

# THALASSEMIA BETA MAYOR DENGAN OSTEOPOROSIS

Desi Salwani

**Abstrak.** Thalassemia beta mayor merupakan anemia hemolitik hereditas yang disebabkan gangguan ketidakmampuan eritroblas dalam sintesis rantai beta globin. Hasil Riset Kesehatan Dasar Nasional tahun 2007 menunjukkan prevalensi thalassemia adalah 0,1 persen, Aceh mencapai prevalensi 13,4 persen. Beberapa kelainan tulang dapat ditemukan pada pasien dengan thalassemia beta mayor seperti deformitas tulang belakang, scoliosis, fraktur dan osteoporosis. Osteoporosis pada thalassemia beta mayor sekitar 40-50 persen. Dilaporkan suatu kasus seorang perempuan, 32 tahun dengan diagnosa thalassemia beta mayor dengan osteoporosis. Foto lumbosacral AP/lat menunjukkan osteoporosis, Bone Mineral Density (BMD) AP kesan osteoporosis. BMD Left Femur kesan osteopenia. Selanjutnya diberikan transfusi Packed Red Cells (PRC) dan clodronate 300 mg. Pasien mengalami perbaikan secara klinis. (JKS 2014; 2: 103-108)

**Kata kunci :** Thalassemia beta mayor, osteoporosis, protein elektroforese, bone mineral density

**Abstrak.** Thalassemia was defect on beta globin chain which could cause hereditary hemolytic anaemia. According to Riset Kesehatan Dasar Nasional 2007, prevalency of thalassemia was 0,1 % and 13,4 % in Acehnese. Thalassemia could cause vertebrae deformity, scoliosis, fracture and osteoporosis.. Osteoporosis associated thalassemia was 40 until 50 persen. Reported A 32 years old female was diagnosed thalassemia and osteoporosis. A woman presented an osteoporosis at the densitometry and were treated with bisphosphonate. (JKS 2014; 2: 103-108)

**Key word :** Thalassemia beta mayor, osteoporosis, protein elektroforese, bone mineral density

## Pendahuluan

Thalassemia adalah kelainan genetik sintesis rantai globin. Prevalensi thalassemia tertinggi di negara tropis, berkisar 3-40% kasus terbanyak di Asia. Di Asia Tenggara pembawa sifat thalassemia mencapai 55 juta orang.<sup>1,2</sup> Indonesia merupakan negara yang memiliki penduduk pembawa genetik thalassemia. Hasil Riset Kesehatan Dasar 2007 menunjukkan Aceh tertinggi dengan prevalensi 13,4 %.<sup>3</sup>

Beberapa kelainan tulang dapat pada thalassemia beta mayor seperti deformitas tulang belakang, scoliosis, fraktur dan osteoporosis. Kelainan tulang dengan osteoporosis ditemukan pada pasien thalassemia beta mayor dengan angka kejadian sekitar 40%–50%.<sup>4,5</sup> Patogenesis osteoporosis pada thalassemia disebabkan

berbagai faktor, ekspansi sumsum tulang, disfungsi endokrin dan kelebihan besi.<sup>6,7</sup>

## Presentasi Kasus

Seorang perempuan, suku aceh, usia 32 tahun, datang ke rumah sakit dengan keluhan pucat dengan nyeri panggul sejak 2 bulan. Pasien sudah didiagnosis thalassemia beta mayor sejak tahun 2005, mendapat transfusi darah berkala dan *exjade* (sejak 2010).

Pada pemeriksaan fisik terdapat conjunctiva pucat, hepatomegali 4 cm di Bawah Arcus Costae (BAC) dan 6 cm di bawah *Procesus Xyphoideus* (BPX) dan splenomegali *schuffner* IV. Pemeriksaan laboratorium, terdapat anemia (haemoglobin 7,2 g/dl), Laju Endap Darah (LED) meningkat, fungsi hati meningkat, *Mean Corpuscular Volume* (MCV) 66, *Mean Corpuscular Hemoglobin* (MCH) 24, morfologi darah tepi: hipokrom, mikrositik. *Serum Iron* (SI):74 mcg/dl, *Total Iron Binding Capacity* (TIBC):

---

Desi Salwani adalah Dosen Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala/RSUD dr. Zainoel Abidin Banda Aceh

252mcg/dl, feritin > 1200 ng/ml, HbF = 6,4 HbA<sub>2</sub> = 5,4. Rontgen lumbosacral alignment tulang normal, *corpus* dan *pedicle* normal, *osteophyte* tidak ada, *discus intervertebralis* normal, tidak ada fraktur, trabekulasi porotik, kesan Osteoporosis. Pemeriksaan *Bone Mineral Density* (BMD) AP Spine L1-L4 0,808 g/cm<sup>2</sup> dengan T-score -2,5, kesan osteoporosis, BMD Left Femur 0,653 g/cm<sup>2</sup> dengan T-score -2,2 kesan osteopenia. Diagnosa thalassemia beta mayor dengan osteoporosis. Penatalaksanaan yang diberikan tranfusi *Packed Red Cell* (PRC) secara berkala dan clodronate.

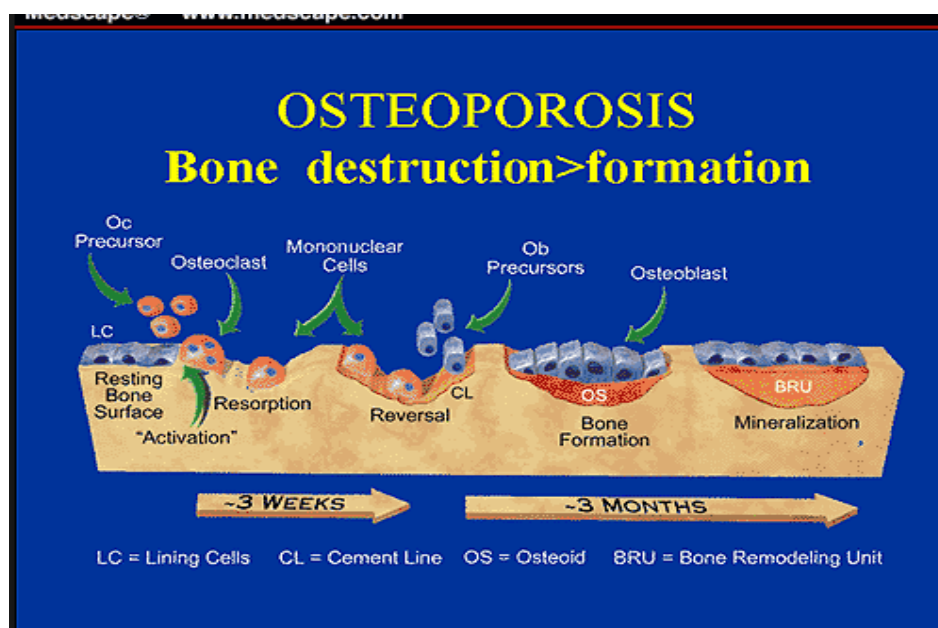
### Diskusi

Pada thalassemia beta terdapat gangguan sintesis rantai globin beta dan eritropoesis tidak efektif. Anemia berat menyebabkan ginjal melepaskan erythropoietin.

Eritropoesis meningkat mengakibatkan hiperplasia dan ekspansi sumsum tulang, timbul deformitas pada tulang.<sup>1,4,6</sup>

Adanya faktor genetik yang terlibat dalam kerusakan tulang pada thalassemia, pematangan seksual terlambat, diabetes dan hipotiroidisme, disfungsi paratiroid, toksisitas besi pada osteoblas dan kekurangan *Growth Hormone* (GH) atau *Insulin Growth Factor I* (IGF-I) dianggap sebagai kemungkinan penyebab osteoporosis pada thalassemia.<sup>6,7,8</sup>

Pada pasien thalassemia terdapat ketidakseimbangan mineral tulang, peningkatan resorpsi tulang, penekanan aktivitas osteoblast, mengakibatkan berkurangnya kepadatan tulang yang nyata pada tulang belakang.<sup>9</sup>



Gambar 1 Regulasi pada remodeling tulang<sup>6</sup>

Terdapat beberapa faktor risiko menyebabkan berkurangnya densitas tulang:

### 1. Faktor Genetik

Faktor genetik berperan pada fraktur osteoporotik dan densitas tulang yang rendah.<sup>6,7</sup> Wonke menyebutkan 30% pasien thalassemia heterozygotes dan 4%

homozygotes memiliki gen Sp1 polymorphism. Penelitian *COLIA 1 Polymorphism* dapat membantu mengidentifikasi thalassemia beresiko tinggi terjadi osteoporosis dan fraktur patologi.<sup>6,10</sup>

## 2. Faktor non Genetik

a. Ekspansi sumsum tulang menyebabkan eritropoiesis tidak efektif pada thalassemia mayor dapat dianggap sebagai penyebab utama kerusakan pada tulang. Ekspansi sumsum tulang menyebabkan gangguan mekanisme pembentukan tulang, menyebabkan penipisan kortikal, peningkatan distorsi, dan kekurangan masa tulang.<sup>6,7</sup>

### b. Komplikasi endokrin

Hipotiroid, hipoparatiroid, diabetes mellitus dan *hipogonadism* merupakan penyebab osteopenia atau osteoporosis pada thalassemia mayor. Estrogen dan progesteron dapat menghambat aktivitas *osteoclast* dalam pembentukan tulang, testosteron memiliki efek stimulasi langsung pada proliferasi dan diferensiasi osteoblast.<sup>6,7,8</sup> *Insulin growth factor* (IGFs) berperan dalam remodeling tulang. IGF serum rendah dapat menurunkan proliferasi osteoblast dan matriks pe tulang dengan mengurangi aktivasi *osteoclast*.<sup>6,8,12</sup>

### c. Kelebihan besi dan desferoksamin

Kelebihan besi menyebabkan gangguan maturasi osteoid dan mineralisasi termasuk penggabungan besi ke dalam kristal kalsium hidroksiapatit dan mengurangi *Bone Metabolism Unit* (BMU), desferoksamin dapat menghambat sintesis DNA, osteoblast dan proliferasi fibroblast, prekursor osteoblast, dan pembentukan kolagen, sehingga meningkatkan apoptosis dari osteoblast.<sup>6,7,8</sup>

### d. Kekurangan vitamin dan mineral

Vitamin C dapat meningkatkan kerja desferoksamin untuk mengeluarkan besi hingga 2 kali. Pada osteoporosis terdapat defisiensi vitamin C dan kalsium.<sup>5,6,13</sup> Defisiensi vitamin D juga berperan dalam patogenesis osteoporosis pada thalassemia.<sup>4,6,13</sup>

### e. Aktivitas fisik

Terdapat hubungan stres mekanik dan densitas tulang seperti dikemukakan *Galileo* (1683) bahwa terdapat hubungan berat badan dan ukuran tulang. *Whedon* (1984) melaporkan bahwa imobilisasi dapat menyebabkan *hiperkalsemia*, keseimbangan kalsium negatif dan osteoporosis. *Lane* (1986) mempelajari atlet pelari usia lebih 50 tahun, mendapatkan densitas tulang lumbal lebih baik.<sup>6,14</sup>

### f. Peningkatan fungsi osteoklast

Terdapat peningkatan aktivitas osteoklast pada thalassemia dengan osteoporosis, peningkatan penanda resorpsi tulang seperti: *N-terminal cross-linking telopeptide of collagen type-I* (NTX) dan *Tartrate Resistant Acid Phosphatase type 5b* (TRACP-5b).<sup>6,7</sup>

### g. Penurunan fungsi osteoblast

Terdapat penurunan fungsi osteoblast pada thalassemia, juga terdapat endapan besi muncul pada permukaan osteoid dan osteoid menebal.<sup>4,6</sup> BMD secara umum diperiksa dengan metode *Dual Energy X-ray Absorption* (DEXA), DEXA scan gagal dalam memberikan informasi yang tepat dan akurat mengenai osteoporosis pada pasien thalassemia. Penelitian di Iran oleh *Shamshirsaz* menunjukkan prevalensi osteoporosis 44% dengan DEXA, 6% berdasarkan *Quantitative Computer Tomography* (QCT).<sup>6,7</sup>

Tabel 2 Keuntungan dan kerugian teknik pengukuran densitas tulang dan laboratorium<sup>15</sup>

| Metode                                        | Keuntungan                                                                                                                                           | Kerugian                                                                                                                |
|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| DXA dan DEXA                                  | - Sensitifitas bervariasi 90%-99%<br>- Dosis radiasi rendah (<5 mrem)                                                                                | - Precision error 1-2,05 % untuk panggul                                                                                |
| SPA dan SXA                                   | - Sensitifitas 95%-98% untuk SXA pada tumit dan lengan bawah.<br>- Dosis radiasi rendah (2-5 mrem)                                                   | - Precision error 1-2 % untuk tumit dan lengan bawah<br>- Tidak akurat pada tulang belakang dan panggul.                |
| DPA                                           | - Sensitifitas 90-97% untuk tulang belakang<br>- Dosis radiasi rendah (5-10 mrem)<br>- Dapat mengukur banyak tempat                                  | - Waktu scanning 20-45 menit<br>- Precision error 1,1-3,7%<br>- Menggunakan isotop radioaktif                           |
| QCT                                           | - Mengukur densitas tulang sebenarnya<br>- Mengukur terpisah tulang kortikal dan trabekular<br>- Sensitifitas 85%-97% untuk QCT pada tulang belakang | - Dosis radiasi tinggi (100-1000 mrem)<br>- Lebih mahal<br>- Precision error 1-3% (single energy) & 3-5% (dual energy). |
| <i>Broadband Ultrasound Attenuation (BUA)</i> | - Mengukur integritas tulang trabekular.<br>- Biaya murah<br>- Menghindari radiasi ionisasi<br>- Efektif prediksi resiko fraktur panggul             | - Tidak diakui FDA untuk digunakan sebagai alat pengukuran densitas tulang                                              |
| Penanda Biokimia                              | - Mengukur kecepatan turnover tulang trabekular<br>- Efisien 50% pada menopause<br>- Tidak mahal                                                     | - Tidak terbukti efektif untuk memprediksi resiko fraktur                                                               |

Tatalaksana pasien thalassemia beta mayor yang mempunyai risiko untuk terjadi osteoporosis meliputi:

#### a. Bisphosphonat

Bisfosfonat mampu menghambat pengambilan dan pematangan osteoklas, mencegah perkembangan monosit menjadi osteoklas, menginduksi apoptosis serta menghambat penempelan osteoklas pada tulang.<sup>6,16,17</sup>

Morabito dan kawan-kawan melakukan studi acak, untuk mengetahui efek pemberian oral alendronate setiap hari selama 2 tahun atau *clodronate*. Clodronate dapat menurunkan penanda resorpsi tulang, *deoxypyridinoline*, dan *pyridinoline*, dan menghambat hilangnya masa tulang, namun tidak meningkatkan BMD.<sup>18</sup>

Pamidronate merupakan generasi kedua amino bisphosphonate. Pamidronate diberikan dalam infus dihabiskan dalam 40 menit, dengan interval pemberian setiap bulan. Peningkatan yang signifikan dalam BMD dapat diobservasi pada pasien, membandingkan efek pamidronate dengan dosis 30 mg dan 60 mg pada 26 pasien dengan thalassemia dan osteoporosis, 13 pasien dengan thalassemia mayor dan 5 pasien thalassemia intermedia diberikan pamidronate dengan dosis 30 mg dalam 2 jam menggunakan infus, sebulan sekali selama 12 bulan, dan 8 pasien lainnya (4 pasien dengan thalassemia mayor dan 4 pasien thalassemia intermedia) menggunakan dosis 60 mg per bulan, menunjukkan perbaikan kepadatan tulang.<sup>6,19,20</sup> Aldenonate, pamidronate, dan asam zoledronic memiliki efikasi yang lebih baik dibandingkan clodronate.<sup>6,17</sup>

*b. Terapi Pengganti Hormon*

Pencegahan hipogonadisme paling efektif untuk mencegah osteoporosis dan kelainan tulang lainnya pada pasien thalassemiabeta mayor. *Anapliotou* merekomendasikan terapi pengganti hormon dengan transdermal estrogen pada wanita atau *human chorionic gonadotropin* pada laki-laki.<sup>6,7</sup>

*c. Calcitonin*

*Canatan* mengevaluasi efek kalsitonin (CT) pada 14 pasien thalassemia beta mayor. Calsitonin 100 IU diberikan 3 kali seminggu selama 1 tahun kombinasi kalsium 250 mg. Nyeri tulang membaik dan terdapat penurunan kejadian fraktur tulang.<sup>4,6,7</sup>

*d. Hydroxyurea*

Masih kontroversi efektifitas hydroxyurea, Penelitian pada 10 pasien dengan thalassemia mayor diberikan hydroxyurea (HU) dengan dosis 1,5 gram setiap hari, untuk mengurangi hiperplasia sumsum tulang berdasarkan MRI. Penelitian lain, pemberian hydroxyurea selama 2 tahun tidak efektif untuk perbaikan densitas tulang.<sup>6,7</sup>

Selain itu diagnosis awal dan pengobatan diabetes melitus juga penting, hubungan antara diabetes dan masa tulang yang rendah pada pasien talasemia mayor telah dibuktikan dengan baik, transfusi darah yang cukup mungkin dapat menghambat ekspansi sumsum tulang yang tidak terkontrol.<sup>6,7,14</sup>

**Daftar Pustaka**

1. Aru W Sudoyo, Bambang Setiyohadi, Idrus Alwi, Marcellus Simadibrata K, Siti Setiadi. Buku ajar ilmu penyakit dalam, internal publishing, Edisi V. Pusat penerbitan ilmu penyakit dalam. Jakarta. 2009 ; 1387-93.
2. Sukpanichnant S, Opartkiattikul N, Fucharoen S, Tanphaichitr VS, Hasuikie T, Tatsumi N et all. Difference in pattern of erythropoietin response between beta-thalassemia/hemoglobin E children and adults. Southeast Asian J Trop Med Public Health.2003;28: 134-7.
3. Arijanty L, Nasar S. Masalah nutrisi pada thalassemia. Sari Pediatri. 2003;5: 21-26.
4. John C, Michael S. An atlas of osteoporosis. Informa Health Care. 2007; 35-46.
5. Mithal A. The Asian Audit Epidemiology, Costs and Burden Osteoporosis in Asia. Interna Osteoporosis Foundation (IOF). Beijing. 2009.
6. Voskaridou E, Terpos E. New insights into the pathophysiology and management of osteoporosis in patients with  $\beta$  thalassaemia. British J Haematol. 2008;5: 127-139.
7. Toumba M, Skordis N. Osteoporosis syndrome in thalassemia major: An overview. J Osteoporosis. 2010;6:81-7.
8. Shamshirsaz AA, Bekheirnia MR, Kamgar M, Pourzahedgilani N, Bouzari N, Habibzadeh M, et all. Metabolic and endocrinologic complications in beta-thalassemia major: a multicenter study in Tehran. BMC Endocrine Disorders. 2003; 8:1-6.
9. Garofalo, F., A. Piga, R. Lala. Bone metabolism in thalassemia. Ann. N.Y. Acad. Sci. 1998: 11:475-8.
10. Uitterlinden, A.G, Weel AE, Burger H. Interaction between the vitamin D receptor gene and collagen type I alpha 1 gene in susceptibility for fracture. J. Bone Miner. 2001: 5:379-85.
11. Vogiatzi MG, Macklin EA, Fung EB, Cheung AM, Vichinsky E, Olivieri N, et all. Thalassemia Clinical Research Network. Bone disease in thalassemia: A frequent and still unresolved problem. J Bone Miner Res. 2009; 9:543-57.
12. Anapliotou,
13. M.L, Kastanias, Evangelou P, Liparaki M, Dimitriou P. The contribution of hypogonadism to the development of osteoporosis in thalassaemia major: New therapeutic approaches. Clin Endocrinol. 2000;4:279-87.
14. Soliman A, Sanctis V, Yassin M. Vitamin D status in thalassemia mayor. An update. Med J Hematol. 2013;5:1-7.
15. Thovorncharoensa M, Nima P. Factor affecting health related quality of live in thalassaemia. J BMC Disord. 2010;2: 1-10.

16. Rusult, The National Osteoporosis Risk Assessment. Identification and fracture outcomes. *JAMA* 2001;11:286:2815-22.
17. Skordis N, Loanno YS, Kyriakou A, Sawa SC, Efstathiou E, Sawides I, et all. Effect of bisphosphonate treatment on bone mineral density in patient with thalasemia major. *J Hematol.* 2008; 144-52.
18. Morabito N, Lasco A, Gaudio A, Crisafulli A, Di Pietro C, Meo A, et all. Bisphosphonates in the treatment of thalassemia-induced osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2002;644-9.
19. Barth R, Frisch B, Von Tresckow E, Barth C. Bisphosphonates in medical practice. Germany. 2007; 4: 82-92.
20. Patirglu T, Altuner Torun Y, Kula M, Karakukcu M. Treatment of thalassemia induced osteoporosis with intermittent pamidronate infusions: two year follow up. *J Hematol.* 2008; 7:79-82.
21. Voskaridou E, Terpos E, Spina G. Pamidronate is an effective treatment for osteoporosis in patients with beta thalassaemia. *British JHaematol.* 2003;3:730-73.
22. Rund D, Rachmilewitz E. Beta Thalassemia. *The New England J Med.* 2005; 353: 1135-46.