

**TESIS**

**PENGARUH PEMBERIAN HIDROKSIUREA TERHADAP  
PENINGKATAN KADAR HbF PADA ANAK DENGAN  
*TRANSFUSSION DEPENDENT THALASSEMIA***



Indah Ratna Sari  
NIM. 011328116308

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN KLINIK  
JENJANG MAGISTER FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS AIRLANGGA  
SURABAYA**

**2020**

**TESIS**

**PENGARUH PEMBERIAN HIDROKSIUREA TERHADAP  
PENINGKATAN KADAR HbF PADA ANAK DENGAN  
*TRANSFUSSION DEPENDENT THALASSEMIA***

**Untuk memperoleh Gelar Magister Kedokteran Klinik  
Dalam Program Studi Ilmu Kedokteran Klinik pada Jenjang Magister  
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga**

Indah Ratna Sari  
NIM. 011328116308

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN KLINIK  
JENJANG MAGISTER FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS AIRLANGGA  
SURABAYA**

**2020**

**HALAMAN PERSETUJUAN**

**TESIS INI TELAH DISETUJUI PADA  
TANGGAL, 20 FEBRUARI 2020**

**Oleh :  
Pembimbing Utama**



Prof. Dr. IDG. Ugrasena, dr., SpA(K)  
NIP. 195612211985021001

**Pembimbing Kedua**



Dr. Mia Ratwita Andarsini, dr., SpA(K)  
NIP. 196405271990101001

Mengetahui,  
Ketua Program Studi Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister



Dr. Adityawarman, dr., Sp. OG(K)  
NIP. 195811011986101002

**HALAMAN PENGESAHAN**

Tesis ini telah diuji dan dinilai oleh panitia penguji pada Program Studi Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga pada tanggal 20 Februari 2020

Panitia penguji,

Ketua : Prof. Dr. Teddy Ontoseno, dr.,Sp.A(K), SpJP, FIHA

Anggota :

1. Prof. Dr. I Dewa Gede Ugrasena, dr., Sp.A(K)
2. Dr. Mia Ratwita Andarsini, dr., Sp.A(K)
3. Dr. Retno Asih Setyoningrum, dr., Sp.A(K)
4. Dr. Yulistiani, Dra, Apt, M.Si

Ditetapkan dengan Surat Keputusan  
Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga  
Tentang Panitia Penguji Tesis

## KATA PENGANTAR

*Transfusion dependent thalassemia* merupakan bagian dari talasemia  $\beta$  yang ditandai dengan tidak ada atau berkurangnya produksi dari rantai  $\beta$ -globin, sehingga terdapat rantai  $\alpha$ -globin yang tidak berikatan dengan rantai  $\beta$ -globin. Rantai  $\alpha$ -globin yang berlebih akan menumpuk di dalam membran sel darah merah menyebabkan perubahan struktural dan fungsional sehingga menyebabkan terjadinya hemolisis dan anemia. Kemudian dipikirkan bagaimana caranya agar rantai  $\alpha$ -globin dapat berikatan dengan rantai globin yang lain, dalam hal ini rantai  $\gamma$ -globin. Hidroksiurea merupakan salah satu obat yang terbukti dapat meningkatkan produksi rantai  $\gamma$ -globin yang akan berikatan dengan rantai  $\alpha$ -globin menjadi hemoglobin janin (HbF) dan mengurangi frekuensi transfusi pada pasien talasemia. Beberapa cara yang pernah ditempuh agar frekuensi transfusi darah dapat berkurang yaitu dengan cara menggunakan eritropoetin, 5-azacytidine, turunan butirat dan hidroksiurea. Hidroksiurea telah menjadi obat pilihan untuk meningkatkan produksi HbF pada pasien talasemia  $\beta$ , namun 20% hingga 30% pasien *transfusion dependent thalassemia* tidak menunjukkan respons positif terhadap hidroksiurea. Apabila kebutuhan transfusi dapat dikurangi, maka komplikasi dapat dicegah sehingga kualitas hidup penderita talasemia dapat meningkat, meringankan beban keluarga dan kesehatan masyarakat. Sejumlah penelitian membuktikan bahwa hidroksiurea memiliki potensi terapi yang optimal untuk menaikkan kadar HbF dan memiliki efek samping lebih sedikit dibanding terapi yang lain. Dengan demikian terdapat peluang untuk melihat pengaruh hidroksiurea pada anak talasemia dalam rangka meningkatkan HbF serta

mengurangi kebutuhan transfusi. Penelitian ini juga belum pernah dilakukan di wilayah kerja RSUD Dr. Soetomo sebelumnya.

Tesis ini disusun untuk memenuhi salah satu persyaratan dalam menyelesaikan program studi Ilmu Kedokteran Klinik jenjang magister Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya. Hasil penelitian yang dicapai diharapkan dapat memberikan informasi mengenai pengaruh hidroksiurea terhadap peningkatan HbF pada anak dengan *transfusion dependent thalassemia*. Penelitian ini sudah seoptimal mungkin dilakukan dan menjadikan karya ilmiah dengan baik, namun masih banyak kekurangan sehingga saran dan kritikan yang bersifat konstruktif akan diterima dengan senang hati guna perbaikan.

**Penulis**

## UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur kepada Allah Subhanahu wa Ta'ala yang telah memberikan rahmat dan hidayah-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan tesis dengan judul “Pengaruh Pemberian Hidroksiurea terhadap Peningkatan Kadar HbF pada Anak dengan *Transfusion Dependent Thalassemia*” sebagai salah satu persyaratan untuk menerima tanda keahlian Magister Kedokteran Klinik dalam Program Studi Ilmu Kedokteran Klinik pada jenjang magister Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.

Terimakasih tak terhingga dan penghargaan yang setinggi-tingginya saya ucapkan kepada **Prof. Dr. I Dewa Gede Ugrasena, dr., Sp.A(K)** selaku pembimbing tesis I dan **Dr. Mia Ratwita Andarsini, dr., Sp.A(K)** selaku pembimbing tesis II yang telah mengorbankan waktu dan tenaganya untuk membimbing saya dengan penuh kesabaran, kesungguhan dan ketelitian dalam membekali dan mengarahkan dalam pembuatan naskah usulan penelitian hingga penyelesaian tesis ini.

Pada kesempatan ini, saya juga mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada :

1. **Prof. Dr. Soetojo, dr., Sp.U(K)**, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga dan **Prof. Dr. Agung Pranoto, dr., M.Sc, Sp.PD, K-EMD, FINASIM** selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga yang sebelumnya, yang telah memberikan kesempatan saya menempuh Program Studi Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.

2. **Dr. Joni Wahyuhadi, dr., Sp.BS(K)**, selaku Direktur RSUD Dr. Soetomo Surabaya dan **Harsono, dr., MPH.**, selaku Direktur RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang sebelumnya, yang telah memberikan saya kesempatan dan fasilitas selama masa pendidikan serta memberikan kemudahan dalam melakukan penelitian.
3. **Muhammad Faizi, dr., Sp.A(K)**, selaku ketua Departemen/SMF Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo dan **Sjamsul Arief, dr., MARS., Sp.A(K)** selaku ketua Departemen/SMF Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo yang sebelumnya, yang telah berkenan memberikan kesempatan kepada saya untuk menempuh pendidikan dan memperdalam pengetahuan di bidang Ilmu Kesehatan Anak serta atas bimbingan dan arahnya selama saya mengikuti masa pendidikan.
4. **Dr. Mahrus A. Rahman, dr., Sp.A(K)**, selaku Ketua Program Studi Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo dan **Prof. Dr. I Dewa Gede Ugrasena, dr., Sp.A(K)** selaku Ketua Program Studi Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo yang sebelumnya, yang telah memberikan kesempatan kepada saya untuk belajar dan membimbing saya dalam menempuh pendidikan dan memperdalam pengetahuan di bidang Ilmu Kesehatan Anak.
5. **Dr. Aditiawarman, dr., Sp.OG(K)**, selaku Ketua Program Studi Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo yang telah memberikan kesempatan untuk



belajar dan membimbing saya dalam menempuh pendidikan dan memperdalam pengetahuan di bidang Ilmu Kedokteran Klinik jenjang magister.

6. **Dr. Tarmono, dr., Sp.U(K)**, selaku ketua Komite Koordinasi Pendidikan Dokter Spesialis Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo yang telah memberikan saya kesempatan dan fasilitas selama masa pendidikan.
7. **Prof. Dr. I Dewa Gede Ugrasena, dr., Sp.A(K)** selaku Kepala Instalasi Rawat Inap (IRNA) Anak RSUD Dr. Soetomo yang telah memberikan kesempatan kepada saya untuk merawat pasien di IRNA Anak RSUD Dr Soetomo serta membimbing dalam memperdalam pengetahuan di bidang Ilmu Kesehatan Anak.
8. **Dwiyanti Puspitasari, dr., DTM&H, MCTM(TP), Sp.A(K)** selaku Sekretaris Program Studi Ilmu Kesehatan Anak dan **Hj. Siti Nurul Hidajati, dr., M.Kes., Sp.A(K)** selaku Sekretaris Program Studi Ilmu Kesehatan Anak sebelumnya, atas segala bimbingan selama saya mengikuti pendidikan.
9. **Dr. Irwanto, dr., Sp.A(K)** selaku Koordinator Penelitian dan Pengembangan Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo yang telah memberikan dan dukungan sejak awal naskah usulan penelitian sehingga tesis ini dapat diselesaikan.
10. **Prof. Dr. I Dewa Gede Ugrasena, dr., Sp.A(K), Dr. Mia Ratwita Andarsini, dr., Sp.A(K), Prof. Dr. Teddy Ontoseno, dr., Sp.A(K),**

**SpJP, FIHA, Dr. Retno Asih Setyoningrum,dr., Sp.A(K), Dr. Yulistiani, Dra, Apt, M.Si** selaku tim penguji, atas masukan, saran dan kritik yang sangat berharga dalam penyusunan tesis ini.

11. **Prastiya Indra Gunawan, dr., Sp.A(K)**, selaku dosen wali yang telah banyak membantu, membimbing dan mengarahkan saya selama menjalani pendidikan.
12. **Seluruh staf pengajar** di Departemen/SMF Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu, yang telah membimbing dan membantu saya dalam menyelesaikan masa pendidikan.
13. **Seluruh rekan sejawat PPDS Ilmu Kesehatan Anak** Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo, terlebih utama, rekan PPDS seangkatan saya: **Eko Wahyudi, dr., Tutwuri Handayani, dr., Rizki Arisanti, dr., Kartika Hardiyani, dr., Umamah, dr., Rizka Yulianti, dr., Emma Ratna Fury, dr., Resty Varia Tutupoho, dr., Dewi Rahmawati, Putri Wulan Sukmawati, dr., Dyah Wikanesthi, dr., Desy Nurrosalia, dr., Dinda Anest Tunjungsari, dr., dan Mardiyani Aprianto, dr.** yang telah bersama-sama dalam suka dan duka selama menempuh pendidikan magister dan spesialis anak, atas semua dukungan, bantuan dan semangat kebersamaan yang membuat kita kuat dan mampu menjalani semua rintangan.
14. **Seluruh paramedis dan karyawan/ti** di Instalasi Rawat Jalan, Instalasi Rawat Inap, Instalasi Rawat Darurat dan NICU GBPT yang telah membantu saya selama menempuh pendidikan.

15. **Seluruh staf karyawan/ti dan sekretaris divisi serta bagian Pendidikan** di lingkungan Departemen/SMF Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu, atas segala bantuan dan kerjasama selama masa pendidikan.
16. **Seluruh pasien beserta orang tua dan keluarganya**, yang terlibat dalam penelitian ini dan telah memberikan sumbangsih besar bagi penelitian ini dan ilmu kedokteran.
17. Yang sangat saya cintai dan hormati, orang tua saya, bapak **Moch. Busri (alm.)**, ibu **Oemi Salmah**, kedua mertua saya, bapak **Ir. Untung** dan ibu **Jamilah**. Kakak saya, **Ir. Yusron Faisal, Irfan Effendi, S.E., Nurul Aini, Syamsul Rizal**, serta seluruh keluarga besar saya yang tidak dapat kami sebutkan satu persatu. Saya bersyukur memiliki keluarga yang senantiasa memberikan dukungan, cinta kasih dan doa agar saya diberikan kelancaran dan kemudahan sehingga dapat menyelesaikan masa pendidikan.
18. Suami tercinta, **Adi Yurmansyah dr., Sp.B**, sekaligus teman hidup saya atas segala cinta kasih, dukungan, kesabaran, bantuan, pengertian dan doanya yang selalu menyertai saya selama menjalani masa pendidikan.
19. Ananda tercinta, **Wabil Akhtar Yurmansyah** dan **Uwais Andah Yurmansyah**, sumber kekuatan dan semangat, terima kasih atas senyum dan tawa riang gembira yang selalu menghiasi kehidupan selama masa pendidikan.

20. Serta semua pihak yang telah membantu sampai lulus masa pendidikan yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu.

Semoga penelitian ini bermanfaat bagi pembaca maupun rekan-rekan yang akan melakukan pengabdian di daerah dengan fasilitas terbatas termasuk saya sendiri dan dapat mengaplikasikan hasil penelitian ini. Penelitian ini diharapkan dapat bermanfaat bagi perkembangan ilmu kedokteran dan pada akhirnya bermanfaat bagi kesehatan anak-anak Indonesia. Semoga Allah SWT senantiasa melimpahkan rahmat dan hidayah-Nya kepada kita semua.

**Penulis**

**HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS**

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Indah Ratna Sari, dr.

NIM : 011328116308

Program Studi : Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister  
Minat Studi Ilmu Kesehatan Anak

Judul Tesis : Pengaruh Pemberian Hidroksiurea terhadap Peningkatan  
Kadar HbF pada Anak dengan *Transfussion Dependent  
Thalassemia*

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa Tesis saya ini adalah asli (hasil karya sendiri) dan bukan merupakan hasil peniruan atau penjiplakan (*plagiarism*) dari karya orang lain.

Tesis ini belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademik.

Dalam tesis ini tidak terdapat pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali secara tertulis dengan jelas dicantumkan sebagai acuan dengan disebutkan nama pengarang dan dicantumkan didalam daftar pustaka.

Demikian pernyataan ini dibuat tanpa adanya paksaan dari pihak manapun, apabila pernyataan ini tidak benar, maka saya bersedia menerima sanksi sesuai dengan norma dan peraturan yang berlaku di Universitas Airlangga.

Surabaya, 20 Februari 2020  
METERAI  
TEMPEL  
CB4EDAHF257815874  
6000  
ENAM RIBU RUPIAH  
Indah Ratna Sari, dr.  
NIM. 011328116308

**RINGKASAN**

*Transfusion dependent thalassemia* merupakan kelainan autosomal resesif bagian dari talasemia  $\beta$  mayor dengan karakteristik berkurangnya atau tidak adanya sintesis rantai  $\beta$ -globin yang normal, sehingga terdapat rantai  $\alpha$ -globin yang tidak berikatan dengan rantai  $\beta$ -globin. Rantai  $\alpha$ -globin yang berlebih akan menumpuk di dalam membran sel darah merah menyebabkan terjadinya hemolisis dan anemia. Kemudian dipikirkan bagaimana caranya agar rantai  $\alpha$ -globin dapat berikatan dengan rantai  $\gamma$ -globin. Hidroksiurea merupakan salah satu obat yang terbukti dapat meningkatkan produksi rantai  $\gamma$ -globin yang akan berikatan dengan rantai  $\alpha$ -globin membentuk hemoglobin janin (HbF) dan mengurangi frekuensi transfusi pada pasien talasemia. Beberapa cara yang pernah ditempuh agar frekuensi transfusi darah dapat berkurang yaitu eritropoetin, 5-azacytidine, turunan butirat dan hidroksiurea. Namun, hingga saat ini pemberian hidroksiurea dalam upaya meningkatkan kadar HbF pada anak *transfusion dependent thalassemia* masih merupakan kontroversi. Apabila kebutuhan transfusi dapat dikurangi, maka komplikasi dapat dicegah sehingga kualitas hidup penderita talasemia dapat meningkat, meringankan beban keluarga dan kesehatan masyarakat.

Hidroksiurea telah digunakan untuk terapi talasemia  $\beta$  mayor dan intermedia sejak tahun 1994. Sistematis review tentang efektifitas hidroksiurea pada pasien talasemia  $\beta$ , terbukti bahwa hidroksiurea memberikan manfaat untuk pasien, walaupun pasien tidak sepenuhnya bebas transfusi, namun hidroksiurea dapat mengurangi frekuensi transfusi. Dengan demikian terdapat peluang untuk

melihat pengaruh hidroksiurea pada anak talasemia dalam rangka meningkatkan HbF serta mengurangi kekerapan transfusi.

Proses pendataan dan pengambilan subjek penelitian dilakukan dalam kurun waktu 6 bulan di Instalasi Rawat Jalan Hemato Onkologi Anak RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Selama bulan April hingga November 2019 didapatkan 34 pasien *transfusion dependent thalassemia* di RSUD Dr. Soetomo, Surabaya secara random dibagi menjadi kelompok kontrol 17 pasien dan kelompok perlakuan 17 pasien. Plasebo diberikan pada kelompok kontrol, sedangkan hidroksiurea diberikan pada kelompok perlakuan (Hydroxyurea Medac® 10 mg/kg/hari) secara double blind dan dikonsumsi selama 6 bulan. Setiap pasien diperiksa Hb elektroforesis sebelum dan sesudah intervensi. Setiap bulan akan dilakukan pemeriksaan darah lengkap dan kebutuhan transfusi akan dihitung 6 bulan sebelum dan selama terapi.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa setelah 6 bulan terapi dengan hidroksiurea, kadar HbF meningkat pada pasien kelompok perlakuan (94.1%) ( $p < 0,001$ ) dan rata-rata peningkatan HbF adalah 0.25 g/dL ( $p 0,108$ ). Kebutuhan transfusi darah menurun pada kelompok perlakuan hingga 60% dengan rerata penurunan sebesar 37,94 ml / kgBW ( $p < 0,001$ ). Penggunaan hidroksiurea menimbulkan efek samping gastrointestinal dan hematologis pada anak dengan *transfusion dependent thalassemia*.

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan wawasan baru dalam memahami efek pemberian hidroksiurea terhadap penderita *transfusion dependent thalassemia* dan dapat dipakai sebagai dasar penatalaksanaan penderita *transfusion dependent thalassemia*.

**SUMMARY**

Transfusion dependent thalassemia is an autosomal recessive disorder part of the major  $\beta$  thalassemia characterized by reduced or no normal  $\beta$ -globin chain synthesis, so there is an  $\alpha$ -globin chain excess that does not bind to the  $\beta$ -globin chain. Excess of  $\alpha$ -globin chains will accumulate in the red blood cell membrane causing hemolysis and anemia. Hydroxyurea proven to increase the production of  $\gamma$ -globin chains which will bind to  $\alpha$ -globin chains to form fetal hemoglobin (HbF) and reduce the frequency of transfusion in thalassemia patients. Some drugs have been given to reduce transfusion requirement such as 5-azacytidine, butyrate and hydroxyurea derivatives. However, until now the administration of hydroxyurea in children with transfusion dependent thalassemia is still controversial. If transfusion requirement can be reduced, complications can be prevented so that the quality of life of thalassemia patients will improve, alleviating family burdens and public health.

Hydroxyurea has been used for the therapy of  $\beta$  major and intermedia thalassemia since 1994. A systematic review of the effectiveness of hydroxyurea in  $\beta$  thalassemia patients, it is evident that hydroxyurea provides benefits for patients, although patients are not completely free of transfusion, hydroxyurea can reduce the frequency of transfusion. Thus there is an opportunity to see the effect of hydroxyurea in thalassemia children in order to increase HbF and reduce the frequency of transfusions.

The data collection and research subjects were taken within a period of 6 months at the Hemato Oncology Outpatient Hospital Dr. Soetomo



Surabaya. During April to November 2019 there were 34 transfusion dependent thalassemia patients in Dr. Soetomo, Surabaya was randomly divided into a control group of 17 patients and a experimental group of 17 patients. The placebo was given in the control group, while hydroxyurea was given in the experimental group (Hydroxyurea Medac® 10 mg / kg / day) in a double blind and consumed for 6 months. Each patient underwent Hb electrophoresis before and after the intervention. Every month a complete blood count will be performed and the need for transfusion will be counted 6 months before and during therapy.

The results showed that after 6 months of hydroxyurea therapy, HbF level was increased in treatment group (94.1%) ( $p < 0,001$ ), and the mean difference of HbF level is 0.25 g/dL ( $p 0,108$ ). Transfusion requirement decreased in the treatment group by up to 60% with mean reduction of 37,94 ml / kgBW ( $p < 0,001$ ). The use of hydroxyurea causes gastrointestinal and haematological side effects in children with transfusion dependent thalassemia.

The results of this study are expected to provide new insights in understanding the effects of hydroxyurea in patients with transfusion dependent thalassemia and can be used as a basis for the management of transfusion dependent thalassemia patients.