

PATOFISIOLOGI GEJALA PENYAKIT THALASEMIA BETA: A NARRATIVE REVIEW

Kemal Akbar Suryoadji¹, Irvan Muhammad Alfian²

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

²Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia
Jakarta

ABSTRAK

Thalasemia beta adalah kondisi terjadinya mutasi dari gen beta-globin yang diwariskan dan menyebabkan berkurangnya sintesis rantai beta-globin hemoglobin. Prevalensi thalasemia beta di Indonesia mencapai 3% dari penduduk yang merupakan salah satu tertinggi dari seluruh negara di asia tenggara. Patofisiologi thalasemia beta perlu diketahuisebagai proses terjadiya gejala yang timbul dan agar dapat mengidentifikasi pasien yang datang dengan suspek thalasemia beta. Tinjauan pustaka terkait patofisiologi berbagai gejala thalasemia beta dibuat berdasarkan temuan dari berbagai jurnal internasional yang terpercaya dan terbaru. Kondisi thalasemia beta menyebabkan adanyapemecahan dari eritrosit yang dihasilkan akibat berkurangnya rantai globin beta dan terdapat rantai globin alpha yang bebas. Kondisi pecahnya eritrosit selanjutnya menyebabkan meningkatnya kerja limpa, meningkatnya jumlah besi yang menyebabkan kelebihan besi, heme yang keluar dari eritrosit juga berubah menjadi bilirubin sehingga berlebih, dan juga terjadi hematopoiesis ekstrasmedular. Berbagai proses tersebut selanjutnya menyebabkan gejala-gejala pada thalasemia beta seperti splenomegali, faciescooley, anemia, ikterus, dan hepatomegali. Tiga proses yang mendasari patofisiologi padagejala thalasemia adalah kompensasi terbentuknya sel darah merah yang tidak sempurna,berlebihnya deposit zat besi di berbagai organ, dan hematopoiesis ekstrasmedular. Prosestersebut dapat menjadi dasar pemahaman dari berbagai manifestasi klinik baik pada anamnesis dan pemeriksaan fisik yang muncul pada pasien thalasemia beta.

Kata kunci: gejala, patofisiologi, thalassemia beta

ABSTRACT

Beta-thalassemia is a hereditary disorder characterized by the mutation of beta-globin gene leading to the decrease of beta-globin chain synthesis. The prevalence of beta-thalassemiain Indonesia is one of the highest in Southeast Asia, reaching up to 3% of its total population. To properly identify patients with beta-thalassemia according to its symptoms, understanding the pathophysiology of beta-thalassemia is critical in clinical practice. This literature review is written based on credible and recent studies from International Journal related to the pathophysiology of beta-thalassemia. Thalassemia causes pathological erythrocyte hemolysis due to the failure to synthesize beta-globin chain and excess of alpha-globin chain. This leads to developing overworked and enlarged spleen, iron overload, increase of bilirubin from excessive heme production, and extramedullary hematopoiesis to compensate the decrease of mature red blood cells. Consequently, typical symptoms of beta-thalassemia will appear such as splenomegaly, facies cooley, anemia, icterus, and hepatomegaly. There are 3 processes that underlie the pathophysiology of beta-thalassemia which are compensatory mechanisms from ineffective hematopoiesis, iron overload, and extramedullary hematopoiesis. These 3 important factors can provide a better understanding of the clinical manifestations both during history taking and physical examination in patients with beta-thalassemia.

Keywords: pathophysiology, symptoms, beta thalassemia

1. PENDAHULUAN

Prevalensi dari beta-thalassemia yang tertinggi terdapat pada populasi di daerah Mediterania, Timur Tengah, dan Asia. Lebih dari 200 mutasi sebagai penyebab thalassemia yang berbeda dan telah diidentifikasi mengganggu pembentukan gen beta-globin dan, yang menyebabkan variabilitas genotipe dan fenotipe penyakit yang luas. Data di dunia menunjukkan sekitar 68.000 anak lahir dengan beta-thalassemia serta prevalensi beta-thalassemia karier sekitar atau sekitar 1,5% dari populasi global (1).

Banyaknya penyakit thalassemia berpusat pada daerah di dunia yang disebut sebagai "sabuk thalassemia" yang terletak di cekungan Mediterania melalui Benua Timur Tengah dan India hingga Asia Tenggara. Indonesia termasuk pada daerah area "sabuk thalassemia" (2).

Prevalensi thalassemia beta di Indonesia mencapai 3% dari penduduk yang merupakan salah satu tertinggi dariseluruh negara di asia tenggara (3).

Kasus thalassemia termasuk thalassemia beta merupakan kompetensi yang harus dimiliki dokter umum dari dasar penyakit hingga penatalaksanaannya. Dasar pada penyakit untuk menjurus kepada temuan klinis saat anamnesis dan pemeriksaan fisik dapat ditempuh berdasarkan pemahaman patofisiologi yang baik. Sehingga pada tinjauan pustaka ini kami akan membahas patofisiologi berbagai gejala pada thalassemia beta.

2. METODE

Artikel ini merupakan tinjauan pustaka yang mengutip berbagai sumber yang berasal dari buku cetak kedokteran dan jurnal ilmiah internasional terkait topik patofisiologi gejala thalassemia beta dengan menggunakan sumber-sumber terpercaya. Penelusuran tambahan juga dilakukan di database jurnal *pubmed* mengenai topik terkait.

3. HASIL PENELITIAN

Pada pencarian literatur, didapatkan 16 sumber informasi yang sesuai dalam pembahasan studi. Sumber yang digunakan memiliki kriteria inklusi diantaranya kesesuaian dengan topik, penelitian dalam ranah biomedik dan klinik, serta tersedia naskah lengkap untuk dilakukan pengumpulan informasi lebih menyeluruh.

4. PEMBAHASAN

4. 1 Definisi dan Etiologi Thalassemia

Hb (hemoglobin) adalah protein pengikat oksigen yang ditemukan di eritrosit atau sel darah merah dan berfungsi mengangkut oksigen dari paru-paru ke jaringan. Setiap molekul hemoglobin berbentuk tetramer dan terbuat dari empat rantai globin polipeptida. Setiap subunit pada globin mengandung bagian heme yang terbentuk dari struktur cincin protoporphirinorganik dan ion besi dalam bentuk Fe^{2+} . Molekul besi pada setiap bagian heme dapat mengikat dan melepaskan oksigen dan proses tersebut bertujuan untuk transportasi oksigen ke dalam tubuh. Pada orang dewasa jenis hemoglobin yang paling umum adalah HbA, yang terdiri atas dua subunit alfa-globin dan dua beta-globin. Gen globin yang berbeda akan mengkodekan setiap jenis subunit globin (4).

mengungkapkan bahwa thalassemia adalah penyebab umum anemia mikrositik hipokromik yang timbul akibat berkurangnya atau tidak adanya sintesis pada rantai globin hemoglobin. Thalassemia merupakan cacat secara kuantitatif dari proses sintesis hemoglobin. Kondisi yang terjadi berbeda dengan penyakit hemoglobinopati lain seperti pada penyakit sel sabit yang merupakan defek struktural atau kualitatif hemoglobin. Sedangkan pada beta-thalassemia terjadi mutasi dari gen beta-globin yang diwariskan dan menyebabkan berkurangnya sintesis rantai beta-globin hemoglobin. Sehingga terdapat penurunan dari HbA yang terbentuk dari beta-globin dan peningkatan dari Hb jenis lainnya yakni HbF (terdiri atas 2 subunit alfa-globin dan 2 subunit gama-globin) dan HbA2 (terdiri atas 2 subunit alfa-globin dan 2 subunit delta-globin), serta kadang juga terdapat keberadaan HbE (5).

4. 2 Gejala Umum pada Thalassemia Beta

Beta-thalassemia terbagi berdasarkan tiga tipe yang juga membedakan berbagai gejala yang mungkin ditimbulkannya. Tiga tipe tersebut yakni mayor, intermedia, dan minor. Tipe mayor muncul dengan sendirinya pada 2 tahun pertama kehidupan dengan gejala anemia berat, pertumbuhan yang buruk, serta kelainan tulang, dan sebagai penangganya membutuhkan transfusi darah yang teratur seumur hidup. Pada tipe intermedia penangganya hanya membutuhkan transfusi

darah secara berkala dan gejala lebih jarang muncul, sedangkan tipe minor tidak memerlukan pengobatan khusus serta biasanya tanpa gejala atau asimtomatik (6).

Berbagai gejala yang mungkin timbul pada kondisi thalassemia mayor yang berat adalah anemia derajat ringan-berat, perluasan pada ruang sumsum tulang akibat proses hiperplasia eritroid, hepatomegali dan splenomegali, dan hematopoiesis ekstrasplunier di area dada dan perut. Serta berbagai manifestasi klinik yang dapat muncul adalah pucat, ikterus, "*facies cooley*" (pelebaran dahi, batang hidung masuk ke dalam, dan menonjol pada tulang hidung), dan pembesaran perut (7)(8).

4. 3 Splenomegali dan Ikterus

Limpa adalah organ limfatik terbesar dalam tubuh manusia. panjangnya sekitar 10–12 cm dengan massa 100–200 g dan terletak di bagian kiri atas perut (9). Limpa memiliki salah satu fungsi sebagai filter yang dapat mengeluarkan sel darah merah dari sirkulasi karena penuaan fisiologis atau akibat perubahan patologis (10).

Pada kondisi thalassemia beta memiliki rantai beta yang kurang sehingga selanjutnya terdapat kelebihan rantai alpha yang bebas tidak terikat. Bebasnya rantai alpha menyebabkan terjadi hemolisis eritrosit akibat perubahan bentuk secara ekstrasplunier. proses hemolisis adalah pemecahan eritrosit yang dapat terjadi di intravaskular dan ekstrasplunier. hemolisis ekstrasplunier terjadi di sistem retikuloendotelial yakni salah satunya di limpa. Proses tersebut akan menyebabkan hipertrofi pada limpa akibatnya ditemukan splenomegali yang dapat diidentifikasi berdasarkan keluhan pembesaran perut pada pasien atau splenomegali saat pemeriksaan fisik abdomen (11).

Hemolisis pada pasien menyebabkan lisis pada eritrosit pasien mengeluarkan kompartemen isi eritrosit yang salah satunya adalah heme dan selanjutnya terdegradasi sebagai bilirubin. Berikutnya proses tersebut menyebabkan hiperbilirubinemia, bilirubin yang berlebih juga terdeposit ke kulit sehingga akan timbul manifestasi klinik ikterus (7).

4.4 Anemia

Karakteristik kronik lain yang dapat ditemukan pada thalassemia beta adalah anemia kronik yang ditandai oleh berkurangnya sel darah merah dalam tubuh. Hal ini

disebabkan oleh kegiatan eritropoiesis inefektif yang merupakan tanda yang signifikan pada beta-thalassemia. Berawal dari berkurangnya sintesis rantai beta globin akan menyebabkan peningkatan produksi rantai alpha globin. Rantai α -globin yang berlebihan akan beragregasi pada membran prekursor eritroid yang diikuti oleh kerusakan sel dan membran eritroid, apoptosis prekursor eritroid, dan produksi sel darah merah yang abnormal. Bersamaan dengan hemolisis sel darah merah pada limpa yang akan menyebabkan splenomegali memiliki kontribusi dalam keparahan anemia. Dengan berkurangnya jumlah sel darah merah secara signifikan, stimulasi sintesis eritropoietin akan terjadi secara abnormal dan sel darah merah tidak akan terbentuk dengan sempurna (12).

Anemia yang ditemukan pada pasien beta thalassemia diawali oleh eritropoiesis inefektif dan diperburuk oleh splenomegali, hipoksia, dan meningkatnya produksi eritropoietin (12).

Faktor utama yang menentukan perkembangan anemia pada beta thalassemia adalah eritropoiesis inefektif yang ditandai oleh kerusakan membran sel-sel prekursor darah merah. Sementara itu, penentu sekunder dari anemia adalah derajat hemolisis eritrosit dan berkurangnya sintesis hemoglobin (13).

Pada beta thalassemia, tipe anemia yang paling sering ditemukan adalah anemia mikrositik hipokrom yang ditandai oleh ukuran dan warna sel darah merah yang kurang dari biasanya. Anemia mikrositik hipokrom juga dapat ditemukan pada anemia defisiensi besi dimana kedua keadaan tersebut ditandai oleh hasil *mean corpuscular volume* (MCV) yang kurang dari 83. Diagnosis yang tepat memiliki peran yang sangat penting dalam tata laksana thalassemia beta dan anemia defisiensi besi. Maka dengan itu, beberapa tes perlu dilakukan seperti kadar ferritin, kadar zat besi, red cell distribution width (RDW), dan kadar HbA₂.

Red cell distribution index (RDWI) memiliki sensitivitas dan spesifitas yang lebih tinggi dibandingkan RDW untuk membedakan thalassemia beta dan anemia defisiensi besi (14). Berbagai metode diagnostik ini berperan penting untuk menentukan penyebab dari anemia itu sendiri. Misalnya, anemia yang disebabkan oleh thalassemia juga dapat menjadi diagnosis banding pada pasien HIV. HIV tentu saja akan memperburuk keadaan

pasien thalasemia sehingga anemia mikrositik hipokrom yang ditemukan juga akan menjadi lebih buruk. Walaupun begitu, tidak terdapat defisiensi zat besi pada keadaan seperti ini (15).

4.5 Zat Besi Berlebih

Keadaan zat besi berlebih merupakan lanjutan dari eritropoesis inefektif. Dengan berkurangnya jumlah sel darah merah, eritropoietin juga akan meningkatkan absorpsi zat besi pada usus. Meningkatnya zat besi juga berhubungan dengan adanya kekurangan hepcidin yang mengatur regulasi metabolisme zat besi (16)(17).

Zat besi pada tubuh diangkut oleh transferin dan distribusi ke organ-organ seperti hati, jantung, dan kelenjar endokrin. Secara teori, zat besi berlebih pada suatu organ akan menimbulkan komplikasi seperti aritmia, gagal jantung, siderosis jantung, hipotitroid, osteoporosis, dan kegagalan hati. Untuk mengidentifikasi derajat komplikasi dari zat besi berlebih, berbagai metode diagnostik harus dilakukan seperti serumferritin, MRI hati, MRI T2 jantung, dan echocardiography. Taher et al mengungkapkan bahwa serum ferritin sangat sering sebagai metode diagnostik dikarenakan ketersediaan yang lebih banyak dan harga yang relatif terjangkau terutama pada negara-negara berkembang. Walaupun demikian, serum ferritin merupakan reaktan pada fase akut dan akan dipengaruhi oleh inflamasi, infeksi, dan stress lainnya. Maka dengan itu, sangat disarankan untuk menggunakan lebih dari satu metode diagnostik (17).

Pada thalassemia, anemia yang terbentuk dari eritropoesis inefektif, akan meningkatkan kenaikan produksi eritropoietin yang bekerja dengan mengaktifkan jalur EPOR/JAK2 (Januskinase-2). Jika aktivasi ini dibiarkan dalam waktu yang lama hingga menyebabkan keadaan patologis, maka proliferasi sel-sel prekursor eritroid akan gagal untuk menjadi sel darah merah dewasa. Selain itu, sebagai kompensasi untuk kejadian ini, berbagai organ lain akan ikut turut membantu formasi eritroid hingga terjadi

hematopoiesis extramedular seperti pada limpa, hati, abdomen, dan pelvis (18).

4.6 Hematopoiesis Extramedular

Hematopoiesis extramedular merupakan peristiwa dimana sel-sel prekursor hematopoiesis berada di luar sumsum tulang. Hal ini bisa disebabkan oleh keadaan patologis

hematopoiesis sebagai bentuk kompensasi dikarenakan berkurangnya sel-sel hematopoiesis, stress, infeksi, dan tumor (18).

Dalam keadaan normal, sel darah merah diproduksi dan dieliminasi secara fisiologis. Komponen yang berperan penting dalam eritropoesis pada sumsum tulang belakang dan limpa adalah pulau eritroblastik. Struktur ini berkontribusi aktif dalam keadaan fisiologis maupun dalam kondisi stress. Makrofag sentral yang berfungsi untuk menyediakan zat besi, mengalami ekspansi dalam keadaan stress eritroid. Selain makrofag, lingkungan mikro dari pulau eritroid memiliki peran dalam memberikan feedback positif dan negatif dan komunikasi sel ke sel (19).

5. KESIMPULAN

Penyakit thalasemia beta merupakan salah satu pengetahuan yang harus diketahui oleh dokter umum. Pemahaman yang dapat menjadi dasar penting untuk memahami secara lengkap penyakit ini terutama adalah dalam aspek patofisiologinya. Patofisiologi pada thalasemia beta selanjutnya dapat mengantarkan temuan gejala klinik yang ditemukan saat anamnesis pemeriksaan fisik sebagai modal dasar dalam menuju kecurigaan suatu penyakit. Tiga proses yang mendasari patofisiologi pada gejala thalasemia adalah kompensasi terbentuknya sel darah merah yang tidak sempurna, berlebihnya deposit zat besi di berbagai organ, dan hematopoiesis ekstramedular.

DAFTAR PUSTAKA

1. R 1. Origa. β -Thalassemia. Genet Med. 2017;
2. Ikehara K. Advances in the study of genetic disorders. Europe: InTech; 2011. 101 p.
3. Viprakasit V, Lee-Lee C, Chong QT, Lin KH KA. Iron chelation therapy in the management of thalassemia. the Asian perspectives Int J Hematol; 2009. 435–45 p.
4. Hafen BB SS. Oxygen Saturation. StatPearls Treasure Isl StatPearls. 2021;
5. Cao A GR. Beta- thalassemia. Genet Med. 2010;61–76.
6. Fibach E RE. Pathophysiology and treatment of patients with beta-thalassemia - an update. F1000Res. 59

- 2017;2156.
7. Nienhuis AW ND. Pathophysiology and Clinical Manifestations of the β -Thalassemias. Cold Spring Harb Perspect Med. 2012;
8. Galanello R OR. Beta- thalassemia. Orphanet J Rare Dis. 2010;5:11.
9. Petroianu A. The Spleen. Bentham Science Publishers; Hilversum, The Netherlands; 2011 p.
10. Pivkin IV, Peng Z, Karniadakis GE, Buffet PA, Dao M SS. Biomechanics of red blood cells in human spleen and consequences for physiology and disease. Proc Natl Acad Sci U S A. 2016;7804-7809.
11. Kapila V, Wehrle CJ TF. Physiology, Spleen. StatPearls Treasure Isl StatPearls. 2021;
12. Gardenghi S, Grady RW RS. Anemia, ineffective erythropoiesis, and hepcidin: interacting factors in abnormal iron metabolism leading to iron overload in beta-thalassemia. Hematol Oncol Clin North Am. 2010;1089–107.
13. Asadov C, Alimirzoeva Z, Mammadova T, Aliyeva G, Gafarova S MJ. beta-Thalassemia intermedia: a comprehensive overview and novel approaches. Int J Hematol. 2018;5–21.
14. Jameel T, Baig M, Ahmed I, Hussain MB AM. Differentiation of beta thalassemia trait from iron deficiency anemia by hematological indices. Pak J Med Sci. 2017;665–9.
15. Furukawa Y, Hashiguchi T, Minami R, Yamamoto M TH. Exacerbation of microcytic anemia associated with cessation of anti- retroviral therapy in an HIV-1- infected patient with beta thalassemia. J Infect Chemother. 2014;387–9.
16. Taher AT SA. Iron overload in thalassemia: different organs at different rates. Hematol Am Soc Hematol Educ Progr. 2017;265–71.
17. Gupta R, Musallam KM, Taher AT RS. Ineffective Erythropoiesis: Anemia and Iron Overload. Hematol Oncol Clin North Am. 2018;213–21.
18. Yang X, Chen D, Long H ZB. The mechanisms of pathological extramedullary hematopoiesis in diseases. cell mol life sci. 2020;2723–38.
19. Ulyanova T, Phelps SR PT. The macrophage contribution to stress erythropoiesis: when less is enough. Blood. 2016;1756–1765.