

Fluktuasi Nilai HbA2 pada *Carrier* β -Thalasemia: *Literature Review*

Fathan Qoriba¹, Putu Ristyaning Ayu Sangging², Muhammad Maulana³, Rika Lisiswati⁴

¹Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

²Bagian Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

³Bagian Mata, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

⁴Bagian Pendidikan Kedokteran, Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

Abstrak

Thalasemia adalah penyebab anemia mikrositik yang disebabkan oleh gangguan sintesis protein globin pada hemoglobin, dengan β -thalasemia sebagai salah satu bentuk utamanya. β -thalasemia terjadi karena mutasi gen β -globin pada kromosom 11 yang menyebabkan penurunan atau penghentian sintesis rantai β -globin. Menurut WHO (2019), prevalensi β -thalasemia mayor mencapai 39,956 juta orang (5,2% populasi dunia), dengan 1,5% orang sebagai *carrier*. Di Indonesia, Risesdas 2018 mencatat 7.209 kasus β -thalasemia. Kadar HbA2 yang meningkat terjadi karena penurunan sintesis rantai β , yang juga menyebabkan peningkatan HbF. β -thalasemia dibagi menjadi tingkat minor, intermediet, dan mayor. *Review* ini mengevaluasi karakteristik HbA2 dan perannya dalam diagnosis *carrier* β -thalasemia. Artikel ini merupakan sebuah *narrative literature review* dari berbagai literatur yang menjelaskan tentang HbA2 dan perannya dalam *carrier* β -thalasemia. Literatur yang digunakan didapatkan dari beberapa database seperti PubMed, Google Scholars, dan Elsevier dengan keyword "Carrier β -thalasemia", "HbA2". Rentang pemilihan tahun pada literatur yaitu berkisar dari 2010 – 2024. Hemoglobin A (HbA) adalah jenis hemoglobin utama pada individu dewasa yang terdiri dari HbA2 dan HbF sebagai komponen minor. Individu dengan β -thalasemia mengalami penurunan atau absennya pembentukan rantai β -globin sehingga menyebabkan peningkatan HbA2 karena ketidakseimbangan rantai α dan β . *Carrier* β -thalasemia sering menunjukkan peningkatan kadar HbA2. Diagnosis ini penting untuk dilakukan untuk memprediksi kejadian β -thalasemia mayor pada keturunan berikutnya. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa HbA2 dapat dipengaruhi oleh kondisi lain seperti anemia megaloblastik dan defisiensi zat besi. Penelitian lain mengungkapkan bahwa faktor seperti kehamilan dan kadar ferritin serum dapat memiliki dampak maupun tidak pada kadar HbA2.

Kata Kunci: *Carrier*, β -thalasemia, HbA2

HbA2 Fluctuation in β -Thalassemia Carrier: Literature Review

Abstract

Thalassemia is a form of microcytic anemia caused by impaired synthesis of the globin protein in hemoglobin, with β -thalasemia being one of the most common types. β -thalasemia arises from mutations in the β -globin gene located on chromosome 11, resulting in reduced or absent production of the β -globin chain. According to the World Health Organization (WHO, 2019), the global prevalence of β -thalasemia major is estimated at 39.96 million people (5.2% of the world's population), with 1.5% identified as carriers. In Indonesia, the 2018 Risesdas survey reported 7,209 cases of β -thalasemia. The decreased synthesis of the β -globin chain leads to elevated levels of HbA2 and HbF. β -thalasemia is classified into three categories: minor, intermediate, and major. This review focuses on the characteristics of HbA2 and its significance in diagnosing the β -thalasemia carrier. This article is a narrative literature review that examines various studies on HbA2 (HbA2) and its role in the β -thalasemia *carrier*. The literature reviewed was sourced from several databases, including PubMed, Google Scholar, and Elsevier, using the keywords "Carrier β -thalasemia" and "HbA2." The selected studies span from 2010 to 2024. Hemoglobin A (HbA) is the primary type of hemoglobin found in adults, with HbA2 and HbF serving as minor components. Individuals with β -thalasemia exhibit reduced or absent production of the β -globin chain, leading to an imbalance between α and β chains and an associated increase in HbA2 levels. Elevated HbA2 levels are commonly observed in β -thalasemia carriers, making this measurement important for predicting the risk of β -thalasemia major in their offspring. Studies suggest that HbA2 levels can be influenced by conditions such as megaloblastic anemia and iron deficiency. Additionally, factors like pregnancy and serum ferritin levels have been investigated, with mixed findings on their potential impact on HbA2 levels.

Keywords: Carrier, β -thalasemia, HbA2

Korespondensi: Fathan Qoriba ., alamat Jl. Abdul Muis, Kec. Rajabasa, Bandar Lampung, hp 08117120530 , e-mail: fathanq18@gmail.com

Pendahuluan

Thalasemia merupakan penyebab umum anemia mikrositik yang disebabkan oleh

gangguan sintesis dari komponen protein globin pada hemoglobin. Penyakit ini merupakan penyakit yang dapat diturunkan secara genetik

dengan variasi fenotip dan tingkat keparahan yang beragam, hal ini disebabkan karena sampai saat ini sudah ditemukan lebih dari 200 mutasi penyebab thalassemia pada gen penyusun globin. β -Thalassemia merupakan sebuah mutasi yang diturunkan pada gen penyusun β -globin yang menyebabkan menurunnya (β^+) atau tidak terbentuk (β^0) sintesis rantai β -globin pada hemoglobin.¹

Berdasarkan laporan dari WHO pada tahun 2019 bahwa prevalensi β -thalasemia mayor di seluruh dunia mencapai 39,956 juta orang atau sekitar 5,2% dari populasi dunia.² Secara global, sekitar 1,5% orang di dunia merupakan *carrier* β -thalasemia.³ Prevalensi kasus β -thalasemia sebanyak 7.209 kasus berdasarkan hasil Riskesdas tahun 2018.⁴

β -thalasemia merupakan gangguan yang diturunkan akibat dari mutasi atau pada kasus yang jarang delesi dari gen penyusun β -globin pada kromosom 11. Mutasi ini berefek pada kontrol transkripsional, tranlasi, dan pemisahan dari gen penyusun β -hemoglobin dan hasilnya. Hemoglobin A2 atau HbA2 merupakan salah satu komponen kecil pada hemoglobin dewasa yang terdiri dari 2 rantai α dan 2 rantai δ . Penurunan sintesis hemoglobin akan menyebabkan anemia dan peningkatan HbF dan HbA2 karena penurunan rantai β dalam pembentukan HbA. HbA2 berguna sebagai salah satu marker untuk diagnosis dan evaluasi β -thalasemia.¹ β -thalasemia dikategorikan berdasarkan tingkat keparahannya mulai dari tingkat minor/*trait/carrier*, lalu intermediet, dan mayor.⁵ Kesalahan dalam diagnosis *carrier* β -thalasemia sebagai individu normal tanpa thalassemia menimbulkan 25% kemungkinan lahirnya anak dengan β -thalasemia mayor jika ternyata pasangannya nanti adalah seorang *carrier* β -thalasemia.⁶

Review ini bertujuan untuk menjabarkan karakteristik dan hal-hal yang mempengaruhi kadar HbA2 dan perannya dalam *carrier* β -thalasemia. Artikel ini merupakan sebuah *narrative literature review* dari berbagai literatur yang menjelaskan tentang HbA2 dan perannya dalam *carrier* β -thalasemia. Literatur yang digunakan merupakan literature internasional maupun nasional yang didapatkan dari beberapa *database* seperti PubMed, Google Scholars, dan Elsevier dengan *keyword*

“Carrier B-thalassemia” dan “HbA2”. Rentang pemilihan tahun pada literatur yaitu berkisar dari 2010 – 2024. Literatur kemudian ditelaah dan dibuat rangkuman dalam sebuah pembahasan.

Isi

Hemoglobin A (HbA) ($\alpha_2 \beta_2$) adalah hemoglobin yang dominan terdapat pada individu dewasa yang terdiri dari Hb sebanyak 96% diikuti oleh HbA2 ($\alpha_2 \delta_2$) sekitar <3,5% dari total Hb, dan HbF ($\alpha_2 \gamma_2$) sekitar 1% dari total Hb. Saat kelahiran, HbA2 susah untuk dideteksi dan kadar HbF lebih tinggi daripada HbA. Ketika tahun pertama kehidupan ekspresi rantai γ yang spesifik untuk HbF menurun, kemudian ekspresi rantai β yang spesifik untuk HbA meningkat perlahan hingga mencapai kadar normal. Pada individu β -thalasemia pembentukan rantai β -globin berkurang (β^+) atau tidak terbentuk (β^0) karena mutasi atau variasi gen sehingga rasio rantai α dan β menjadi tidak seimbang yang menyebabkan penurunan pembentukan HbA dan peningkatan pembentukan HbA2.⁶

HbA2 terbentuk dari dua rantai α dan dua rantai δ yang merupakan komponen minor yang terdapat pada sel darah merah orang dewasa. Kadarnya bervariasi mulai dari 1,3 – 3,7% dengan rerata kadar yaitu sebesar 2,5% pada individu sehat. Kadar HbA2 cenderung meningkat pada individu dengan β -thalasemia. Oleh karena itu, determinasi dari kadar HbA2 mempunyai peran penting untuk diagnosis β -thalasemia.⁷

Pola hemoglobin bervariasi tergantung tipe β -thalasemia. HbA2 meningkat pada β -thalasemia.⁸ Terdapat dua patogenesis dari β -thalasemia. Jalur pertama melalui penurunan sintesis hemoglobin yang menyebabkan anemia dan peningkatan HbF dan HbA2 sebagai kompensasi dari penurunan pembentukan HbA. Jalur kedua terjadi paling banyak pada β -thalasemia mayor dan intermediet yaitu karena kelebihan produksi rantai α yang menyebabkan hemolisis intramedular. Eritropoiesis yang tidak efektif ini menyebabkan anemia berat dan hiperplasia pada sumsum tulang dan hematopoiesis extramedullar. Perubahan sumsum tulang ini menyebabkan deformitas dari tulang, salah satu ciri dari deformitas tersebut dapat dilihat pada tulang wajah.¹

Carrier β -thalasemia terjadi akibat heterozigositas dari β -thalasemia. Pada tingkat ini pasien tidak memiliki gejala dan dapat didiagnosis dengan melihat hasil pemeriksaan hematologi. Gejala mulai muncul pada tingkat intermediet dan mayor dengan tingkat keparahan yang beragam. Kedua tingkatan ini biasanya membutuhkan transfusi darah rutin. Tingkat keparahan klinis dari β -thalasemia berhubungan dengan ketidakseimbangan dari rantai globin non- α dan rantai α -globin. Rantai globin non- α meliputi rantai β -globin dan γ -globin yang merupakan komponen spesifik dari hemoglobin pada janin (HbF) dan terdapat dalam jumlah kecil pada individu dewasa normal dan meningkat secara variatif pada individu β -thalasemia. Absen atau berkurangnya pembentukan rantai β -globin pada prekursor sel darah merah akan menyebabkan rantai α -globin yang tidak terakit akan mengendap dan menyebabkan kerusakan oksidatif pada membran sel dan menyebabkan mekanisme apoptosis sehingga eritropoiesis yang berjalan menjadi tidak efektif.⁵

Karakteristik dari *carrier* β -thalasemia pada pemeriksaan hematologi akan didapatkan mikrositosis, hipokromia, kenaikan kadar HbA2 dan ketidakseimbangan ringan antara rasio sintesis rantai α/β dan γ globin. Kenaikan HbA2 biasanya berkisar $>3,8\%$ dengan nilai HbF yang bervariasi ($0,5 - 4\%$). Heterozigositas didominasi oleh HbA sekitar $92 - 95\%$.⁵

Sebuah *review* yang meneliti fenotip hematologi pada *carrier* β -thalasemia mendapatkan hasil bahwa umumnya *carrier* β -thalasemia atau bisa disebut β -thalasemia heterozigot muncul dengan gejala anemia ringan dengan mikrositosis, hipokromia, dan peningkatan HbA2 di atas $3,5\%$. *Carrier* β -thalasemia yang sudah mengalami mutasi gen pada promotor gen β -globin memiliki abnormalitas minimal pada profil darahnya baik pada jumlah hemoglobin, MCV, MCH, maupun HbA2. Mutasi ini sering disebut sebagai *silent mutation* sehingga susah untuk didiagnosis dengan benar, namun jika terdeteksi hal ini penting untuk disampaikan ke keluarga untuk konseling kemungkinan penurunan thalasemia kedepannya. HbA2 merupakan salah satu penunjang penting untuk diagnosis *carrier* β -thalasemia. Hemoglobin ini dapat dideteksi

jumlahnya menggunakan HPLC (*cation-exchange high-performance liquid chromatography*) dan elektroforesis kapiler. Pewarisan varian rantai δ -globin dan mutasi δ -thalasemia pada *carrier* β -thalasemia dapat menyebabkan nilai HbA2 normal dan dapat mengganggu diagnosis dari *carrier* β -thalasemia. *Carrier* β -thalasemia yang juga mempunyai turunan genetik α -thalasemia dapat menyebabkan nilai HbA2 yang lebih rendah dari seharusnya, hal ini disebabkan karena lebih sedikit rantai α -globin yang dapat membentuk HbA2. Pada *carrier* β -thalasemia yang mengalami defisiensi zat besi, kadar HbA2 cenderung mengalami penurunan daripada kadar HbA2 di *carrier* yang tidak mengalami defisiensi zat besi. Namun, penurunan ini tidak sampai membuat kadar HbA2 di bawah nilai *cut-off* untuk mendeteksi *carrier* β -thalasemia yaitu $>3,5\%$.⁹

Bertentangan dengan sebuah studi yang dilakukan di Saudi pada tahun 2018 yang mendapatkan hasil bahwa perhitungan HbA2 didapatkan kurang reliabel dalam diagnosis *carrier* β -thalasemia. Hal ini disebabkan karena pada 18% subjek penelitian yang terdiagnosis *carrier* β -thalasemia mempunyai nilai HbA2 $<3\%$ dimana nilai tersebut masih dalam kadar normal. Penelitian ini juga menjelaskan bahwa MCH mempunyai reliabilitas lebih tinggi daripada MCV untuk *screening* β -thalasemia.⁶

Sebuah penelitian dengan subjek penderita anemia megaloblastik yang dilakukan HPLC mendapatkan hasil peningkatan HbA2 untuk memprediksi *carrier* β -thalasemia pada populasi subjek. Setelah dilakukan intervensi pada subjek yang mengalami peningkatan HbA2 berupa terapi pemberian suplementasi asam folat dan vitamin B12 didapatkan penurunan yang signifikan dari HbA2 yang bervariasi dengan rerata penurunan sebesar $0,75\%$. Studi sebelumnya juga banyak yang meneliti hubungan ini dan mendapatkan hasil serupa berupa peningkatan HbA2 pada penderita anemia megaloblastik. Namun, terdapat juga studi yang menyatakan bahwa peningkatan HbA2 pada anemia megaloblastik hanya berlangsung ringan dan tidak bisa menjadi marker diagnosis untuk hemoglobinopati. Oleh karena itu, pada kasus anemia megaloblastik yang mengalami peningkatan HbA2 harus

dilakukan HPLC ulang setelah pemberian suplementasi vitamin B12 dan asam folat yang adekuat untuk menyelesaikan dilema diagnosis *carrier* β -thalasemia dari populasi penderita anemia megaloblastik.¹⁰

Penelitian lain meneliti tentang peningkatan nilai HbA2 untuk deteksi *carrier* β -thalasemia pada wanita hamil. Kelompok subjek pertama yaitu wanita hamil dan tidak hamil dengan peningkatan kadar HbA2 ketika dilakukan HPLC dan RDB (PCR-reverse dot blot) untuk mendeteksi mutasi pada penderita β -thalasemia didapatkan hasil 2 orang subjek dengan mutasi langka yaitu mutasi Hb Kaohsiung. Kelompok lainnya dengan subjek wanita hamil dan tidak hamil tanpa β -thalasemia mendapatkan hasil peningkatan ringan kadar HbA2 pada wanita hamil tetapi tidak lebih dari 3,5%. Sehingga disimpulkan bahwa kehamilan tidak menjadi faktor pengganggu dalam deteksi β -thalasemia pada saat kehamilan.⁷

Temuan berbeda disimpulkan dari penelitian lain yang diadakan di China pada 2022. Penelitian ini mendapatkan hasil bahwa terdapat perbedaan interval yang tidak signifikan antara laki-laki, wanita yang sedang tidak hamil, dengan wanita hamil. Kadar HbA2 pada wanita hamil didapatkan lebih rendah daripada 2 kelompok lainnya berkisar antara 1,9 – 3,1%, sedangkan pada laki-laki sebesar 2,3 – 3,2% dan pada perempuan yang tidak hamil sebesar 2,1 – 3,1%. Oleh karena itu, tidak disarankan untuk mengklasifikasikan kadar HbA2 berdasarkan jenis kelamin. Kehamilan dan tidak hamil pun tidak mempengaruhi perbedaan kadar HbA2. Penelitian ini juga menganalisis *cut-off point* untuk deteksi β -thalasemia. *Cut-off point* dari HbA2 untuk β -thalasemia adalah 3,4% pada laki-laki, 3,3% pada wanita yang tidak hamil, dan 3,3% pada wanita hamil.¹¹

Korelasi dari ferritin serum dengan HbA2 pada *carrier* β -thalasemia diteliti pada sebuah penelitian di Pakistan. Penelitian tersebut menyimpulkan tidak terdapat hubungan antara kadar serum ferritin dengan HbA2 pada *carrier* β -thalasemia. Namun, rerata kadar HbA2 didapatkan lebih rendah pada pasien dengan nilai serum ferritin rendah dan kadar HbA2 yang sedikit lebih tinggi pada pasien dengan ferritin

serum tinggi. Penelitian yang berbeda mendapatkan hasil bahwa kadar zat besi yang rendah di dalam tubuh berhubungan dengan rendahnya kadar HbA2 pada *carrier* β -thalasemia. Penelitian lainnya juga mendukung hasil tersebut dengan ditemukannya hubungan positif antara kadar ferritin serum dengan kadar HbA2 pada *carrier* β -thalasemia, namun tidak dalam level yang dapat menyebabkan manipulasi dan mengganggu diagnosis dari *carrier* β -thalasemia.¹²

Simpulan

Hemoglobin A (HbA) adalah jenis hemoglobin utama pada individu dewasa yang terdiri dari HbA2 dan HbF sebagai komponen minor. Individu dengan β -thalasemia mengalami penurunan atau absennya pembentukan rantai β -globin sehingga menyebabkan peningkatan HbA2 karena ketidakseimbangan rantai α dan β . *Carrier* β -thalasemia sering menunjukkan peningkatan kadar HbA2. Diagnosis ini penting untuk dilakukan untuk memprediksi kejadian β -thalasemia mayor pada keturunan berikutnya. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa HbA2 dapat dipengaruhi oleh kondisi lain seperti anemia megaloblastik dan defisiensi zat besi. Penelitian lain mengungkapkan bahwa faktor seperti kehamilan dan kadar ferritin serum dapat memiliki dampak maupun tidak pada kadar HbA2.

Daftar Pustaka

1. T N, Mosquera G, DT L. *Beta Thalassemia*. StatPearls Publisher; 2023.
2. World Health Organization. *Data and Statistics Prevalence Thalassemia in Worldwide*.; 2022.
3. Kattamis A, Forni GL, Aydinok Y, Viprakasit V. Changing patterns in the epidemiology of β -thalassemia. *Eur J Haematol*. 2020;105(6):692-703. doi:10.1111/ejh.13512
4. Kementerian Kesehatan Indonesia. *Laporan Riskesdas 2018 Nasional*.; 2018.
5. Cao A, Galanello R. Beta-thalassemia. *Genetics in Medicine*. 2010;12(2):61-76. doi:10.1097/GIM.0b013e3181cd68ed
6. Al-Amodi AM, Ghanem NZ, Aldakeel SA, et al. Hemoglobin A2 (HbA2) has a measure

- of unreliability in diagnosing β -thalassemia trait (β -TT). *Curr Med Res Opin.* 2018;34(5):945-951. doi:10.1080/03007995.2018.1435520
7. Ou Z, Li Q, Liu W, Sun X. Elevated hemoglobin A2 as a marker for β -thalassemia trait in pregnant women. *Tohoku Journal of Experimental Medicine.* 2011;223(3):223-226. doi:10.1620/tjem.223.223
 8. Origa R. β -Thalassemia. *Genetics in Medicine.* 2017;19(6):609-619. doi:10.1038/gim.2016.173
 9. Luo HY, Chui DHK. Diverse hematological phenotypes of β -thalassemia carriers. *Ann N Y Acad Sci.* 2016;1368(1):49-55. doi:10.1111/nyas.13056
 10. Sahoo S, Sahu N, Das P, Senapati U. Effect of megaloblastic anemia on hemoglobin A 2 and diagnosis of β -thalassemia trait. *Indian J Pathol Microbiol.* 2023;66(2):327-331. doi:10.4103/ijpm.ijpm_233_21
 11. Kang L, Yi S, Tan S, Li Q, Li C. Establishment of pregnant-specific intervals for hemoglobin (Hb) A2, HbF and cut-off points for HbA2 for thalassemia in Chongqing, China. *Saudi Med J.* 2022;43(4):353-359. doi:10.15537/SMJ.2022.43.4.20210729
 12. Hameed M, Raziq F, Mir A. Correlation Of Serum Ferritin With Haemoglobin A2 Level In Beta Thalassemia Traits. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2020;32(4). <http://www.jamc.ayubmed.edu.pk476>