII "deficiency"). *Ann Intern Med*. 199;114(8):641-8.
- Fischer K, Van Der Bom JG, Mauser-Bunschoten EP, Roosendaal G, Van den Berg HM. Effects of haemophilic arthropathy on health-related quality of life and socio-economic parameters. *Haemophilia*. 2005;11(1):43-8.
- Lofqvist T, Nilsson IM, Berntorp E, Pettersson H. Haemophilia prophylaxis in young patients – a longterm follow-up. *J Intern Med*. 1997;241(5):395-400.
- Van den Berg HM, Fischer K, Mauser-Bunschoten EP et al. Long term outcome of individualised prophylactic treatment of children with severe haemophilia. *Br J Haematol*. 2001;112(3):561-5.
- Berntorp E, Boulyjenkov V, Brettler D et al. Modern treatment of haemophilia. *Bull World Health Organ*. 1995;73(5):691-701.
- Rodriguez-Merchan EC. Musculoskeletal Complications of Hemophilia. *HSS J*. 2010;6(1):37-42.
- Ware JE. SF-36 health survey: manual and interpretation guide. Boston: Quality Metric Health Assessment Lab; 2000.
- Trippoli S, Vaiani M, Linari S, Longo G, Morfini M, Messori A. Multivariate analysis of factors influencing quality of life and utility in patients with hemophilia. *Haematologica*. 2001;86(7):722-8.
- Hofstede FG, Fijnvandraat K, Plug I, Kamphuisen PW, Rosendaal FR, Peters M. Obesity: a new disaster for haemophilic patients? A nationwide survey. *Haemophilia*. 2008;14(5):1035-8.
- Wang T, Zhang L, Li H, Zhao H, Yang R. Assessing health-related quality-of-life in individuals with haemophilia in China. *Haemophilia*. 2004;10(4):370-5.
- Miners A, Sabin C, Tolley K, Jenkinson C, Kind P, Lee C. Assessing health-related quality-of-life in individuals with haemophilia. *Haemophilia*. 1999;5(6):378-85.
- Molho P, Rolland N, Lebrun T et al. Epidemiological survey of the orthopaedic status of severe haemophilia A and B patients in France. The French Study Group. *Haemophilia*. 2000; 6(1):23-32.
- Hang MX, Blanchette VS, Pullenayegum E, Mclimont M, Feldman BM: Canadian Hemophilia Primary Prophylaxis Study Group. Age at first joint bleed and bleeding severity in boys with severe hemophilia A: Canadian Hemophilia Primary Prophylaxis Study. *J Thromb Haemost*. 2011;9(5):1067-95.
- Solovieva S. Clinical severity of disease, functional disability and health-related quality of life. Three-year follow-up study of 150 Finnish patients with coagulation disorders. *Haemophilia*. 2001;7(1):53-63.
- Aledort LM, Haschmeyer RH, Pettersson H, the Orthopaedic Outcome Study Group. A longitudinal study of orthopaedics outcomes for severe factor-VIII-deficient hemophiliacs. *J Intern Med*. 1994;236(4):391-9.
- Santavirta N, Björvell H, Solovieva S et al. Empirically derived classification of coagulation disorders in 224 patients. *Haematologica*. 1996;81(4):316-23.
- Ng WH, Chu WCW, Shing MK, Lam WWM, Chik KW, Li CK, et al. Role of imaging in management of hemophilic patients. *AJR Am J Roentgenol*. 2005;184(5):1019-23.
- Royal S, Schramm W, Berntorp E, Giangrande P, Gringeri A, Ludlam C, et al. Quality-of- life differences between prophylactic and on-demand factor replacement therapy in European haemophilia patients. *Haemophilia*. 2002;8(1):44-50.