

## DAFTAR ISI

|                                       |       |
|---------------------------------------|-------|
| Halaman Judul .....                   | i     |
| Halaman Persetujuan .....             | iii   |
| Halaman Pengesahan .....              | iv    |
| Kata Pengantar .....                  | v     |
| Ucapan Terima kasih .....             | vii   |
| Halaman Pernyataan Orisinalitas ..... | xiii  |
| Ringkasan .....                       | xiv   |
| Abstrak .....                         | xviii |
| DAFTAR ISI .....                      | xx    |
| DAFTAR TABEL .....                    | xxiii |
| DAFTAR GAMBAR .....                   | xxiv  |
| LAMPIRAN .....                        | xxv   |
| DAFTAR SINGKATAN .....                | xxvi  |
| <br>                                  |       |
| BAB 1 PENDAHULUAN .....               | 1     |
| 1.1 Latar Belakang .....              | 1     |
| 1.2 Rumusan Masalah.....              | 3     |
| 1.3 Tujuan Penelitian .....           | 3     |
| 1.3.1 Tujuan umum .....               | 3     |
| 1.3.2 Tujuan khusus .....             | 3     |
| 1.4 Manfaat Penelitian .....          | 4     |
| 1.4.1 Manfaat teoritis .....          | 4     |
| 1.4.2 Manfaat praktis .....           | 4     |
| BAB 2 TINJAUAN KEPUSTAKAAN .....      | 5     |
| 2.1 Talasemia .....                   | 5     |
| 2.1.1 Epidemiologi talasemia .....    | 5     |
| 2.1.2 Klasifikasi talasemia .....     | 6     |
| 2.1.3 Patofisiologi talasemia .....   | 9     |
| 2.1.3.1 Eritropoiesis .....           | 9     |
| 2.1.3.2 Biomolekuler talasemia .....  | 10    |

|  |  |           |
|--|--|-----------|
| 2.1.3.3                                | Genetika talasemia .....   | 14        |
| 2.1.3.4                                | Hemoglobin janin pada talasemia .....  | 16        |
| 2.1.4                                  | Komplikasi talasemia .....   | 18        |
| 2.1.5                                  | Terapi talasemia .....   | 19        |
| 2.1.5.1                                | Transfusi .....  | 19        |
| 2.1.5.2                                | Terapi farmakologi .....   | 20        |
| 2.1.5.3                                | Splenektomi .....  | 22        |
| 2.1.5.4                                | Transplantasi sumsum tulang.....   | 23        |
| 2.2                                    | Hidroksiurea .....   | 24        |
| 2.2.1                                  | Mekanisme kerja obat .....   | 26        |
| 2.2.2                                  | Dosis hidroksiurea .....   | 28        |
| 2.2.3                                  | Farmakokinetik .....   | 29        |
| 2.2.4                                  | Farmakodinamik .....   | 30        |
| 2.2.5                                  | Interaksi obat .....   | 31        |
| 2.2.6                                  | Efek samping hidroksiurea .....  | 32        |
| 2.2.7                                  | Toksisitas .....   | 34        |
| 2.3                                    | Induksi HbF dengan Hidroksiurea pada Talasemia .....                                 | 35        |
| 2.3.1                                  | Pemberian hidroksiurea pada <i>transfusion dependent</i><br><i>thalassemia</i> ..... | 38        |
| 2.3.2                                  | Efek hidroksiurea pada talasemia .....   | 41        |
| 2.3.3                                  | Respons talasemia dengan terapi hidroksiurea .....                                   | 44        |
| 2.3.4                                  | Efek samping hidroksiurea .....  | 47        |
| 2.4                                    | Kerangka Teori .....   | 50        |
| <b>BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL .....</b> |  | <b>52</b> |
| 3.1                                    | Kerangka Konsep .....  | 52        |
| 3.2                                    | Hipotesis Penelitian .....   | 54        |
| <b>BAB 4 METODE PENELITIAN .....</b>   |  | <b>55</b> |
| 4.1                                    | Desain Penelitian .....  | 55        |
| 4.2                                    | Lokasi Penelitian .....  | 56        |
| 4.3                                    | Populasi dan Sampel .....  | 56        |
| 4.3.1                                  | Populasi penelitian .....  | 56        |
| 4.3.2                                  | Sampel penelitian .....  | 56        |

|  |    |
|--|----|
| 4.3.3 Kriteria inklusi dan eksklusi .....  | 56 |
| 4.3.4 Besar sampel .....   | 57 |
| 4.4 Variabel Penelitian .....  | 58 |
| 4.4.1 Variabel bebas .....   | 58 |
| 4.4.2 Variabel tergantung.....   | 58 |
| 4.5 Definisi Operasional .....   | 58 |
| 4.6 Kriteria Putus Uji .....   | 64 |
| 4.7 Cara Kerja .....   | 64 |
| 4.8 Alur Penelitian .....  | 66 |
| 4.9 Analisis Data .....  | 67 |
| 4.10 Etik Penelitian .....   | 67 |
| BAB 5 HASIL PENELITIAN .....   | 68 |
| 5.1 Karakteristik Subjek Penelitian .....  | 68 |
| BAB 6 PEMBAHASAN .....   | 74 |
| 6.1 Karakteristik Dasar Subjek Penelitian .....  | 74 |
| 6.2 Peningkatan Kadar HbF pada Pasien <i>Transfusion Dependent</i><br><i>Thalassemia</i> .....         | 76 |
| 6.3 Peningkatan Kadar Hb pada Pasien <i>Transfusion Dependent</i><br><i>Thalassemia</i> .....          | 78 |
| 6.4 Penurunan Kebutuhan Transfusi pada Pasien <i>Transfusion Dependent</i><br><i>Thalassemia</i> ..... | 79 |
| 6.5 Efek Samping Terapi Hidroksiurea .....   | 82 |
| 6.6 Kelebihan dan Kekurangan Penelitian .....  | 84 |
| BAB 7 PENUTUP .....  | 85 |
| 7.1 Kesimpulan .....   | 85 |
| 7.2 Saran .....  | 85 |
| DAFTAR PUSTAKA .....   | 86 |

## DAFTAR TABEL

|            |  |    |
|------------|--|----|
| Tabel 2.1. | Sindroma talasemia .....   | 8  |
| Tabel 2.2. | Efek samping hidroksiurea .....  | 33 |
| Tabel 2.3. | Artikel mengenai efektifitas hidroksiurea<br>pada <i>transfusion dependent thalassemia</i> .....                       | 39 |
| Tabel 2.4. | Manifestasi hematologis pasien talasemia intermedia setelah<br>terapi hidroksiurea .....                               | 42 |
| Tabel 2.5. | Efek hematologis terapi hidroksiurea pada <i>transfusion<br/>dependent thalassemia</i> .....                           | 43 |
| Tabel 2.6. | Efek hematologis terapi hidroksiurea pada <i>non<br/>transfusion dependent thalassemia</i> .....                       | 44 |
| Tabel 2.7. | Efek samping terapi hidroksiurea .....   | 48 |
| Tabel 5.1. | Karakteristik pasien <i>transfusion dependent thalassemia</i>  | 69 |
| Tabel 5.2. | Peningkatan kadar HbF dan Hb setelah perlakuan pada<br>pasien <i>transfusion dependent thalassemia</i> .....           | 70 |
| Tabel 5.3. | Rerata perubahan kadar HbF sesudah dan sebelum perlakuan<br>pada pasien <i>transfusion dependent thalassemia</i> ..... | 70 |
| Tabel 5.4. | Selisih rerata kadar Hb selama 6 bulan sesudah dan<br>sebelum perlakuan .....  | 71 |
| Tabel 5.5. | Selisih rerata kebutuhan transfusi selama 6 bulan<br>sesudah dan sebelum perlakuan .....                               | 71 |
| Tabel 5.6. | Penurunan kebutuhan transfusi pasien <i>transfusion<br/>dependent thalassemia</i> sesudah perlakuan .....              | 72 |
| Tabel 5.7. | Efek samping pemberian hidroksiurea .....  | 73 |

## DAFTAR GAMBAR

|              |  |    |
|--------------|--|----|
| Gambar 2.1.  | Klasifikasi fenotip talasemia berdasarkan keparahan klinis dan kebutuhan transfusi .....   | 6  |
| Gambar 2.2.  | Diagram skematik kelompok gen $\alpha$ - dan $\beta$ -globin dan jenis hemoglobin yang dihasilkan pada setiap tahap perkembangan ..... | 11 |
| Gambar 2.3.  | Patofisiologi Talasemia $\beta$ .....  | 13 |
| Gambar 2.4.  | Gen $\alpha$ -globin pada kromosom 16 dan gen $\beta$ -globin pada kromosom 11 .....   | 15 |
| Gambar 2.5.  | Regulasi ekspresi HbF .....  | 20 |
| Gambar 2.6.  | Beberapa efek menguntungkan hidroksiurea untuk <i>sickle cell anemia</i> .....   | 27 |
| Gambar 2.7.  | Ringkasan jalur sinyal yang mengarah pada induksi $\gamma$ -globin pada progenitor eritroid dan sel K562 .....                         | 36 |
| Gambar 2.8.  | Pengaturan molekuler hemoglobin janin hingga dewasa dengan pengaturan <i>microRNA</i> .....  | 37 |
| Gambar 2.9.  | Variabilitas fenotip pada respons terhadap hidroksiurea  | 47 |
| Gambar 2.10. | Kerangka teori .....   | 50 |
| Gambar 4.1.  | Rancangan penelitian .....   | 55 |
| Gambar 4.2.  | Alur penelitian .....  | 66 |
| Gambar 5.1.  | Hasil penelitian .....   | 72 |

## LAMPIRAN

|             |  |     |
|-------------|--|-----|
| Lampiran 1  | Penjelasan penelitian untuk disetujui ( <i>Informed for consent</i> )...97                       |     |
| Lampiran 2  | Surat pernyataan persetujuan mengikuti penelitian .....  | 104 |
| Lampiran 3  | Lembar persetujuan tindakan medis .....  | 105 |
| Lampiran 4  | Lembar pengunduran diri .....  | 106 |
| Lampiran 5  | Formulir registrasi penelitian .....   | 107 |
| Lampiran 6  | Keterangan kelaikan etik .....   | 110 |
| Lampiran 7  | Hasil analisis statistik .....   | 111 |
| Lampiran 7a | Data subjek penelitian kelompok perlakuan .....  | 111 |
| Lampiran 7b | Data subjek penelitian kelompok kontrol .....  | 112 |
| Lampiran 7c | Karakteristik subjek penelitian .....  | 113 |
| Lampiran 7d | Analisis rerata peningkatan kadar HbF pada kelompok<br>perlakuan .....                           | 116 |
| Lampiran 7e | Analisis rerata perubahan kadar HbF pada kelompok<br>kontrol .....                               | 116 |
| Lampiran 7f | Analisis rerata peningkatan kadar Hb pada kelompok<br>perlakuan .....                            | 117 |
| Lampiran 7g | Analisis rerata peningkatan kadar Hb pada kelompok<br>kontrol .....                              | 117 |
| Lampiran 7h | Analisis rerata kebutuhan transfusi pada kelompok<br>perlakuan .....                             | 118 |
| Lampiran 7i | Analisis rerata kebutuhan transfusi pada kelompok<br>kontrol .....                               | 118 |
| Lampiran 7j | Analisis efek samping gastroenterologi .....   | 119 |
| Lampiran 7k | Analisis efek samping neurologi .....  | 119 |
| Lampiran 7l | Analisis efek samping dermatologi .....  | 120 |
| Lampiran 7m | Analisis efek samping hematologi .....   | 121 |
| Lampiran 7n | Analisis penurunan kebutuhan transfusi pasien <i>transfusion<br/>dependent thalassemia</i> ..... | 122 |

**DAFTAR SINGKATAN**

|         |   |
|---------|---|
| AHSP    | : <i>α Hemoglobin Stabilizing Protein</i>           |
| AIDS    | : <i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i>         |
| ALK4    | : Aktivin tipe I reseptor                           |
| ANC     | : <i>Absolute Neutrophil Count</i>                  |
| Ara-CTP | : <i>Arabinofuranosyl Cytosine Triphosphate</i>     |
| BCL11A  | : <i>B Cell Lymphoma 11A</i>                        |
| BUN     | : <i>Blood Urea Nitrogen</i>                        |
| cAMP    | : <i>cyclic Adenosine Monophosphate</i>             |
| CDC     | : <i>Centers for Disease Control and prevention</i> |
| CML     | : <i>Chronic Myelogenous Leukemia</i>               |
| CREB    | : <i>cAMP Response Element-Binding protein</i>      |
| DNA     | : <i>Deoxyribonucleic Acid</i>                      |
| EpoR    | : <i>Erythropoietin Receptor</i>                    |
| FAS     | : <i>Fas cell surface death receptor</i>            |
| FDA     | : <i>Food and Drug Administration</i>               |
| FOG1    | : kelompok dari GATA1                               |
| GATA1   | : <i>Gata-binding factor 1</i>                      |
| GFR     | : <i>Glomerular Filtration Rate</i>                 |
| GTP     | : <i>Guanosine Triphosphate</i>                     |
| Hb      | : Hemoglobin  |
| HbCS    | : Hb Constant Spring                                |
| HPFH    | : <i>Hereditary Persistence of Fetal Hemoglobin</i> |
| Hsp70   | : <i>Heat shock protein 70</i>                      |
| HSS     | : <i>DNase I-Hipersensitive site</i>                |
| HU      | : Hidroksiurea                                      |
| IPK     | : <i>glycophorin</i>                                |
| IRJ     | : Instalasi Rawat Jalan                             |
| IRNA    | : Instalasi Rawat Inap Anak                         |
| KK      | : Kelompok Kontrol                                  |
| KK1     | : Observasi Pertama Kelompok Kontrol                |

|      |   |
|------|---|
| KK2  | : Observasi Kedua Kelompok Kontrol                  |
| KL   | : <i>Kit Ligand receptor</i>                        |
| KLF1 | : <i>Kruppel-Like Factor 1</i>                      |
| KP   | : Kelompok Perlakuan Hidroksiurea                   |
| KP1  | : Observasi Pertama Kelompok Hidroksiurea           |
| KP2  | : Observasi Kedua Kelompok Hidroksiurea             |
| LCR  | : <i>Locus Control Region</i>                       |
| LDH  | : <i>Lactate Dehydrogenase</i>                      |
| LVEF | : <i>Left Ventricle Ejection Fraction</i>           |
| MAPK | : <i>Mitogen-Activated Protein Kinase</i>           |
| MCH  | : <i>Mean Corpuscular Hemoglobin</i>                |
| MCV  | : <i>Mean Corpuscular Volume</i>                    |
| MDR  | : <i>Multi Drug Resistant</i>                       |
| miR  | : <i>MicroRNA</i>                                   |
| MRI  | : <i>Magnetic Resonance Imaging</i>                 |
| MTD  | : <i>Maximum Tollerated Dose</i>                    |
| n    | : Besar sampel minimum                              |
| NFE2 | : <i>Nuclear Factor Erythroid 2</i>                 |
| NO   | : Nitrogen Monoksida                                |
| NRTI | : <i>Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor</i> |
| NTDT | : <i>Non-Transfusion Dependent Thalassaemias</i>    |
| P    | : Populasi  |
| pDE3 | : Phosphodiesterase 3                               |
| PPK  | : Pedoman Praktek Klinik                            |
| R    | : Randomisasi                                       |
| RCT  | : <i>Randomized Control Trial</i>                   |
| RSUD | : Rumah Sakit Umum Daerah                           |
| S    | : sampel  |
| SCA  | : <i>Sickle Cell Anemia</i>                         |
| SCD  | : <i>Sickle Cell Disease</i>                        |
| SCF  | : <i>Stem Cell Factor</i>                           |
| SD   | : Standar Deviasi                                   |



|            |   |
|------------|---|
| sGC        | : <i>soluble Guanylate Cyclase</i>  |
| SMD        | : <i>Standard Mean Differences</i>  |
| Sp         | : <i>Special protein</i>  |
| RNA        | : <i>Ribonucleic Acid</i>   |
| ROS        | : <i>Reaktive Oxygen Species</i>  |
| TDT        | : <i>Transfusion Dependent Thalassaemia</i>                                   |
| TM $\beta$ | : Talasemia $\beta$ mayor   |
| YTI-POPTI  | : Yayasan Thalassemia Indonesia-Perhimpunan Orangtua<br>Penderita Thalassemia |
| WHO        | : <i>World Health Organization</i>  |
| 5-Aza      | : 5-azacytidine   |
| $\beta$ TI | : Talasemia $\beta$ Intermedia  |
| $\mu_1$    | : Rerata HbF pada kelompok perlakuan  |
| $\mu_2$    | : Rerata HbF pada kelompok control  |
| $\sigma_1$ | : Simpangan baku pada kelompok perlakuan                                      |
| $\sigma_2$ | : Simpangan baku pada kelompok kontrol  |