



INNOVATIVE: Journal Of Social Science Research

Volume 3 Nomor 3 Tahun 2023 Page 6782-6797

E-ISSN 2807-4238 and P-ISSN 2807-4246

Website: <https://j-innovative.org/index.php/Innovative>

Efek Hidroksiurea Terhadap Thalassemia-B Bergantung Transfusi: Laporan Kasus Berbasis Bukti

Henny Tannady Tan^{1✉}, Eifel Faheri²

(1) Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Krida Wacana

(2) Divisi Hematologi Onkologi Medik, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Andalas

Email : henny.tannady@ukrida.ac.id^{1✉}

Abstrak

Latar Belakang: Akumulasi besi akibat transfusi darah rutin pada thalassemia berbahaya untuk banyak organ, dapat menyebabkan gagal jantung, sirosis dan kanker hati, keterlambatan pertumbuhan dan kelainan sistem endokrin. Beberapa studi memperlihatkan hidroksiurea dapat mengurangi kebutuhan transfusi. Tujuan: Mengetahui efek pemberian hidroksiurea terhadap Thalassemia- β bergantung transfusi dengan menganalisis bukti ilmiah. Metode: Penelusuran literatur dilakukan pada beberapa *database* yaitu PubMed, Cochrane, dan ProQuest. Penyeleksian artikel dilakukan dengan skrining judul atau abstrak, telaah teks lengkap, dan menentukan terpenuhinya kriteria inklusi dan eksklusi sehingga diperoleh dua studi. Telaah kritis menggunakan Oxford Center for Evidence-based Medicine. Hasil: Terdapat 2 studi *RCT* yang relevan dengan kriteria inklusi dan pertanyaan klinis. Kedua studi menemukan penurunan kebutuhan transfusi darah, volume transfusi darah, penurunan inefektifitas eritropoiesis dengan penggunaan hidroksiurea. Splenomegali, HbE dan *Xmn1* polimorfisme merupakan prediktor keberhasilan terapi dengan hidroksiurea. Kesimpulan: Penggunaan hidroksiurea pada pasien Thalassemia- β bergantung transfusi menurunkan kebutuhan transfusi darah dan volume transfusi darah.

Kata Kunci: *Thalassemia- β , transfusi, hidroksiurea*

Abstract

Background: Iron accumulation due to routine blood transfusions in thalassemia is dangerous for many organs, can cause heart failure, cirrhosis and liver cancer, growth retardation and endocrine system disorders. Several studies have shown that hydroxyurea can reduce the need for transfusion.

Objective: To determine the effect of hydroxyurea administration on transfusion-dependent β -thalassemia by analyzing scientific evidence. Methods: A literature search was conducted on several databases, namely PubMed, Cochrane, and ProQuest. Article selection was carried out by screening titles or abstracts, reviewing the full text, and determining whether the inclusion and exclusion criteria were met in order to obtain two studies. Critical review using the Oxford Center for Evidence-based Medicine. Results: There were 2 RCT studies that were relevant to the inclusion criteria and clinical questions. Both studies found decreased blood transfusion requirements, blood volume, and reduced erythropoiesis ineffectiveness with the use of hydroxyurea. Splenomegaly, HbE and Xmn1 polymorphisms are predictors of successful therapy with hydroxyurea. Conclusion: The use of hydroxyurea in transfusion-dependent β -thalassemia patients reduces the need for blood transfusions and the volume of blood transfusions.

Keywords: *Thalassemia- β , transfusion, hydroxyurea*

PENDAHULUAN

Thalassemia- β yang disebabkan oleh kelainan genetik pada ekspresi gen β -globin merupakan kelainan darah yang diwariskan yang paling banyak terjadi. (Vinicius de Paula et al., 2003) Thalassemia- β sebelumnya dikenal sebagai *Mediterranean anemia*, karena paling banyak ditemukan di Italia, Yunani, dan negara lainnya yang berbatasan dengan laut *Mediterranean*, nama lainnya lagi adalah *Cooley's Anemia* karena banyak ditemukan pada daerah dengan endemi malaria. Namun istilah tersebut menjadi kurang tepat karena terjadi perubahan jumlah kasus Thalassemia- β , yaitu kini banyak ditemukan pada negara Asia, *Middle Eastern* dan India, yaitu sekitar 40.000 kelahiran dengan Thalassemia- β setiap tahunnya. (Steinberg, 2022)

Indonesia termasuk salah satu negara dalam sabuk thalassemia dunia, yaitu negara dengan frekuensi gen (angka pembawa sifat) thalassemia yang tinggi. Berdasarkan penelitian epidemiologi di Indonesia, frekuensi gen thalassemia beta berkisar 3-10%. Terdapat 13 macam mutasi thalassemia yang ditemukan di Indonesia, dan mutasi terbanyak yang ditemukan adalah HbE. Data dari Unit Kerja Koordinasi Hematologi Onkologi Anak Indonesia tahun 2014 mendapatkan distribusi Thalassemia Mayor di Indonesia paling banyak terdapat di Jawa Barat yaitu 3.180 kasus diikuti oleh Jakarta sebesar 1.723 kasus dan Jawa Tengah sebesar 920 kasus, sementara di Sumatera Barat sebesar 42 kasus. Jumlah kasus ini meningkat 75-100 orang / tahun. (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2018) (Wulandari, 2018)

Thalassemia- β merupakan sindrom kelainan yang diwariskan dan masuk ke dalam

kelompok hemoglobinopati. Hemoglobinopati adalah kelainan yang disebabkan oleh gangguan sintesis hemoglobin akibat mutasi gen globin yang membentuk HbA (*adult haemoglobin*). (Atmakusuma & Setyaningsih, n.d.) (Yasara et al., 2021) Mutasi genetik dari gen β -globin menyebabkan β -hemoglobinopati, yang paling sering adalah sindrom sel sickle dan Thalassemia- β . Pada Thalassemia- β terjadi penurunan sintesis rantai β -globin yang disebabkan mutasi gen β -globin. Mutasi homozigot menyebabkan Thalassemia- β mayor sedangkan mutasi heterozigot menyebabkan Thalassemia- β trait. Mutasi titik pada kodon ke-26 dari gen β -globin menghasilkan abnormalitas struktur protein β -globin (β^E). Molekul hemoglobin yang tersusun dari rantai α -globin dan β^E -globin dikenal sebagai HbE ($\alpha_2 \beta^E_2$). Kombinasi dari Thalassemia- β dan mutasi β^E dikenal sebagai HbE Thalassemia- β . (Yasara et al., 2021)

Thalassemia- β memiliki spektrum klinis yang luas dan secara tradisional diklasifikasikan menjadi Thalassemia Mayor (TM), Thalassemia Intermedia (TI), dan Thalassemia Minor. Pada tahun 2012, International Thalassemia Federation membuat suatu terminologi baru yaitu berdasarkan klasifikasi klinis yaitu *Transfusion-Dependent Thalassemia* (TDT) atau Thalassemia bergantung transfusi dan *Non-Transfusion-Dependent Thalassemia* (NTDT) atau Thalassemia tidak bergantung transfusi. Thalassemia- β yang bergantung transfusi meliputi Thalassemia- β mayor, Thalassemia- β intermedia berat, HbE Thalassemia- β , dan HbH Thalassemia- β . (Sanchez-Villalobos et al., 2022)

Penatalaksanaan utama pada Thalassemia- β bergantung transfusi adalah transfusi darah setiap 2-4 minggu dengan target hemoglobin adalah 9-10,5 g/dL atau 11-12 g/dL pada pasien dengan komplikasi kardiovaskular, disertai dengan terapi kelasi besi oral untuk mencegah akumulasi dari besi akibat transfusi darah. (Steinberg, 2022) (Farmakis et al., 2022) Pada pasien yang mendapatkan transfusi darah secara rutin, penumpukan besi dalam tubuh tidak dapat dihindari karena kurangnya mekanisme ekskresi besi dari dalam tubuh. Akumulasi dari besi berbahaya untuk banyak organ, dapat menyebabkan gagal jantung, sirosis dan kanker hati, keterlambatan pertumbuhan dan berbagai kelainan sistem endokrin. (Farmakis et al., 2022) Sementara terapi lainnya seperti splenektomi meningkatkan risiko thrombosis, hipertensi pulmonal, ulkus tungkai dan kolelitiasis sedangkan *Hematopoietic stem cell transplant* (HSCT) merupakan satu-satunya terapi kuratif yang tersedia untuk Thalassemia- β masih sangat terbatas dilakukan dikarenakan masalah donor dan risiko *graft-versus-host-disease*. Terapi yang berkembang untuk mengurangi kebutuhan transfusi adalah melalui farmakologi oral meliputi hidroksiurea, *Janus kinase 2 inhibitors* (Ruxolitinib), dan *Activin receptor trap ligand* (Luspatercept, Sotatercept). (Cappellini & Motta, 2017)

Hidroksiurea sendiri telah disetujui penggunaannya oleh *Food and Drug Administration* (FDA) pada sindrom sel sickle. (Yasara et al., 2021) Hidroksiurea merupakan antimetabolit, agen

sitotoksik dan antineoplastik yang digunakan pada kelainan mieloproliferatif. Penemuan hidroksiurea dapat meningkatkan HbF merupakan dasar dari penggunaan hidroksiurea pada sindrom sel sickle. (Memon et al., 2022) Mekanisme primer hidroksiurea pada β -hemoglobinopati adalah dengan meningkatkan ekspresi gen γ -globin pada sel eritroid. Kemudian γ -globin ini akan bergabung dengan α -globin pada sel darah merah yang menghasilkan HbF ($\alpha_2\gamma_2$). Dengan peningkatan HbF akan meningkatkan hemoglobin, hematokrit, *mean corpuscular volume* (MCV) dan *mean corpuscular haemoglobin* (MCH) dan mengurangi kebutuhan transfusi darah. (Yasara et al., 2021)

Penggunaan hidroksiurea pada pasien dengan Thalassemia- β bergantung transfusi masih menjadi perdebatan. Hasil dari meta-analisis yang dilakukan pada tahun 2017 memiliki hasil yang berbeda dengan systematic review yang dilakukan pada tahun 2015 dan 2019 mengenai efek hidroksiurea pada pasien dengan Thalassemia- β bergantung transfusi. (Yasara et al., 2021) Oleh karena itu, studi ini dilakukan untuk mengetahui efek hidroksiurea terhadap Thalassemia- β bergantung transfusi khususnya pada usia dewasa.

ILUSTRASI KASUS

Seorang perempuan usia 24 tahun datang dengan keluhan sesak nafas sejak 4 hari terakhir. Sesak nafas meningkat dengan aktifitas dan berkurang dengan istirahat, serta tidak berhubungan dengan perubahan posisi tidur terlentang maupun duduk. Demam, batuk dan bunyi nafas menciut disangkal. Tidak terdapat keluhan nyeri kepala, mual, muntah, BAB dan BAK. Tidak terdapat riwayat alergi makanan dan cuaca pada pasien. Pasien sudah dikenal dengan Talasemia Beta HbE sejak 6 bulan lalu dan rutin menjalani transfusi darah dengan 3-4 unit sel darah merah setiap bulannya. Selain Thalassemia- β HbE, pasien juga dikenal dengan Anemia Hemolitik Autoimun, Hipogonadisme Hipogonadotropin dan Hipotiroid Subklinis. Pasien rutin mendapatkan Metilprednisolon 3x8 mg dan Siklosporin 1x50 mg.

Dari pemeriksaan fisik didapatkan keadaan umum tampak sakit sedang, kesadaran *compos mentis cooperative*, tekanan darah 120/70 mmHg, frekuensi nadi 115 kali/menit, frekuensi nafas 26 kali/menit, suhu 36,5 C dan SpO2 98% dengan nasal kanul 3 liter per menit. Pada pemeriksaan umum mata terdapat konjuntiva anemis, wajah terdapat *facies coli*, pada pemeriksaan abdomen didapatkan hepatomegali dengan hepar teraba 3 jari dibawah arcus costa, 2 jari di bawah prosesus xyphoideus dan splenomegali dengan *Schuffner VIII*, pemeriksaan tanda seks sekunder didapatkan rambut di ketiak dan pubis tidak ada, serta mammae tidak berkembang. Hasil pemeriksaan laboratorium pada saat penegakkan diagnosis 6 bulan lalu didapatkan hasil *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC) menunjukkan HbA 54,8 %, HbA2 5,3%, HbF -, HbE 39,9%, Hasil Direct Coomb's Test (+4), LH 0,24 mIU/mL, FSH 1,9 mIU/mL,

Estradiol <10 pg/mL, GH 0,52 ng/mL, FT4 17,48 mol/L, TSH 6 μ IU/mL, Ferritin 763 ng/mL. Pemeriksaan laboratorium pada rawatan ini didapatkan Hb 5,2 g/dL, Ht 16%, Leukosit 3.520/mm³, trombosit 815.000/mm³, MCV 64 fL, MCH 20 pg, MCHC 32%, dan Ferritin 1071,43 ng/ml. EKG menunjukkan sinus takikardi dengan *left ventricular hypertrophy*. Expertise x-ray torak menunjukkan kardiomegali, tidak tampak infiltrate pada paru kanan dan kiri. Pasien didiagnosis sebagai anemia berat mikrositik hipokromik ec Thalassemia- β HbE, Anemia Hemolitik Autoimun, Trombositosis ec anemia kronik, Hipogonadisme Hipogonadotropin dan Hipotiroid Subklinis. Pasien direncanakan untuk mendapatkan transfusi darah.

Selama sakit, pasien mendapatkan transfusi sel darah merah sebanyak 5 unit dan keluhan sesak nafas pasien berkurang setelah mendapatkan transfusi darah. Pemberian metilprednisolon 3x8 mg, siklosporin 1x50 mg, deferasirox 2x500 mg dilanjutkan. Pemberian hidroksiurea direkomendasikan pada pasien ini dengan tujuan untuk mengurangi kebutuhan transfusi darah.

METODE

Pertanyaan klinis ditentukan berdasarkan *population, intervention, comparison, dan outcome* (PICO) dari penelitian ini. Pertanyaan klinis dari studi ini adalah: Apakah pemberian hidroksiurea dapat mengurangi kebutuhan transfusi darah pada pasien thalassemia- β yang bergantung pada transfusi darah?

P : Pasien dewasa dengan thalassemia- β bergantung transfusi

I : Hidroksiurea

C : Plasebo

O : Kebutuhan transfusi darah

Seleksi artikel berdasarkan kriteria eksklusi dan inklusi. Kriteria inklusi berupa 1) pasien dengan thalassemia- β yang bergantung pada transfusi darah; 2) Pasien berusia dewasa (usia \geq 18 tahun); 3) Pemberian hidroksiurea; 4) hasil studi berupa kebutuhan transfusi darah; 5) randomized clinical trials (RCT); 6) publikasi dalam 5 tahun terakhir. Artikel yang tidak ditulis dalam bahasa inggris atau tidak memiliki naskah lengkap akan dieksklusi.

Penelusuran literatur secara sistematis dilakukan pada 19-23 April 2023, menggunakan Booleans OR dan AND di tiga database yaitu PubMed, Cochrane, dan ProQuest. Strategi penelusuran literatur ditampilkan pada tabel 1. Pencarian dilakukan pada Titles/abstracts dan menggunakan MeSH terms sesuai desain studi dan pertanyaan klinis dengan kata kunci pencarian meliputi " β -thalassemia", "beta-thalassemia", "transfusion-dependent", dan "hydroxyurea". Penelusuran ulang menggunakan Mendeley dilakukan untuk mengeksklusi artikel yang terduplikasi. Terdapat tiga studi yang dilakukan telaah kritis menggunakan Oxford

Center of Evidence-based medicine (CEBM) critical appraisal tools untuk randomized controlled trial oleh penulis. Telaah menilai aspek validity, importance, dan applicability dari studi.

Tabel 1. Penelusuran Literatur

Database	Keywords in search	Hits
PubMed	(((Beta Thalassemia) AND Major AND (Transfusion)) AND (Dependent)) AND (Hydroxyurea),"("beta thalassaemia"[All Fields] OR "beta thalassemia"[MeSH Terms] OR "beta thalassemia"[All Fields] OR ("beta"[All Fields] AND "thalassemia"[All Fields]) OR "beta thalassemia"[All Fields]) AND ("major"[All Fields] OR "majored"[All Fields] OR "majoring"[All Fields] OR "majorities"[All Fields] OR "majority"[All Fields] OR "majors"[All Fields]) AND ("blood transfusion"[MeSH Terms] OR ("blood"[All Fields] AND "transfusion"[All Fields]) OR "blood transfusion"[All Fields] OR "transfusion"[All Fields] OR OR "dependences"[All Fields] OR "dependencies"[All Fields] OR "dependency, ("beta thalassaemia"[All Fields] OR "beta thalassemia"[MeSH Terms] OR "beta thalassemia"[All Fields] OR ("beta"[All Fields] AND "thalassemia"[All Fields]) OR "beta thalassemia"[All Fields]) AND ("blood transfusion"[MeSH Terms] OR ("blood"[All Fields] AND "transfusion"[All Fields]) OR "blood transfusion"[All Fields] OR "transfusion"[All Fields] OR "transfusions"[All Fields] AND ("dependant"[All Fields] OR "dependants"[All Fields] OR "depended"[All Fields] OR "dependences"[All Fields] OR "dependencies"[All Fields] OR "dependency, OR "hydroxyurea"[All Fields]	7
Cochrane	#1 "β-thalassemia":ti,ab,kw AND Transfusion Dependent:ti,ab,kw AND Hydroxyurea:ti,ab,kw (Word variations have been searched) #2 "beta-thalassemia":ti,ab,kw AND Transfusion Dependent:ti,ab,kw AND Hydroxyurea:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	26
ProQuest	(Beta-Thalassemia OR β-Thalassemia) AND (Transfusion-Dependent) AND (Hydroxyurea)	127

HASIL DAN PEMBAHASAN

Dari skrining dari judul dan abstrak, didapatkan 5 studi yang memenuhi kriteria. Kemudian studi akan dieksklusi apabila tidak memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Terdapat 3 artikel yang dieksklusi akibat 1 artikel adalah literature review, 2 artikel tidak memiliki outcome yang sesuai. Hanya dua artikel yang memenuhi kriteria dan dianalisis dalam literatur ini (gambar 1).

Berdasarkan dua literatur yang digunakan, keduanya merupakan RCT sehingga memiliki level of evidence 1b (tabel 2, 3, dan 4). Subjek penelitian merupakan pasien dengan β -thalassemia bergantung transfusi. Subjek dibagi ke dalam tiga kelompok yaitu yang mendapatkan intervensi hidroksiurea, thalidomide dan kontrol pada studi Bhattacharjee U et al. dan pada studi Yasara N et al. subjek dibagi kedalam dua kelompok yaitu hidroksiurea dan kontrol. Yasara N et al., dan Bhattacharjee U et al. tidak memenuhi tiga poin dari kriteria validitas yaitu strategi pencarian, penilaian kualitas studi, dan kesamaan hasil studi. Hal ini dikarenakan studi yang dilakukan bukanlah suatu meta-analisis ataupun systematic review sehingga tidak dilakukan strategi pencarian serta tidak dilakukan penilaian kualitas studi oleh ahli lain dan tidak melibatkan studi lain dalam analisis hasil sehingga tidak terdapat kesamaan hasil studi. Karakteristik studi ditampilkan pada tabel 5.

Studi	Validitas								Level of evidence
	PICO	Strategi pencarian	Desain studi	Penilaian kualitas studi	Kualitas tinggi	Hasil dalam tabel/forest plot	Kesamaan hasil studi	Hasil	
Yasara N et al.(Yasara et al., 2022)	+	-	+	-	+	+	-	A	1b
Bhattacharjee U et al.(Bhattacharjee et al., 2023)	+	-	+	-	+	+	-	A	1b

Tabel 2. Kriteria Validitas

Tabel 3. Kriteria Kepentingan (*Importance*)

Studi	Luaran	Hasil penelitian yang penting
Yasara N et al. (2022)	Penurunan volume transfusi darah, peningkatan persentase HbF, penurunan sTfR, Efek samping hidroksiurea, efek karakter klinis, genotype α - dan β -globin dan <i>Xmn1</i> polimorfisme dari γ -globin terhadap efek hidroksiurea	<ul style="list-style-type: none"> - Penurunan volume transfusi darah pada kelompok hydroxyurea-responders dibandingkan dengan kelompok plasebo pada bulan ke-6 periode intervensi ($77,4 \pm 27,9$ vs $102,1 \pm 28,1$ ml/kg; p-value = 0,015) dan pada bulan ke-6 periode post intervensi ($77,6 \pm 24,3$ vs $100,6 \pm 27,3$ ml/kg; p-value = 0,034) - Peningkatan HbF pada penggunaan hidroksiurea (RR 5,5; 95% CI 1,3-22,8; p-value = 0,013) - Penurunan sTfR pada penggunaan hidroksiurea (RR 5,7; 95% CI 1,4-23,7; p-value = 0,013) - Efek samping hidroksiurea terjadi pada 7 subjek (23%) yaitu nyeri kepala, trombositopenia, leukopenia, infeksi saluran kemih, hiperpigmentasi, mual, muntah dan nyeri abdomen. Semua efek samping mengalami perbaikan setelah hidroksiurea dihentikan. - Karakter klinis jenis kelamin laki-laki tidak dapat memprediksikan respon yang baik dari terapi hidroksiurea (RR 1,1; 95% CI 0,2-0,5; p-value = 0,93) - Karakter klinis usia > 18 tahun tidak dapat memprediksikan respon yang baik dari terapi hidroksiurea (RR 0,9; 95% CI 0,2-4,3; p-value = 0,93) - Karakter klinis hepatomegali tidak dapat memprediksikan respon yang baik dari terapi hidroksiurea (RR 7,0; 95% CI 0,6-73,9; p-value = 0,07) - Karakter klinis splenomegali dapat memprediksikan respon yang baik dari terapi hidroksiurea (RR 13; 95% CI 1,9-87; p-value = 0,004) - Karakter klinis splenektomi tidak dapat memprediksikan respon yang baik dari terapi

Bhattacharjee
U et al. (2023)

Perubahan hemoglobin, efek samping dari hidroksiurea, perubahan volume transfusi darah, persentase subjek dengan peningkatan hemoglobin > 2 g/dl, 1-2 g/dl, dan <1 g/dl, perubahan ukuran lien, perubahan nilai ferritin

- hidroksiurea (RR 0,8; 95% CI 0,1-5,7; p-value = 0,82)
- Genotype HbE β -thalassemia dapat memprediksikan respon yang baik dari terapi hidroksiurea (p-value = 0,003)
- Delesi gen α -globin tidak dapat memprediksikan respon yang baik dari terapi hidroksiurea (p-value = 0,55)
- *Xmn1* polimorfisme dari γ -globin dapat memprediksikan respon yang baik dari terapi hidroksiurea (RR 5,5; 95% CI 1,04-28,2; p-value = 0,038)
- Peningkatan hemoglobin pada kelompok hidroksiurea dibandingkan kontrol ($0,18 \pm 0,645$ vs $-0,31 \pm 0,942$ g/dl; p-value = 0,127)
- Efek samping hidroksiurea adalah nyeri abdomen, pruritus, mucositis, dan transaminitis.
- Penurunan jumlah rata-rata volume transfusi darah pada kelompok hidroksiurea dibandingkan kontrol pada periode 24 minggu setelah terapi ($84,9 \pm 22,93$ vs $102,9 \pm 19,61$ ml/kg; p-value = 0,193, $76,8 \pm 24,69$ vs $95,2 \pm 17,09$ ml/kg)
- Persentase subjek dengan peningkatan hemoglobin > 2 g/dl pada kelompok hidroksiurea adalah 0% (p-value = 0,290), 1-2 g/dl adalah 0% (p-value = 0,290), dan < 1 g/dl adalah 15,4% (p-value = 0,174)
- Tidak terdapat perubahan ukuran lien pada akhir studi.
- Penurunan nilai ferritin pada penggunaan hidroksiurea pada minggu ke-24 ($2635,4 \pm 1869,75$ vs $2671,6 \pm 2084,59$ ng/ml)

CI confidence interval; RR risk ratio; sTfR Soluble Transferrin Receptor

Tabel 4. Kriteria Penerapan (*Applicability*)

Studi	Kesamaan	Intervensi dapat	Manfaat lebih
-------	----------	------------------	---------------

	populasi	dilakukan	besar dari kerugian
Yasara N et al. (2022)	+	+	+
Bhattacharjee U et al. (2023)	+	+	+

Tabel 5. Karakteristik Studi

Articles	Study design	Intervention	Population	Outcome
Yasara N et al. (2022)	<i>Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial</i>	Pemberian hidroksiurea	Subjek dengan thalassemia- β bergantung transfusi	Penurunan volume transfusi darah pada kelompok hydroxyurea-responders, peningkatan HbF pada penggunaan hidroksiurea, penurunan sTfR pada penggunaan hidroksiurea, efek samping hidroksiurea yaitu nyeri kepala, trombositopenia, leukopenia, infeksi saluran kemih, hiperpigmentasi, mual, muntah dan nyeri abdomen, karakter klinis jenis kelamin laki-laki, usia > 18 tahun, hepatomegali, splenektomi, delesi gen α -globin tidak dapat memprediksikan respon yang baik dari terapi hidroksiurea, karakter klinis splenomegali, Genotype HbE β -

Bhattacharjee U et al. (2023)	<i>Randomized controlled trial, prospective open-label</i>	Pemberian hidroksiurea, thalidomide	Subjek dengan thalassemia- β bergantung transfusi	thalassemia, <i>Xmn1</i> polimorfisme dari γ - globin dapat memprediksikan respon yang baik dari terapi hidroksiurea. Peningkatan hemoglobin pada kelompok hidroksiurea, efek samping hidroksiurea adalah nyeri abdomen, pruritus, mucositis, dan transaminitis, penurunan jumlah rata-rata volume transfusi darah pada kelompok hidroksiurea, peningkatan hemoglobin < 1 g/dl, tidak terdapat perubahan ukuran lien, penurunan nilai ferritin pada penggunaan hidroksiurea.
----------------------------------	--	---	---	--

Studi yang dilakukan oleh Yasara N et al. memiliki total 60 subjek dengan β -thalassemia yang bergantung pada transfusi darah yang berusia > 12 tahun, subjek dibagi ke-dalam 2 kelompok, masing-masing 30 subjek pada kelompok hidroksiurea dan kontrol. Luaran dari studi ini adalah penurunan volume transfusi darah, peningkatan persentase HbF, penurunan sTfR, efek samping hidroksiurea, efek karakter klinis, genotype α - dan β - globin dan *Xmn1* polimorfisme dari γ -globin terhadap efek hidroksiurea. Hasil studi menunjukkan penurunan volume transfusi darah pada kelompok hydroxyurea-responders dibandingkan dengan kelompok plasebo pada bulan ke-6 periode intervensi ($77,4 \pm 27,9$ vs $102,1 \pm 28,1$ ml/kg; p-value = 0,015) dan pada bulan ke-6 periode post intervensi ($77,6 \pm 24,3$ vs $100,6 \pm 27,3$ ml/kg; p-value = 0,034), peningkatan HbF pada penggunaan hidroksiurea (RR 5,5; 95% CI 1,3-22,8; p-value = 0,013), penurunan sTfR pada penggunaan hidroksiurea (RR 5,7; 95% CI 1,4-23,7; p-value = 0,013), efek samping hidroksiurea terjadi pada 7 subjek (23%) yaitu nyeri kepala, trombositopenia, leukopenia, infeksi saluran kemih, hiperpigmentasi, mual, muntah dan nyeri abdomen. Semua efek samping

mengalami perbaikan setelah hidroksiurea dihentikan, karakter klinis jenis kelamin laki-laki (RR 1,1; 95% CI 0,2-0,5; p-value = 0,93), usia > 18 tahun (RR 0,9; 95% CI 0,2-4,3; p-value = 0,93), hepatomegali (RR 7,0; 95% CI 0,6-73,9; p-value = 0,07), splenektomi (RR 0,8; 95% CI 0,1-5,7; p-value = 0,82), dan delesi gen α -globin tidak dapat memprediksikan respon yang baik dari terapi hidroksiurea (p-value = 0,55), sedangkan karakter klinis splenomegali (RR 13; 95% CI 1,9-87; p-value = 0,004), genotype HbE β -thalassemia (p-value = 0,003), dan *Xmn1* polimorfisme dari γ -globin dapat memprediksikan respon yang baik dari terapi hidroksiurea (RR 5,5; 95% CI 1,04-28,2; p-value = 0,038).

Studi dari Bhattacharjee U et al. memiliki total 39 subjek dengan β -thalassemia yang bergantung dengan transfusi darah. Subjek berusia diatas 18 tahun, dibagi ke-dalam 3 kelompok, yaitu hidroksiurea (A), thalidomide (B), dan kontrol (C). Luaran dari studi ini adalah perubahan hemoglobin, efek samping dari hidroksiurea, perubahan volume transfusi darah, persentase subjek dengan peningkatan hemoglobin > 2 g/dl, 1-2 g/dl, dan <1 g/dl, perubahan ukuran lien, perubahan nilai ferritin. Hasil dari studi ini adalah peningkatan hemoglobin pada kelompok hidroksiurea dibandingkan kontrol ($0,18 \pm 0,645$ vs $-0,31 \pm 0,942$ g/dl; p-value = 0,127), efek samping hidroksiurea adalah nyeri abdomen, pruritus, mucositis, dan transaminitis, penurunan jumlah rata-rata volume transfusi darah pada kelompok hidroksiurea dibandingkan kontrol pada periode 24 minggu setelah terapi ($84,9 \pm 22,93$ vs $102,9 \pm 19,61$ ml/kg; p-value = 0,193, $76,8 \pm 24,69$ vs $95,2 \pm 17,09$ ml/kg), persentase subjek dengan peningkatan hemoglobin > 2 g/dl pada kelompok hidroksiurea adalah 0% (p-value = 0,290), 1-2 g/dl adalah 0% (p-value = 0,290), dan < 1 g/dl adalah 15,4% (p-value = 0,174), tidak terdapat perubahan ukuran lien pada akhir studi, penurunan nilai ferritin pada penggunaan hidroksiurea pada minggu ke-24 ($2635,4 \pm 1869,75$ vs $2671,6 \pm 2084,59$ ng/ml).

Dari ke-2 studi oleh Yasara N et al., dan Bhattacharjee U et al. menunjukkan hasil yang sama yaitu peningkatan hemoglobin dan penurunan volume transfusi darah dengan penggunaan hidroksiurea. Hasil ini sesuai dengan hasil meta-analisis yang dilakukan oleh Algiraigri AH et al. pada pasien thalassemia- β bergantung transfusi, hidroksiurea menunjukkan penurunan jumlah transfusi darah dengan *complete response rate* (CRR) yaitu pasien tidak lagi memerlukan transfusi darah, sebesar 26% (95% CI, 13-41%, $I^2 = 95\%$, p-value < 0,01), penurunan transfusi darah $\geq 50\%$ sebesar 60% (95% CI, 41-78%, $I^2 = 95,2\%$, p-value < 0,01). (Algiraigri et al., 2017) Mekanisme aksi dari hidroksiurea pada β -hemoglobinopati adalah dengan meningkatkan ekspresi gen γ -globin pada sel eritroid. Kemudian γ -globin akan berikatan dengan α -globin di sel darah merah untuk membentuk HbF ($\alpha_2\gamma_2$). Sel dengan proporsi HbF (20-25%) dikenal dengan sel F, dan memiliki kemampuan untuk lolos dari efek abnormal hemoglobin akibat β -hemoglobinopati. Sehingga, meningkatkan kadar hemoglobin, hematokrit, *mean corpuscular*

volume (MCV) dan *mean corpuscular haemoglobin* (MCH) pada pasien dengan β -hemoglobinopati.(Yasara et al., 2021)

Efek samping dari hidroksiurea berdasarkan studi dari Yasara N et al., Bhattacharjee U et al. berupa gejala gastrointestinal, nyeri kepala, trombositopenia, leukopenia, infeksi saluran kemih, hiperpigmentasi, pruritus, mucositis, transaminitis. Semua efek samping mengalami perbaikan dengan penghentian hidroksiurea. Efek samping yang terjadi pada ke-2 studi ini sesuai dengan publikasi dari Jinna S et al. yaitu dapat terjadi supresi dari sum-sum tulang yang menyebabkan anemia, leukopenia, dan trombositopenia, efek samping ini berhubungan dengan indeks terapinya yang rendah dan mekanismenya yang menghambat sintesis DNA melalui inaktivasi *ribonucleotide diphosphate reductase*. Efek samping dermatologi yang terjadi biasanya berhubungan dengan penggunaan jangka panjang meliputi hiperpigmentasi, ulkus kulit, eritema, dan infiltrasi kulit. Efek samping berupa gangrene mengharuskan penghentian penggunaan hidroksiurea. Mekanisme terjadinya efek samping pada kulit disebabkan oleh inhibisi sintesis DNA, disregulasi platelet yang menyebabkan kerusakan jaringan, kematian keratinosit, pembentukan mikrotrombus dan gangguan pada perbaikan jaringan. Efek samping lainnya pada gastrointestinal yaitu gastritis, mucositis, ulkus pada mukosa oral hanya terjadi sebesar 5%, dan infeksi bakteri sebesar 4%. Sementara efek samping pada sistem neurologis lebih jarang lagi terjadi.(Jinna & Khandhar, 2022; Lexicomp, 2023)

Penurunan sTfR pada penggunaan hidroksiurea oleh Yasara N et al. menunjukkan adanya penurunan inefektif eritropoiesis. Pasien dengan thalassemia menderita anemia akibat dari pemendekan hidup sel darah merah akibat hemolisis dan kematian dini prekursor eritroid pada sum-sum tulang yang disebut dengan inefektif eritropoiesis. Pada kondisi terjadinya inefektif eritropoiesis akan terjadi peningkatan absorpsi besi melalui gastrointestinal sebesar tiga sampai empat kali lebih besar dibandingkan dengan kondisi normal. Pada kondisi terjadinya peningkatan eritropoiesis ini akan terjadi peningkatan stimulasi eritropoietin dan sTfR.(Ribeil et al., 2013; Wipt & George, 2008) Hidroksiurea menekan inefektif eritropoiesis dengan menekan progenitor eritroid secara intermiten melalui sifat sitotoksik yang dimilikinya dan menstimulasi sinyal stres pada sel, sinyal stres pada sel ini akan memicu lepasnya progenitor eritroid yang memiliki HbF dalam jumlah banyak.(Yasara et al., 2021)

HbE-thalassemia- β dan *Xmn1* polimorfisme merupakan faktor prediktor respon yang baik terhadap pemberian hidroksiurea pada studi Yasara N et al. Hal ini sesuai dengan studi sebelumnya yang dilakukan oleh Banan et al. pada 89 pasien dewasa dengan thalassemia- β yang bergantung dengan transfusi darah. Pada studi oleh Banan et al. menunjukkan *Xmn1* polimorfisme memiliki hubungan yang signifikan dengan respon hidroksiurea ($p < 0,001$). Namun pada studi dari Banan et al. *Xmn1* polimorfisme yang berhubungan dengan hidroksiurea adalah

genotype T/T, yang mana pada studi dari Yasara N et al. tidak meneliti genotype. (Banan et al., 2012) *Xmn1* polimorfisme berhubungan dengan penurunan transkripsi *silencer* dari promotor gene γ -globin, sehingga akan meningkatkan produksi γ -globin. (Motovali-bashi & Ghasemi, 2015) Studi yang mempelajari mengenai hubungan antara *Xmn1* polimorfisme dengan respon hidroksiurea masih sangat terbatas dan belum ada studi dengan randomized controlled trial, lebih lanjut subjek studi umumnya masih terbatas pada usia anak.

Bhattacharjee U et al. menemukan tidak ada penurunan ukuran lien pada minggu ke-12 dan minggu ke-24 penggunaan hidroksiurea. Hal ini berbeda dengan studi yang dilakukan oleh Wahid et al. terhadap 13 pasien usia 15-52 tahun dengan Thalassemia- β (5 pasien dengan TM dan 8 pasien dengan TI), studi ini menunjukkan terdapat penurunan ukuran lien dimulai pada minggu ke-24 dan penurunan secara nyata terjadi pada minggu ke- 48 (11,0, 5,0-15,0 vs 10,0, 2,0-14,5 cm; p-value = 0,042). Penurunan ukuran lien mencerminkan adanya penurunan eritropoiesis extramedular dan berkaitan dengan peningkatan sintesis γ -globin. Namun pada studi Wahid et al. jumlah subjek masih sangat terbatas, namun hal ini dapat menunjukkan efek hidroksiurea terhadap penurunan ukuran lien memerlukan waktu yang lebih lama dibandingkan dengan efek nya terhadap peningkatan hemoglobin. (Abdul Wahid et al., 2007)

Studi oleh Yasara N et al. menggunakan dosis 10-20 mg/kg/hari dan menunjukkan efek pada bulan ke-3, and Bhattacharjee U et al. menggunakan dosis 500 mg/hari dan menunjukkan efek pada bulan ke-6. Meta-analisis yang dilakukan oleh Algiraigri et al. menggunakan dosis 10-20 mg/kg/hari dengan efek pada bulan ke-3 sampai dengan bulan ke-6. (Algiraigri et al., 2017)

SIMPULAN

Penggunaan hidroksiurea pada pasien Thalassemia- β bergantung transfusi pada dosis 10-20 mg/kg/hari akan menurunkan kebutuhan transfusi darah dan volume transfusi darah. Efek ini akan terlihat pada bulan ke-3 sampai dengan bulan ke-6. Penurunan kebutuhan transfusi darah akan disertai dengan penurunan inefektif eritropoiesis. *Xmn1* polimorfisme merupakan prediktor keberhasilan terapi hidroksiurea pada kelompok pasien ini. Hidroksiurea relatif aman digunakan. Penelitian selanjutnya masih diperlukan untuk mengevaluasi peranan hidroksiurea terutama penelitian dengan subjek jumlah besar pada pasien dewasa dan penelitian mengenai peranan genetik terhadap respon pengobatan dengan hidroksiurea.

DAFTAR PUSTAKA

Abdul Wahid, S. F. S., Rahmat, R., Azhar, S., Hussin, N. H., & Keng, C. S. (2007). Hydroxyurea appears beneficial in patients with beta-thalassaemia major and intermedia. *Medical Journal of Indonesia*, 16(2), 78–83. <https://doi.org/10.13181/mji.v16i2.259>

- Algiraigri, A. H., Wright, N. A. M., Paolucci, E. O., & Kassam, A. (2017). Hydroxyurea for lifelong transfusion-dependent β -thalassemia: A meta-analysis. *Pediatric Hematology and Oncology*, *34*(8), 435–448. <https://doi.org/10.1080/08880018.2017.1354948>
- Atmakusuma, D., & Setyaningsih, I. (n.d.). Dasar-Dasar Thalassemia: Salah Satu Jenis Hemoglobinopati. In *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam* (6th ed., pp. 2623–2631). Interna Publisihing.
- Banan, M., Bayat, H., Azarkeivan, A., Mohammadparast, S., Kamali, K., Farashi, S., Bayat, N., Khani, M. H., Neishabury, M., & Najmabadi, H. (2012). The XmnI and BCL11A single nucleotide polymorphisms may help predict hydroxyurea response in Iranian β -thalassemia patients. *Hemoglobin*, *36*(4), 371–380. <https://doi.org/10.3109/03630269.2012.691147>
- Bhattacharjee, U., Khadwal, A., Shafiq, N., Lad, D., Sharma, P., Das, R., Shukla, P., Jain, A., Prakash, G., & Malhotra, P. (2023). A Phase 2 Randomized Controlled Trial of Single-Agent Hydroxyurea Versus Thalidomide Among Adult Transfusion Dependent β Thalassemia Patients. *Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion*. <https://doi.org/10.1007/s12288-022-01620-3>
- Cappellini, M. D., & Motta, I. (2017). New therapeutic targets in transfusion-dependent and -independent thalassemia. *Hematology*, *2017*(1), 278–283. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2017.1.278>
- Farmakis, D., Porter, J., Taher, A., Domenica Cappellini, M., Angastiniotis, M., & Eleftheriou, A. (2022). 2021 Thalassaemia International Federation Guidelines for the Management of Transfusion-dependent Thalassemia. *HemaSphere*, *6*(8), e732. <https://doi.org/10.1097/hs9.0000000000000732>
- Jinna, S., & Khandhar, P. B. (2022). Hydroxyurea Toxicity. *NCBI Bookshelf. A Service of the National Library of Medicine, National Institutes of Health*.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2018). *Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tataaksana Thalassemia*. *6*(1), 1–8. <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1120700020921110%0Ahttps://doi.org/10.1016/j.reuma.2018.06.001%0Ahttps://doi.org/10.1016/j.arth.2018.03.044%0Ahttps://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1063458420300078?token=C039B8B13922A2079230DC9AF11A333E295FCD8>
- Lexicomp. (2023). Hydroxyurea (hydroxycarbamide): Drug information. *UpToDate*.
- Memon, S., Ujjan, I. D., Ashraf, H., Memon, T., Sana, F., & Talib, S. (2022). Impact of Hydroxyurea on Blood Transfusion Rate in Patients of Beta-Thalassemia Major. *Journal of Pharmaceutical Research International*, *16*(10), 20–24.

<https://doi.org/10.9734/jpri/2022/v34i45b36364>

- Motovali-bashi, M., & Ghasemi, T. (2015). *Role of Xmn1 Polymorphisme in Hydroxyurea Treatment and Fetal Hemoglobin Level at Isfahanian Intermediate Beta-Thalassemia Patients*. 19(July), 177–182.
- Ribeil, J. A., Arlet, J. B., Dussiot, M., Cruz Moura, I., Courtois, G., & Hermine, O. (2013). Ineffective erythropoiesis in β -thalassemia. *The Scientific World Journal*, 2013. <https://doi.org/10.1155/2013/394295>
- Sanchez-Villalobos, M., Blanquer, M., Moraleda, J. M., Salido, E. J., & Perez-Oliva, A. B. (2022). New Insights Into Pathophysiology of β -Thalassemia. *Frontiers in Medicine*, 9(April), 1–10. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.880752>
- Steinberg, M. (2022). Disorders of Hemoglobin. In J. Loscalzo, D. Kasper, D. Longo, A. Fauci, S. Hauser, & J. Jameson (Eds.), *Harrison's Principles of Internal Medicine* (21st ed., pp. 754–766). Mc Graw Hill.
- Vinicius de Paula, E., Silvia Passos Lima, C., Roberval Arruda, V., Lopes Alberto, F., Teresinha Ollala Saad, S., & Ferreira Costa, F. (2003). Long-term hydroxyurea therapy in beta-thalassaemia patients. *JOURNAL OF HAEMATOLOGY*, 70, 151–155.
- Wipt, P., & George, K. M. (2008). Ineffective erythropoiesis and thalassemias. *Bone*, 23(1), 1–7. <https://doi.org/10.1097/MOH.0b013e32832990a4>.Ineffective
- Wulandari, R. D. (2018). Kelainan pada Sintesis Hemoglobin : Thalassemia dan Epidemiologi Thalassemia Abnormalities in Haemoglobin Synthesis : Thalassemia and It ' s Epidemiology. *Jurnal Ilmiah Kedokteran Wijaya Kusuma*, 2071(2), 33–43.
- Yasara, N., Premawardhena, A., & Mettananda, S. (2021). A comprehensive review of hydroxyurea for β -haemoglobinopathies: the role revisited during COVID-19 pandemic. In *Orphanet Journal of Rare Diseases* (Vol. 16, Issue 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s13023-021-01757-w>
- Yasara, N., Wickramarathne, N., Mettananda, C., Silva, I., Hameed, N., Attanayaka, K., Rodrigo, R., Wickramasinghe, N., Perera, L., Manamperi, A., Premawardhena, A., & Mettananda, S. (2022). A randomised double-blind placebo-controlled clinical trial of oral hydroxyurea for transfusion-dependent β -thalassaemia. *Scientific Reports*, 12(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-022-06774-8>