

# Defisiensi Glukosa-6-fosfat dehidrogenase (G6PD)



Oleh :  
KATHERINA ALFA ENGLI

Pembimbing :  
Prof.drh.Aulani'am, DESS

PROGRAM PASCA SARJANA ILMU BIOMEDIK  
PROGRAM DOUBLE DEGREE ILMU PATOLOGI KLINIK  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS BRAWIJAYA  
MALANG  
2012

# Defisiensi Glukosa-6-fosfat dehidrogenase (G6PD)

## Pendahuluan

Defisiensi Glukosa-6-fosfat dehidrogenase (G6PD) merupakan defek enzim hereditas dari eritrosit manusia yang paling sering ditemukan (Zhao,2010). Enzim G6PD bekerja pada jalur fosfat pentosa metabolisme karbohidrat. Diwariskan secara X-linked, oleh karena itu mutasi pada gen G6PD, ditemukan lebih banyak pada laki-laki daripada perempuan (Zhao,2010),menyebabkan varian fungsional dengan beberapa biokimia dan fenotipe. Paling banyak dilaporkan dari Afrika, Eropa, Timur Tengah dan Asia Tenggara (Cappellini,2008)

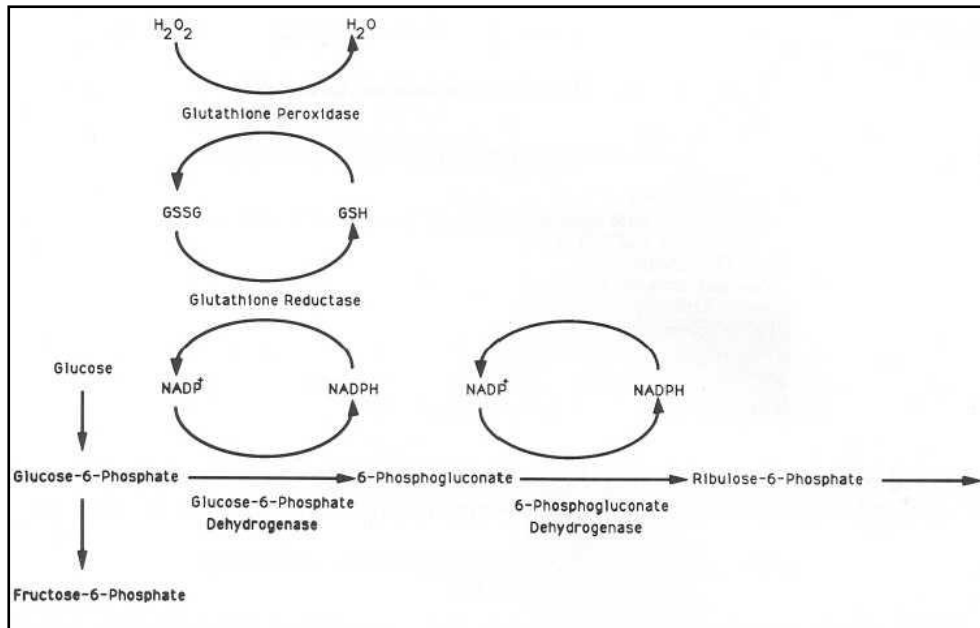
Manifestasi klinis yang paling sering pada defisiensi G6PD adalah penyakit kuning neonatal, dan anemia hemolitik akut, yang biasanya dipicu oleh agen eksogen. Beberapa varian G6PD menyebabkan hemolisis kronis, anemia hemolitik bawaan non-spherocytic. Manajemen yang paling efektif pada defisiensi G6PD adalah mencegah hemolisis dengan menghindari stres oksidatif (Cappellini,2008).

Pada makalah ini akan dibahas pengaruh G6PD terhadap eritrosit sehingga memberikan kerentanan timbulnya hemolisis seperti yang telah disebutkan sebelumnya.

## Enzim G6PD

Enzim G6PD mengkatalisis langkah pertama dalam jalur fosfat pentosa, glukosa mengkonversi ke ribosa-5-fosfat (gambar 1) dan melindungi sel terhadap stres oksidatif dalam bentuk NADPH. Defisiensi G6PD merupakan salah satu kelainan enzimatik hereditas yang paling sering dari eritrosit manusia. Penelitian terbaru juga menyatakan bahwa aktivitas G6PD memainkan peran penting dalam mengontrol pertumbuhan sel melalui produksi NADPH (Zhao,2010).

Saat ini ditemukan sekitar 160 mutasi bersama dengan lebih dari 400 varian biokimia telah dijelaskan (Cappellini,2008). Varian G6PD oleh WHO telah diklasifikasikan ke dalam empat kategori tergantung pada aktivitas residu enzim dan manifestasi klinis. Varian kelas I memiliki defisiensi enzim yang berat (kurang dari 10% dari normal) yang berhubungan dengan anemia hemolitik kronis non-spherocytic. Varian kelas II juga memiliki defisiensi enzim berat (kurang dari 10% dari normal), varian kelas III memiliki defisiensi enzim ringan (10% sampai 60% dari normal). Varian Kelas IV tidak memiliki defisiensi enzim (60% sampai 150% dari normal) (Zhao,2010).



Gambar 1 : Langkah pertama dan kedua jalur fosfat pentose. Dikutip dari Greene,1993

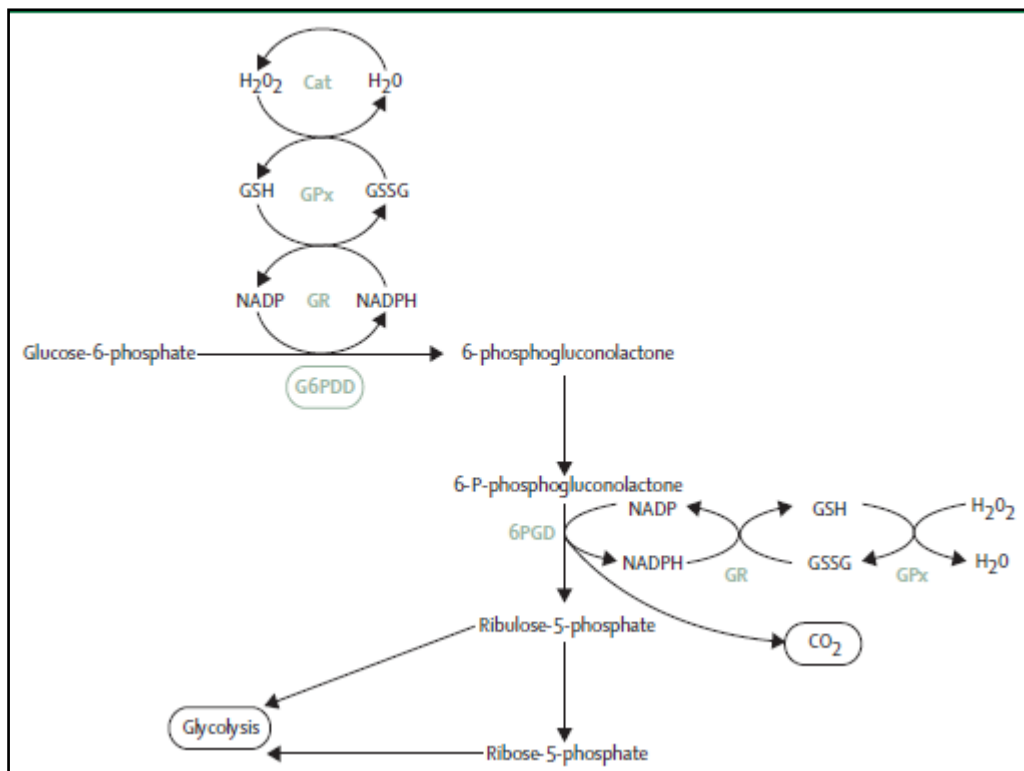
Awalnya varian G6PD ditandai secara biokimia menurut aktivitas enzim dalam eritrosit, mobilitas elektroforesis, Michaelis Konstan, pemanfaatan analog substrat dan termostabilitas (Zhao,2010).

#### Peran G6PD pada metabolisme eritrosit

Pada sel eritrosit terjadi metabolisme glukosa untuk menghasilkan energy (ATP), yang digunakan untuk kerja pompa ionic dalam rangka mempertahankan milieu ionic yang cocok bagi eritrosit. Pembentukan ATP ini berlangsung melalui jalur Embden Meyerhof yang melibatkan sejumlah enzim seperti glukosa fosfat isomerase dan piruvat kinase, sebagian kecil glukosa mengalami metabolisme dalam eritrosit melalui jalur heksosa monofosfat dengan bantuan enzim G6PD untuk menghasilkan glutation yang penting untuk melindungi hemoglobin dan membrane eritrosit dari oksidan. Defisiensi enzim piruvat kinase, glukosa fosfat isomerase dan G6PD dapat mempermudah dan mempercepat hemolisis. Yang paling sering mengalami defisiensi adalah G6PD (Rinaldi,2009)

G6PD adalah enzim "housekeeping" yang melakukan fungsi-fungsi vital di seluruh sel tubuh. Namun, dalam eritrosit yang tidak memiliki nukleus, mitokondria, organel lainnya, ada hambatan tertentu pada metabolisme dan enzim ini memiliki peran penting. G6PD mengkatalisis langkah pertama dari jalur fosfat pentosa (jalur heksosa monofosfat), sejumlah reaksi sampingan dari jalur utama glikolisis dalam eritrosit dan dalam semua sel tubuh (Greene,1993)

Metabolisme glukosa melalui jalur heksosa monofosfat meningkat beberapa kali ketika eritrosit terpapar dengan obat-obatan atau toksin yang membentuk radikal bebas (Rinaldi,2009). G6PD menginisiasi jalur ini dengan menjadi katalis oksidasi glukosa-6-fosfat menjadi 6-phosphogluconolactone oleh ko-enzim nikotinamida adenin-dinucleotidephosphate (NADP), yang dikurangi menjadi NADPH. 6-phosphogluconolactone menghidrolisis secara spontan untuk 6-phosphogluconate. Ini berfungsi sebagai substrat untuk 6-phosphogluconate dehidrogenase dan NADP. Langkah kedua dalam jalur enzimatik ini juga berhubungan dengan pengurangan NADP+ untuk NADPH. NADPH dihasilkan sebagai akibat dari reaksi mengurangi glutathion teroksidasi (GSSG) untuk glutathion (GSH) dalam reaksi dikatalisis oleh glutathion reduktase. GSH kemudian mengurangi hidrogen peroksida, oksidan kuat yang dihasilkan dalam metabolisme sel dan sebagai konsekuensi dari respon inflamasi, dan oksidan endogen dan eksogen lainnya, pada reaksi katalis oleh glutathione peroksidase (gambar 1) (Greene,1993).



Gambar 2: Jalur fosfat pentosa, dikutip dari Cappellini,2008

Fungsi utama dari jalur fosfat pentosa adalah menghasilkan kapasitas pengurangan melalui produksi NADPH dan akhirnya GSH. Hanya ini mekanisme yang tersedia bagi eritrosit untuk menghasilkan kapasitas pengurangan dan sehingga penting untuk

kelangsungan hidup sel, sedangkan pada sel lain dari tubuh berarti produksi NADPH tetap ada dan jalur pentosa fosfat hanya untuk 60% dari produksi NADPH(Greene,1993).

GSH dihasilkan melalui jalur fosfat pentosa, seperti diuraikan di atas, melindungi hanya terhadap stres oksidan dalam eritrosit. Dalam eritrosit yang normal tanpa tekanan G6PD, aktivitas G6PD hanya sekitar 2% dari total kapasitas. Ini meningkatkan kemungkinan terhadap tantangan dari stres oksidan dan GSH dipertahankan pada tingkat stabil. Namun, eritrosit defisiensi G6PD telah sangat mengurangi aktivitas G6PD (10 sampai 20% dari normal pada G6PD A (-) dan 0 sampai 10% dari normal pada G6PD Mediteranian dan varian serupa). Peningkatan stress oksidan dapat menyebabkan penipisan GSH ditandai sebagai kemampuan dari defisiensi G6PD untuk menghasilkan NADPH terlampaui oleh tingginya tingkat kehilangan GSH(Greene,1993).

Stres oksidan tidak terkompensasi dalam eritrosit normal (atau lebih mudah dalam eritrosit defisiensi G6PD) menghasilkan oksidasi hemoglobin menjadi methem-globin, pembentukan Heinz body, dan kerusakan membran. Jika terjadi sangat berat akan mengakibatkan hemolisis, sementara bila terjadi lebih ringan tetapi stres oksidan tidak terkompensasi akan mengurangi kemampuan eritrosit dan meningkatkan kemungkinan bahwa eritrosit akan dikeluarkan dari sirkulasi ke sistem retikuloendotelial. Akibat hilangnya eritrosit, hematopoiesis ditingkatkan karena tubuh berusaha untuk mempertahankan fungsi normal vaskular, dan ada banyak retikulosit yang dikeluarkan (eritrosit muda dilepaskan dari sumsum tulang). Retikulosit biasanya mencapai kurang dari 1% eritrosit total, tapi berikut hemolisis dapat terdiri sampai 15% dari eritrosit (Greene,1993).

Efek dari usia eritrosit pada aktivitas eritrosit-G6PD

G6PD adalah enzim *age-dependent*. Dalam G6PD B yang normal aktivitas eritrosit dari G6PD menurun secara eksponensial, dengan waktu paruh 62 hari. Namun, meskipun ini kehilangan aktivitas enzim G6PD B eritrosit yang lebih tua mengandung aktivitas G6PD yang cukup untuk mempertahankan kadar GSH dalam menghadapi suatu stres oksidan dan usia rata-rata G6PD B eritrosit adalah 100 hingga 120 hari (Greene,1993).

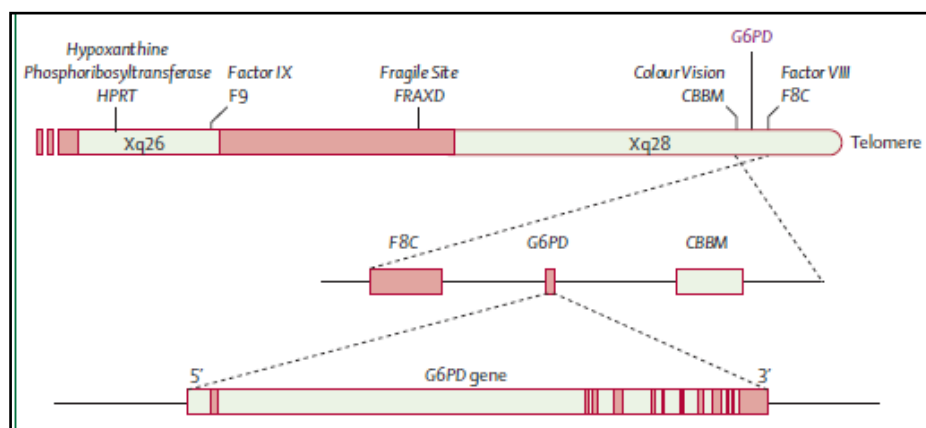
Pada eritrosit dengan defek G6PD A (-) adalah karena ketidakstabilan enzim yang lebih besar. Secara baru terbentuk G6PD A (-) eritrosit mempunyai aktivitas enzimatik yang sama seperti eritrosit yang baru dibentuk dari individu G6PD B. Namun, aktivitas G6PD dari sel ini menurun dengan cepat. Waktu paruh dari G6PD A (-) eritrosit hanya 13 hari, dan pada individu G6PD A (-) populasi terdiri dari campuran eritrosit terus menurunkan tingkat aktivitas (Greene,1993).

Pada individu G6PD A (-) ras afrika, enzim G6PD lebih besar ketidakstabilannya, waktu paruh eritrosit ini hanya sekitar 8 hari. Retikulosit yang dilepaskan ke dalam sirkulasi pada orang ras afrika telah mengurangi kadar G6PD dan eritrosit dewasa memiliki tingkat enzim biasanya dibawah 1% aktivitas normal (Greene,1993).

### Genetik G6PD

Lokus genetik untuk G6PD pada manusia dan semua mamalia terletak pada band Xq28-Xq27.3. Hal ini berhubungan erat dengan lokus untuk buta warna, hemofilia A, disklerosis bawaan dan buta warna. Gen ini terdiri dari 13 ekson dan 12 intron, yang mencakup hampir 20 kb total. Mengkode 515 asam amino dan daerah promoter yang kaya GC (lebih dari 70%) (Cappellini,2008). Kelompok-kelompok ini hubungan sangat stabil dan sama pada semua mamalia. Karena sex-linked ada lima kemungkinan genotip pada populasi di mana lokus G6PD adalah polimorfik. Frekuensi dari kondisi defisiensi yang lebih tinggi pada laki-laki daripada perempuan, karena laki-laki yang ujung-izygous, hanya perlu satu salinan alel untuk mengekspresikan kondisi defisiensi penuh sedangkan perempuan perlu dua alel (Greene,1993).

Laki-laki defisiensi hemizigot dan perempuan defisiensi homozigot mengekspresikan derajat yang sama defisiensi enzim, sedangkan laki-laki hemizigot normal dan perempuan homozigot normal juga memiliki tingkat enzim sebanding. Disebabkan karena deaktivasi acak dari satu kromosom-X selama perkembangan embriologis pada perempuan, perempuan heterozigot benar-benar memiliki dua populasi eritrosit (G6PD normal dan defisiensi G6PD) dengan berbagai aktivitas G6PD tergantung proporsi dari kedua kelompok eritrosit. aktivitas G6PD perempuan heterozigot bisa berkisar dari hampir normal hingga mendekati-defisiensi (Greene,1993).



Gambar 3 : lokasi gen G6PD pada kromosom X. dikutip dari Cappellini,2008.

## Manifestasi klinik

Aktivitas G6PD yang normal menurun hampir 50% pada waktu usia eritrosit mencapai 120 hari. Pada Tipe A- penurunan ini terjadi sedikit lebih cepat dan lebih cepat lagi pada ras afrika (Rinaldi,2009)

Sebagian besar individu defisiensi G6PD adalah asimtomatik sepanjang hidup mereka, dan tidak menyadari keadaan ini. Pada umumnya bermanifestasi sebagai anemia hemolitik akut, *favism*, *neonatal jaundice*, atau anemia kronis non-hemolitik sferositik. yang biasanya muncul ketika eritrosit mengalami stres oksidatif yang dipicu oleh zat oksidan seperti obat-obatan, infeksi, atau mengkonsumsi kacang fava. Defisiensi G6PD tampaknya tidak mempengaruhi angka harapan hidup, kualitas hidup atau aktivitas individu. Beberapa gangguan klinis, seperti diabetes dan infark miokard dan latihan fisik berat, telah dilaporkan memicu hemolisis pada individu defisiensi G6PD; walaupun paparan bersama antara infeksi atau oksidan obat dapat menyebabkan hal ini. Mekanisme yang tepat yang meningkatkan sensitifitas terhadap kerusakan oksidatif menyebabkan hemolisis tidak sepenuhnya diketahui. penyebab hemolisis akut pada defisiensi G6PD ditandai dengan kelelahan, sakit punggung, anemia, dan jaundice. Peningkatan bilirubin tak terkonjugasi, laktat dehidrogenase, dan retikulositosis adalah marker kelainan tersebut (Cappellini,2008).

	Definite association	Possible association	Doubtful association
Antimalarials	Primaquine Pamaquine	Chloroquine	Mepacrine Quinine
Sulfonamides	Sulfanilamide Sulfacetamide Sulfapyridine Sulfamethoxazole	Sulfadimidine Sulfasalazine Glibenclamide	Aldesulfone Sulfadiazine Sulfafurazole
Sulfones	Dapsone	..	..
Nitrofurantoin	Nitrofurantoin	..	..
Antipyretic or analgesic	Acetanilide	Aspirin	Paracetamol Phenacetin
Other drugs	Nalidixic acid Niridazole Methylthionium Phenazopyridine Co-trimoxazole	Ciprofloxacin Chloramphenicol Vitamin K analogues Ascorbic acid Mesalazine	Aminosalicic acid Doxorubicin Probenecid Dimercaprol
Other chemicals	Naphthalene 2,4,6-trinitrotoluene	Acalypha indica extract	

Tabel obat-obat dan bahan kimia yang dapat menyebabkan hemolisis pada pasien dengan defisiensi G6PD  
Dikutip dari Cappellini,2008

## Diagnosis

Diagnosis defisiensi G6PD berdasarkan penilaian aktivitas enzim, secara kuantitatif dengan analisa spektrofotometri dari produksi NADPH dari NADP (Cappellini, 2008), dipikirkan juga jika ditemukan hemolisis akut pada laki-laki ras afrika. Pada anamnesis perlu ditanyakan tentang kemungkinan terpapar dengan zat oksidan seperti yang telah disebutkan sebelumnya. Pemeriksaan aktivitas enzim mungkin false negative jika eritrosit tua defisiensi G6PD telah lisis. Oleh karena itu aktivitas enzim perlu diulang 2-3 bulan kemudian ketika ada sel-sel yang tua (Rinaldi, 2009)

## Terapi

Pada pasien dengan defisiensi G6PD A (-), hemolisis terjadi self-limited sehingga tidak perlu terapi khusus kecuali terapi untuk infeksi yang mendasari dan hindari zat oksidan yang mencetuskan hemolisis serta mempertahankan aliran ginjal yang adekuat karena adanya hemoglobinuria saat hemolisis akut. Pada hemolisis berat mungkin diperlukan transfusi darah (Rinaldi, 2009)

## Kesimpulan

Paling sedikit 400 juta orang diseluruh dunia memiliki gen defisiensi G6PD, yang dikode oleh kromosom X-linked (Xq28-Xq27.3). Sebagian besar individu defisiensi G6PD adalah asimtomatik sepanjang hidup mereka, dan tidak menyadari keadaan ini. Pada umumnya bermanifestasi sebagai anemia hemolitik akut, *favism*, *neonatal jaundice*, atau anemia kronis non-hemolitik sferositik. Penatalaksanaan yang paling efektif adalah mencegah terjadinya hemolisis dengan mencegah stress oksidatif seperti obat-obatan.



## Daftar Pustaka

1. Cappellini, M.D. and Fiorelli, G., 2008, *Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency*, *Lancet* 371: 64-74.
2. Greene, L.S., 1993, *G6PD Deficiency as Protection Against falciparum Malaria: An Epidemiologic Critique of Population and Experimental Studies*, *Yearbook Of Physical Anthropology* 36:153—178.
3. Rinaldi, I. dan Sudoyo, A.W., 2009, *Anemia Hemolitik Non Imun*, *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Edisi V*: 1157-59
4. Zhao, X., Li, Z. and Zhang, X.Y., 2010. *G6PD-MutDB: A Mutation and Phenotype Database of Glucose-6-Phosphate (G6PD) Deficiency*. *Journal of Bioinformatics and Computational Biology* 8:101-9.