

HEREDITARY PERSISTENCE OF FETAL HEMOGLOBIN (HPFH) IN COMMUNITY

May Fanny Tanzilia¹, Minarni Wartiningih²

Department of Clinical Pathology, Faculty of Medicine, Universitas Ciputra, Indonesia¹

Department of Public Health, School of Medicine, Universitas Ciputra, Indonesia²

Email: dr.mayfannytanzilia@gmail.com, minarni.wartiningih@ciputra.ac.id

Abstrak

Hereditary Persistence of Fetal Hemoglobin adalah kasus yang jarang terjadi di komunitas. Kondisi heterogen ini ditandai dengan produksi hemoglobin fetus (Hb F) yang menetap hingga dewasa dimana seharusnya pada usia dewasa produksi hemoglobin dewasa (Hb A) yang mendominasi. HPFH diklasifikasikan dalam dua bentuk yaitu delesi dan non delesi. HPFH dapat dianggap sebagai bentuk talasemia β atau $\delta\beta$ ringan karena kegagalan sintesis rantai β dikompensasi oleh rantai γ setelah periode neonatal. Hb F dapat meningkat pada dewasa akibat kelainan herediter sintesis hemoglobin maupun kondisi didapat (acquired) dari diagnosis banding kelainan hemoglobin lainnya. Diagnosis HPFH berdasarkan pada keadaan klinis, pemeriksaan darah rutin, dan pemeriksaan laboratorium khusus yaitu dengan mengukur kadar Hb F dan distribusi interseluler Hb F. Metode pemeriksaan Hb F dapat dilakukan dengan metode elektroforesis hemoglobin. Pemeriksaan Hb F bertujuan untuk menegakkan diagnosis adanya kelainan herediter rantai globin dan kondisi didapat (acquired) lainnya, dimana pada keadaan tersebut, kadar Hb F akan meningkat. Untuk itu diperlukan pengukuran kadar Hb F secara tepat.

Kata kunci: HPFH, Hemoglobin F, Hb F, komunitas

Abstract

Hereditary Persistence of Fetal Hemoglobin is a rare case in community. This heterogeneous condition characterized by the production of fetal hemoglobin (Hb F) that persists into adulthood where it should be in adulthood that the production of adult hemoglobin (Hb A) dominates. HPFH is classified in two forms, namely deletion and non-deletion. HPFH can be considered a mild form of or thalassemia because failure of chain synthesis is compensated for by chains after the neonatal period. Hb F can be increased in adults due to hereditary disorders of hemoglobin synthesis or acquired conditions. from the differential diagnosis of other hemoglobin disorders. The diagnosis of HPFH is based on clinical conditions, routine blood tests, and special laboratory tests, namely by measuring Hb F levels and Hb F intercellular distribution. Method of analysis Hb F is used with hemoglobin electrophoresis methods. The Hb F examination aims to establish a diagnosis of hereditary globin chain disorders and other acquired conditions, in which case the Hb F level will increase. For this reason, it is necessary to accurately measure Hb F levels.

Keywords: HPFH, Hemoglobin F, Hb F, community

How to cite:	Tanzilia, M. F., & Wartiningih, M. (2024). Hereditary Persistence of Fetal Hemoglobin (HPFH) in Community. <i>Syntax Literate</i> . (9)2. http://dx.doi.org/10.36418/syntax-literate.v9i2
E-ISSN:	2548-1398
Published by:	Ridwan Institute

Pendahuluan

Kelainan sintesis rantai globin secara kualitas maupun kuantitas menimbulkan berbagai macam kelainan hemoglobin seperti talasemia, hemoglobinopati, *Hereditary Persistence of Fetal Hemoglobin (HPFH)*, dan lain sebagainya.

Ada perbedaan komposisi hemoglobin antara prenatal dan postnatal, antara janin dan dewasa dalam keadaan normal. Sekitar 60 - 80% hemoglobin janin didominasi oleh Hb F sedangkan pada dewasa didominasi oleh Hb A. Kadar Hb F dapat meningkat dalam berbagai kondisi baik herediter maupun didapat.

Kasus *Hereditary Persistence of Fetal Hemoglobin (HPFH)* sangat jarang terjadi di komunitas. Sehingga kasus tersebut tidak mudah di temukan dimasyarakat (Sharma et al., 2020). *Hereditary Persistence of Fetal Hemoglobin (HPFH)* adalah suatu kelainan herediter sintesis rantai globin β yang ditandai produksi hemoglobin fetus (Hb F) yang menetap hingga dewasa. HPFH dapat terjadi karena mutasi kluster gen rantai globin β (Ghani et al., 2021). Berdasarkan hal ini, HPFH diklasifikasikan dalam dua bentuk yaitu delesi dan non delesi. HPFH dapat dianggap sebagai bentuk talasemia β atau $\delta\beta$ ringan karena kegagalan sintesis rantai β dikompensasi oleh rantai γ setelah periode neonatal (Ali et al., 2021). Pada homozigot didapatkan kadar Hb F sebesar 100% sedangkan pada heterozigot sebesar 20-30%.

Insiden HPFH pertama kali dicatat oleh Edington dan Lehmann pada tahun 1955. Conley et al. (1963) menemukan sekitar 0,1% HPFH terjadi pada populasi kulit hitam di Baltimore. Angka kejadian atau insiden HPFH adalah 0,1 per 100.000 populasi di California (Michlitsch et al., 2009). Penelitian Singha K, et al pada tahun 2023 di Thailand yang dilakukan pada 388 subyek penelitian terduga HPFH non delesi dengan peningkatan ekspresi kadar Hb F, diperoleh hasil ada mutasi gen globin $G\gamma$ - dan $A\gamma$ - pada pemeriksaan analisis DNA menggunakan metode PCR. Hasil penelitian tersebut melaporkan adanya 20 subyek penelitian dengan 5 mutasi berbeda, yang mana tiga diantaranya telah diketahui mutasinya dan dua merupakan mutasi novel (Singha K et al., 2023).

Diagnosis HPFH berdasarkan pada keadaan klinis, pemeriksaan darah rutin, dan pemeriksaan laboratorium khusus yaitu dengan mengukur kadar Hb F, distribusi interseluler Hb F, serta elektroforesis hemoglobin. Pemeriksaan Hb F bertujuan untuk menegaskan diagnosis adanya kelainan herediter rantai globin dan kondisi didapat (acquired) lainnya, dimana pada keadaan tersebut, kadar Hb F akan meningkat. Untuk itu diperlukan pengukuran kadar Hb F secara tepat.

Metode Penelitian

Penelitian ini menggunakan metode penelitian studi literatur. Langkah-langkah dalam melakukan penelitian menggunakan metode literatur study adalah sebagai berikut:

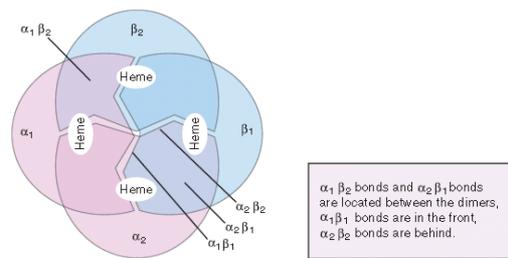
- 1) Pemilihan Sumber Literatur: Identifikasi sumber literatur yang relevan dengan topik penelitian, seperti jurnal ilmiah, artikel review, dan buku teks yang membahas tentang kelainan sintesis rantai globin, termasuk talasemia, hemoglobinopati, dan *Hereditary Persistence of Fetal Hemoglobin (HPFH)*.
- 2) Pengumpulan Informasi: Lakukan pengumpulan informasi dari sumber literatur yang terpilih, termasuk data mengenai definisi, klasifikasi, patofisiologi, diagnosis, dan penatalaksanaan kelainan sintesis rantai globin, khususnya HPFH. Pastikan informasi yang dikumpulkan sesuai dengan tujuan penelitian.

- 3) Analisis Informasi: Lakukan analisis terhadap informasi yang telah dikumpulkan dari berbagai sumber literatur. Identifikasi temuan-temuan penting yang berkaitan dengan kelainan sintesis rantai globin, termasuk insiden, klasifikasi, dan diagnosis HPFH.
- 4) Penulisan Laporan: Susun laporan berdasarkan hasil analisis informasi dari sumber literatur. Pastikan laporan mencakup tinjauan yang komprehensif mengenai kelainan sintesis rantai globin, khususnya HPFH, sesuai dengan tujuan penelitian.

Dengan mengikuti langkah-langkah di atas, penelitian ini memberikan pemahaman yang mendalam mengenai kelainan sintesis rantai globin, khususnya HPFH, berdasarkan informasi yang telah dipublikasikan dalam literatur ilmiah.

Hasil dan Pembahasan Hemoglobin

Molekul hemoglobin adalah protein globular terkonjugasi yang terdiri dari empat kelompok heme yang berikatan dengan dua pasang rantai polipeptida heterogen dan dapat mengangkut empat molekul oksigen (Dameuli, 2018; Wartiningih et al., 2023). Hemoglobin berfungsi menghantarkan oksigen dari paru-paru ke seluruh jaringan tubuh (Gambar 1).



Gambar 1. Hemoglobin: Tetramer empat molekul heme, masing-masing berikatan dengan rantai polipeptida globin.

Pada tiga bulan pertama kehidupan embrio, hanya satu gen yang aktif yang menyerupai gen α yaitu ζ dan satu gen menyerupai gen β yaitu ϵ sehingga akan terbentuk rantai ζ dan ϵ . Rantai ζ dan ϵ akan berpasangan dan membentuk hemoglobin *Gower-1* ($\zeta_2\epsilon_2$). Kemudian, dalam waktu singkat sintesis rantai α dan γ dimulai sehingga akan terbentuk Hb *Gower-2* ($\alpha_2\epsilon_2$) dan Hb Portland ($\zeta_2\gamma_2$). Pada akhir kehidupan janin, sintesis ζ dan ϵ akan berakhir, meninggalkan rantai α dan γ . Rantai α dan γ akan berpasangan membentuk Saat lahir, hemoglobin didominasi oleh Hb F yaitu sekitar 60-80% dari total hemoglobin pada janin aterm. Hb F adalah protein transport oksigen yang utama selama tujuh bulan terakhir janin dalam kandungan dan tetap ada pada bayi baru lahir hingga usia sekitar 6 bulan setelah kelahiran. Secara fungsional, kemampuan Hb F dalam mengikat oksigen berbeda dibandingkan hemoglobin dewasa (Pritisanac et al., 2021). Hb F memiliki afinitas mengikat oksigen yang lebih besar dan interaksi yang rendah terhadap 2,3-DPG. Hal ini menyebabkan fetus dapat berkembang lebih baik karena transport oksigen melalui plasenta lebih mudah sehingga akses oksigen dari aliran darah ibu menjadi lebih baik. Hb F ($\alpha_2\gamma_2$), dikenal juga sebagai *fetal hemoglobin*. Enam bulan setelah kelahiran, sintesis rantai γ akan menurun secara perlahan, diganti sintesis rantai β . Kombinasi dua rantai α dan dua rantai β bersama dengan empat molekul heme membentuk Hb A ($\alpha_2\beta_2$). Hb A dikenal juga sebagai hemoglobin dewasa (adult hemoglobin) merupakan hemoglobin yang dominan setelah lahir yang akan

menggantikan Hb F, begitu juga pada dua tahun pertama kehidupan ditemukan karakteristik hemoglobin dewasa dengan kadar Hb F yang sangat rendah (<1%). Gen δ diaktifkan saat lahir, menghasilkan rantai δ dengan kadar rendah, kemudian akan berpasangan dengan rantai α untuk mensintesis Hb A₂ ($\alpha_2\delta_2$). Hal ini mengakibatkan dalam keadaan normal, hemoglobin dewasa didominasi oleh Hb A ($\alpha_2\beta_2$) (95%) dengan sejumlah kecil Hb A₂ ($\alpha_2\delta_2$) (<3,5%) dan Hb F ($\alpha_2\gamma_2$) (<1-2%).

Hemoglobin Fetus (Hb F)

Hemoglobin yang dominan pada janin adalah hemoglobin fetus (Hb F) (Kaufman et al., 2018). Hb F akan menurun secara perlahan dengan bertambahnya usia, dimana akan menjadi <2% saat usia 1 tahun dan <1% saat usia 2 tahun. Dalam keadaan normal, pada dewasa didapatkan Hb F yang terdistribusi secara heterogen diantara eritrosit meskipun sintesisnya dibatasi pada populasi kecil eritrosit yang disebut sel F (F-cells). Sekitar 3-7% eritrosit adalah sel F yang mengandung 20-25% Hb F (Mosca et al., 2009).

Hb F dapat meningkat pada dewasa akibat kelainan herediter sintesis hemoglobin maupun kondisi didapat (acquired). Sintesis Hb F dapat direaktivasi pada kadar rendah dalam keadaan stress hematopoietik dan kadar yang lebih tinggi didapatkan pada keganasan hematologik seperti juvenile myeloid leukemia. Pada dewasa, sintesis Hb F yang secara konsisten tinggi hanya ada pada hemoglobinopati. Pada talasemia β mayor atau kombinasi talasemia β dan mutasi Hb F (Hereditary Persistence of Fetal Hemoglobin/HPFH) didapatkan sekitar 90% dari total hemoglobin adalah Hb F. Peningkatan kadar Hb F yang terjadi dalam berbagai kondisi tersebut dapat terjadi karena peningkatan eritropoietik yang mengakibatkan peningkatan sel progenitor eritroid untuk mensintesis Hb F.

Selama kehamilan, Hb F akan meningkat maksimal di awal trimester kedua mungkin disebabkan karena respon plasenta atau fetus yang akan menginduksi produksi sel F masuk sirkulasi darah ibu. Kadar Hb F akan perlahan-lahan mencapai kadar normal di akhir kehamilan. Pada chronic juvenile myeloid leukemia dilaporkan adanya variasi kadar Hb F (20 – 80%) yang meningkat selama perkembangan penyakit tersebut. Hal ini disebabkan kemungkinan karena adanya klonal sel yang lepas dari mekanisme kontrol switch normal. Begitu pula pada bentuk leukemia yang lain terutama leukemia akut pada fase remisi setelah terapi, dilaporkan adanya peningkatan kadar Hb F hingga 15%. Hb F juga meningkat pada anemia aplastik kongenital dan hipoplasia eritroid, dengan distribusi sel F heteroseluler dan rasio $G\gamma/A\gamma$ menyerupai rasio janin, pada anemia Fanconi nampaknya Hb F selalu meningkat sekalipun setelah remisi setelah pemberian terapi steroid. Beberapa agents terapi seperti eritropoietin, hydroxyurea, cytarabine dan analog butyrate dapat meningkatkan sintesis Hb F pada pasien talasemia dengan cara menstimulasi populasi sel progenitor yang memproduksi Hb F.

Definisi

Hereditary Persistence of Fetal Hemoglobin adalah kondisi heterogen ditandai produksi hemoglobin fetus (Hb F) yang menetap hingga dewasa dimana seharusnya pada usia dewasa produksi hemoglobin dewasa (Hb A) yang mendominasi.

Patogenesis

Hereditary Persistence of Fetal Hemoglobin adalah suatu kondisi yang berasal dari kurangnya perubahan dari sintesis rantai globin γ ke β mengakibatkan meningkatnya rantai globin γ dan Hb F (Carrocini et al., 2011). Hal ini berhubungan dengan adanya

single point mutation pada regio promoter dari dua rantai γ yang menyebabkan peningkatan transkripsi gen γG dan γA atau karena terjadinya delesi kluster gen globin β yang akan menghilangkan gen globin δ dan β . Delesi pada HPFH berhubungan dengan hilangnya silencer elements pada regio antara gen γ dan δ atau hilangnya removal elements yang berada di dekat gen globin γ (Sankaran et al., 2011). Ekspresi gen yang tidak tepat ini didapatkan pada 10 - 15% (heterozigot) atau 100% dari total hemoglobin (homozigot).

Berbeda dengan talasemia β , pada HPFH tidak didapatkan manifestasi klinis. Hal ini disebabkan kegagalan sintesis rantai β dapat dikompensasi secara cukup oleh rantai γ .

Lebih dari tujuh puluh mutasi pada gen γ atau regio di sekitarnya dapat menyebabkan terjadi HPFH. Beberapa mutasi seperti - 117 G \rightarrow A pada gen $A\gamma$; - 175 T \rightarrow C pada $A\gamma$ atau $G\gamma$; - 196 C \rightarrow T pada $A\gamma$ dan - 202 C \rightarrow T pada $G\gamma$ berhubungan dengan kadar Hb F yang relatif tinggi (hingga 35%), terdistribusi di semua eritrosit.5 Mutasi yang lain seperti - 202 C \rightarrow T pada $A\gamma$ berhubungan dengan kadar Hb F yang lebih rendah (hingga 15%), terdistribusi heteroseluler. Beberapa mutasi yang lain seperti - 37 A \rightarrow T pada $G\gamma$ berhubungan dengan talasemia $\delta 0$ dengan Hb F yang sedikit meningkat (kadar sekitar 2 - 3%) dan bentuk mutasi lain seperti - 158 C \rightarrow T pada $G\gamma$ dengan kadar Hb F yang mendekati normal.

Epidemiologi

Terjadinya HPFH pertama kali dicatat oleh Edington dan Lehmann pada tahun 1955, kemudian ditemukan pada ras kulit hitam Afrika dan Amerika, ras Portugis-India di Inggris, ras kaukasia Italia serta keturunan Yunani. Conley et al., (1963) menemukan sekitar 0,1% HPFH terjadi pada populasi kulit hitam di Baltimore. Prevalensi ini dikonfirmasi oleh Thompson, Warrington, Odom dan Bell dalam suatu penelitian dari 12.000 ras kulit hitam di Amerika Serikat bagian selatan. Angka kejadian HPFH adalah 0,1 per 100.000 populasi di California.

Klasifikasi

Dahulu HPFH diklasifikasikan dalam pancellular dan heterocellular berdasarkan distribusi hemoglobin fetus interseluler (Zago et al., 1979). Hb F pada pancellular HPFH terdistribusi secara seragam (uniform) pada eritrosit, seperti yang didapatkan pada black HPFH, Greek HPFH dan Hb Kenya. Heterocellular HPFH ditandai peningkatan Hb F yang terdistribusi secara heteroseluler diantara eritrosit. Heterocellular HPFH ditemukan pada banyak kelompok etnik misal pada varian Swiss dan British.

Kini, berdasarkan kelainan molekuler (mutasi pada kluster gen globin β) yang terjadi, HPFH dibedakan menjadi dua bentuk yaitu delesi dan non delesi (**Tabel 1**).

Tabel 1. Bentuk *Hereditary Persistence of Fetal Hemoglobin (HPFH)*

Delesi (*pancellular)**

($\delta\beta$)⁰

Black (HPFH 1)

Ghanaian (HPFH 2)

Indian (HPFH 3)

Italian (HPFH 4 dan 5)

Vietnamese (HPFH 6)

$G\gamma$ ($A\gamma\beta$)⁺ (**Hgb Kenya**)

Non delesi

Linked to β -globin gene cluster (pancellular*)

$G\gamma\beta^+$

Black $G\gamma$ -202 C \rightarrow G

Tunisian $G\gamma$ -200+C

Black/Sardinian $G\gamma$ -175 T \rightarrow C

Japanese $G\gamma$ -114 C \rightarrow T

Australian $G\gamma$ -114 C \rightarrow G

$A\gamma\beta^+$

Greek/Sardinian/Black $A\gamma$ -117 G \rightarrow A

British $A\gamma$ -198 T \rightarrow C

Black $A\gamma$ -202 C \rightarrow T

Italian/Chinese $A\gamma$ -196 C \rightarrow T

Brazilian $A\gamma$ -195 C \rightarrow G

Black $A\gamma$ -175 T \rightarrow C

Black $a\gamma$ -114 to -102 (del)

Georgia $A\gamma$ -114 C \rightarrow T

$G\gamma A\gamma\beta^+$

Linked to β -globin gene cluster (heterocellular*)

Atlanta

Czech

Seattle

Lainnya (termasuk beberapa kasus $G\gamma$ -158 T \rightarrow C)

Unlinked to β -globin gene cluster (heterocellular*)

Kromosom 6

Lainnya

*Distribusi Hb F interseluler tidak selalu dilaporkan, dan beberapa inkonsistensi nampak dalam kelompok yang ada.

Bentuk HPFH delesi sangat heterogen. Klasifikasi HPFH bentuk delesi menyerupai talasemia $\delta\beta$, yaitu $(\delta\beta)0$ yang kemudian disubklasifikasikan lagi berdasarkan populasi dimana terjadi kelainan ini dan hubungannya dengan kelainan molekuler yang terjadi. Bentuk HPFH delesi sangat mirip dengan talasemia β , kecuali bahwa pada HPFH sintesis rantai γ lebih efisien, fenotipe dan ketidakseimbangan sintesis rantai globin lebih ringan.

Hereditary Persistence of Fetal Hemoglobin $(\delta\beta)0$ homozigot memiliki Hb F 100% (Bollekens & Forget, 1991). Pada pemeriksaan darah menunjukkan perubahan talasemia ringan dengan MCH dan MCV yang menurun, sangat mirip dengan talasemia β heterozigot. Keduanya sama-sama memiliki ketidakseimbangan sintesis rantai globin dengan rasio pada range yang nampak pada talasemia β heterozigot. Berbagai literatur menyatakan adanya peningkatan kadar Hb F pada HPFH heterozigot. Bentuk HPFH $(\delta\beta)0$ heterozigot memiliki kadar Hb F sekitar 16 - 30% sedangkan pada talasemia $\delta\beta$ adalah 4 - 18,6%. Pada penelitian Carrocini GCS, et al. didapatkan pada individu Brazilian kadar Hb F yang meningkat mulai dari 22 - 29% untuk mutasi HPFH-1 dan 10 - 38,1% untuk HPFH-2. Hasil yang bervariasi ini (terutama pada HPFH-2) merefleksikan kemungkinan karakteristik intrinsik dari populasi yang dianalisis.

Pada HPFH $(\delta\beta)0$ heterozigot didapatkan Hb A2 sedikit menurun dan gambaran darah normal. Individu dengan kadar Hb F antara 2 - 15% memiliki perubahan morfologi

eritrosit sedang. Individu dengan kadar Hb F lebih dari 15% dari total hemoglobin menunjukkan perubahan morfologi eritrosit yang ringan. Kondisi ini nampaknya menjadi bentuk talasemia $\delta\beta$ yang terkompensasi dengan sangat baik oleh rantai γ namun tidak terkompensasi seluruhnya pada keadaan tidak adanya rantai β dan δ . Perbedaan bentuk molekuler pada keadaan ini menunjukkan tidak ada perbedaan fenotipe kecuali pada proporsi rantai $G\gamma$. Ditemukan ada hubungan antara bentuk HPFH ($\delta\beta$)⁰ African dengan hemoglobin S dan C atau dengan talasemia β .⁶ Kondisi ini memiliki gangguan klinis yang ringan.

Bentuk HPFH non delesi juga heterogen. Pada beberapa kasus, ada hubungan dengan terjadinya mutasi kluster gen rantai globin β dan sintesis rantai β cis. Bentuk non delesi yang berhubungan dengan mutasi kluster gen rantai globin β diklasifikasikan menjadi $G\gamma\beta^+$ dan $A\gamma\beta^+$ (mengindikasikan sintesis rantai $G\gamma$ atau rantai $A\gamma$ yang persisten), kemudian disubklasifikasikan lagi berdasarkan populasi dimana kelainan ini terjadi seperti pada Greek HPFH, British HPFH, dan lain-lain. Ada pula kasus yang tidak berhubungan dengan mutasi kluster gen rantai globin β . Pada keadaan ini kadar Hb F yang persisten sangat rendah. $G\gamma\beta^+$ ditemukan pada heterozigot dan gabungan antara heterozigot dengan varian rantai globin β pada populasi Afrika, namun tidak dilaporkan adanya manifestasi klinis maupun kelainan hematologik. Gabungan heterozigot $G\gamma\beta^+$ dan Hb S atau C menghasilkan 45% hemoglobin yang tidak normal, sekitar 30% Hb A, dan sekitar 20% Hb F hanya mengandung rantai $G\gamma$.

Bentuk HPFH non delesi yang paling banyak adalah $A\gamma\beta^+$ yang ditemukan di Yunani. Pada kelainan homozigot maupun heterozigot tidak ditemukan manifestasi klinis maupun kelainan hematologik. Pada homozigot didapatkan Hb F sekitar 25% dan penurunan kadar Hb A₂ sekitar 0,8%, sedangkan pada heterozigot kadar Hb F sekitar 10 – 15%, hampir seluruhnya adalah varian $A\gamma$. Gabungan heterozigot dan talasemia β memiliki kadar Hb F tinggi dengan manifestasi klinis yang hanya sedikit lebih berat daripada talasemia β - trait. Pada $A\gamma\beta^+$ British, kelainan heterozigot memiliki Hb F sekitar 5 – 12%, sedangkan pada homozigot 20%. Tidak ada manifestasi klinis dan juga kelainan hematologik. Pada bentuk ini, hal yang menakjubkan adalah Hb F tidak terdistribusi secara merata diantara eritrosit.

Pada beberapa kasus, bentuk HPFH non delesi lainnya berhubungan dengan perubahan kecil pada struktur kluster gen rantai globin β . Meskipun bukan bentuk HPFH yang sesungguhnya, karena sekalipun pada homozigot mungkin tidak berhubungan dengan peningkatan kadar Hb F, polimorfisme T \rightarrow C pada posisi 158 ke gen globin $G\gamma$ mungkin berhubungan dengan peningkatan output Hb F dibawah kondisi stress eritropoietik. Bentuk lain dari HPFH ditandai Hb F persisten dengan kadar rendah dan distribusi heteroseluler. Dari semua populasi studi, sejumlah kecil individu memiliki jumlah Hb F dan sel F yang meningkat. Meskipun pada awalnya disebut Swiss HPFH oleh karena kondisi ini pertama kali didapatkan pada tentara Swiss, namun ternyata dapat terjadi pada semua kelompok ras. Berdasarkan berbagai pendekatan genetik, jelas nyata sejumlah gen terlibat dalam HPFH heteroseluler, meliputi loci pada Xp22.2-p22.3, 6q23, 8q dan 2p15. Hubungan yang terakhir diidentifikasi sebagai onkogen BCL11- α . Mekanisme bagaimana loci yang berbeda dapat mempengaruhi kadar F cells pada individu normal dan kadarnya meningkat pada kondisi seperti talasemia dan anemia sel sabit sulit untuk ditentukan, tetapi koinheriten dengan kondisi ini mungkin memiliki efek yang sangat menguntungkan secara fenotipe.

HPFH pertama kali ditemukan pada ras kulit hitam Amerika dan Afrika. Sebagian besar berasal dari delesi gen δ dan β . Pada heterozigot tidak didapatkan manifestasi klinis.

Sekalipun konsentrasi hemoglobin normal, nilai MCV dan MCH sedikit menurun dan mungkin didapatkan sel target. Kadar Hb A₂ rendah (1,6 – 2,2%) dan kadar Hb F meningkat menjadi 10 – 36% (rerata 26%) dan terdistribusi pada hampir seluruh eritrosit (pancellular). Kelainan homozigot juga bersifat asimtomatis. Dapat dijumpai adanya splenomegali, retikulositosis, elliptositosis dan eritrositosis. Konsentrasi hemoglobin meningkat (14,8 – 18,2 g/dl) sebagai konsekuensi peningkatan afinitas oksigen oleh Hb F. Kelainan morfologi eritrosit dapat dijumpai seperti mikrositosis (MCV 68 – 84 fl), anisositosis dan sel target. 100% konsentrasi hemoglobin adalah Hb F. Tidak didapatkan Hb A dan Hb A₂. Didapatkan rantai G γ dan A γ , terutama pada rasio normal G γ / A γ 3:2.

Terdapat hubungan antara Black HPFH dengan talasemia β^0 dan talasemia β^+ . Kedua double heterozigot ini berhubungan dengan gambaran hematologik talasemia minor. Dalam hubungannya dengan Hb S, bentuk delesi menghasilkan pola elektroforesis hemoglobin yang sulit dibedakan dengan anemia sel sabit atau Hb S/talasemia β^0 . Tidak didapatkan Hb A, didapatkan Hb S sekitar 60 – 85% dan Hb F 13 – 35% dari jumlah total hemoglobin. Secara klinis, jarang didapatkan gejala sickling dan tidak didapatkan anemia. Didapatkan distribusi Hb F pada eritrosit yang uniform. Pada bentuk non delesi masih terdapat sintesis rantai β cis meskipun dalam jumlah yang menurun. Pada individu double heterozigot HPFH non delesi dan Hb S, diproduksi sejumlah kecil Hb A dan Hb A₂. Double heterozigot HPFH dan Hb C tidak menunjukkan adanya manifestasi klinis (Amato et al., 2014).

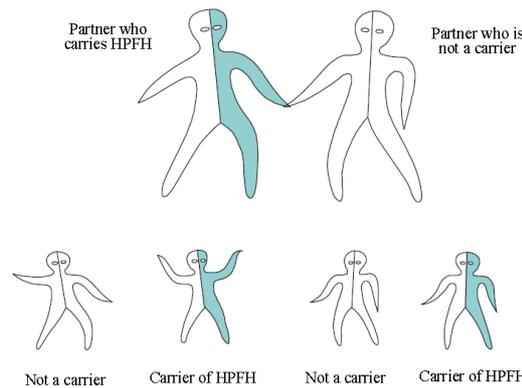
Seperti pada Black HPFH, pada Greek HPFH juga tidak didapatkan manifestasi klinis maupun kelainan hematologik. Hb F pada heterozigot relatif rendah yaitu sekitar 15 – 25% dibandingkan pada Black HPFH. Distribusi Hb F bersifat pancellular. Pada analisis biokimia Hb F didapatkan produksi rantai A γ yang dominan. Hal ini mengindikasikan bahwa mutasi titik yang terjadi pada varian ini menyebabkan ekspresi gen globin A γ saja (Amato et al., 2014). Kelainan homozigot Greek HPFH belum diidentifikasi. Pada hubungannya dengan talasemia β heterozigot, Greek HPFH menunjukkan gejala yang menyerupai talasemia intermediet ringan. Hemoglobin yang dominan adalah Hb A dan didapatkan peningkatan kadar Hb A₂ (3,6 – 5,2%) dan Hb F (20 – 40%) (Hariharan et al., 2020).

Hb Kenya merupakan hasil ikatan silang (crossing over) non homolog antara struktur gen γ dan β (Amato et al., 2014). Didapatkan rantai α yang normal. Rantai non α memiliki urutan asam amino pada N-terminal yaitu rantai γ yang normal dan pada C-terminal rantai β normal. Kelainan heterozigot Hb Kenya memiliki fenotipe HPFH. Kadar Hb A₂ menurun (1,1 – 2,3%), Hb F meningkat (4,7 – 9,8%) dan Hb Kenya 7 – 23% dari jumlah total hemoglobin. Hb F terdistribusi secara uniform diantara eritrosit dan merupakan tipe G γ (Bhukhanvala et al., 2014).

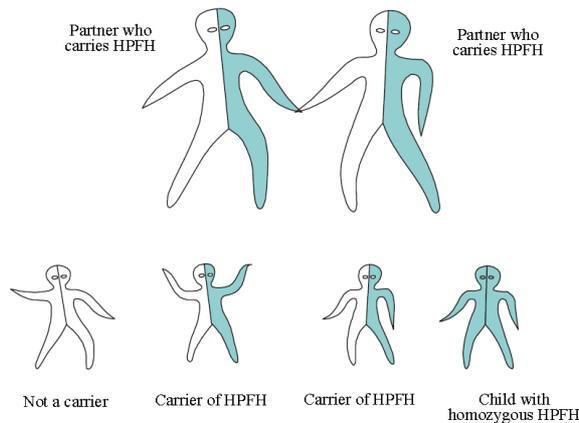
Kejadian ini jarang ditemukan di komunitas, seperti penelitian yang dilakukan pada komunitas siswa di Jamaika Tengah, diperoleh HbAA pada 85,0%, HbAS pada 9,7%, HbAC pada 3,5% dan HbA-HPFH pada 0,4%. hal tersebut menunjukkan bahwa HPFH dalam prosentase terendah (Serjeant et al., 2022). Carrier HPFH adalah orang yang membawa sifat HPFH. Gen HPFH ini diturunkan dari salah satu orang tuanya yang menjadi penderita ataupun carrier HPFH. Seorang carrier HPFH tidak menunjukkan manifestasi klinis. Mereka dapat hidup sehat dan beraktivitas sama seperti orang normal lainnya. Seseorang yang mewarisi gen HPFH tidak menunjukkan gangguan kesehatan, sekalipun kedua orang tua adalah pembawa sifat HPFH (Kesuma & Octavia, 2018). Berbeda pada talasemia $\delta\beta$, apabila pasangannya juga carrier maka akan menimbulkan masalah kesehatan pada keturunannya. Sehingga dikatakan bahwa HPFH adalah suatu

kelainan hemoglobin yang tidak membahayakan (Wulandari, 2018). Seorang carrier HPFH akan mewarisi satu gen Hb A dari salah satu orang tuanya dan gen HPFH dari orang tua yang lain dan masih tetap memiliki Hb F di dalam darahnya. Darah dapat berfungsi secara normal sehingga tidak akan muncul masalah kesehatan pada seorang carrier HPFH. Seseorang diketahui sebagai carrier melalui hasil pemeriksaan darah yang ditujukan khusus untuk mencari tahu kemungkinan adanya kelainan hemoglobin (Steinberg, 2020). Jika salah satu pasangan adalah carrier HPFH dan yang lain normal maka keturunan mereka tidak akan memiliki kelainan hemoglobin yang serius (Gambar 2). Pada setiap kehamilan ada dua kemungkinan yang dapat terjadi yaitu ada anak yang tidak mempunyai kelainan hemoglobin sama sekali, dan ada anak sebagai carrier HPFH. Pasangan ini dapat memiliki keluarga yang sehat sama seperti pasangan yang lain (Wulandari, 2018).

Gambar 3 menunjukkan pewarisan gen HPFH yang mungkin terjadi pada garis keturunan bila kedua pasangan adalah carrier HPFH. Tiga kemungkinan yang dapat terjadi pada keturunan mereka yaitu ada anak yang tidak memiliki kelainan hemoglobin sama sekali, ada yang menjadi carrier dan ada yang akan mewarisi gen HPFH dari kedua orang tuanya. Anak tersebut adalah penderita HPFH homozigot, dimana hanya memiliki Hb F. Namun kondisi ini tidak membahayakan dan dapat tetap memiliki keluarga yang sehat sama seperti pasangan normal lainnya (Nnodu Oe et al, 2021).



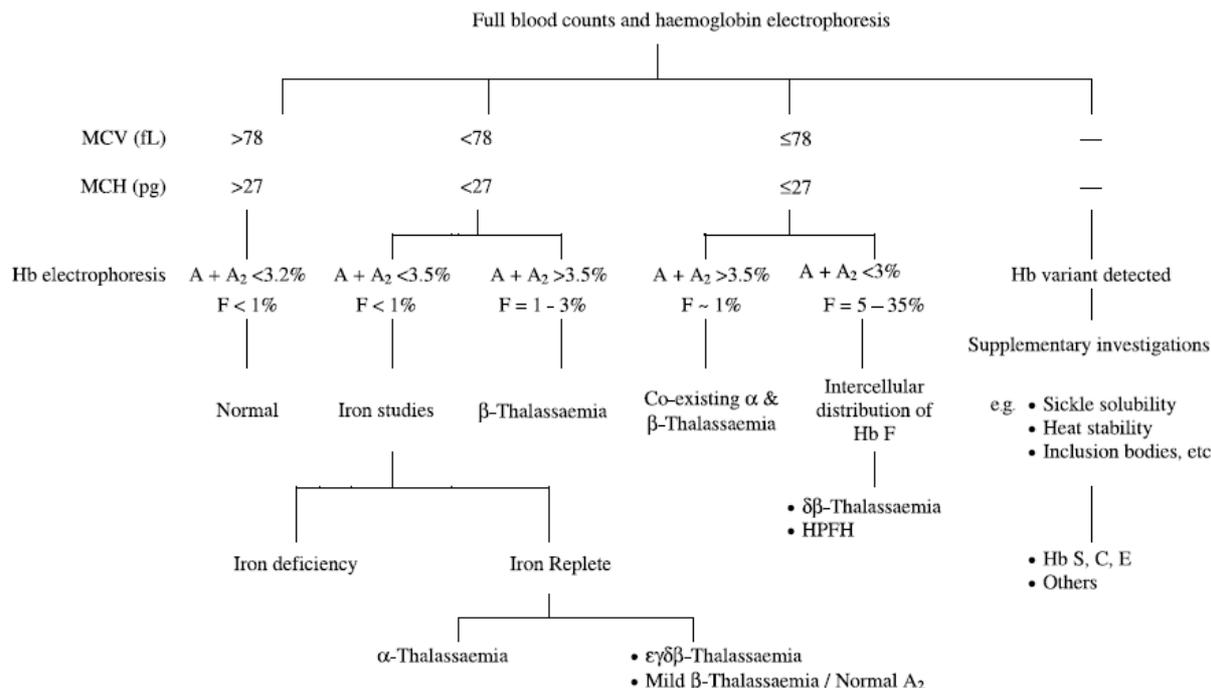
Gambar 2. Pedigree bila salah satu pasangan adalah carrier HPFH⁰



Gambar 3. Pedigree bila kedua pasangan adalah carrier HPFH (Ojewunmi et al., 2023)

Skrining dan Diagnosis

Skrining carrier dan pendekatan diagnosis HPFH tidak dapat dipisahkan dari diagnosis banding kelainan hemoglobin lainnya (Shook et al., 2021). Diagnosis HPFH berdasarkan pada keadaan klinis, pemeriksaan darah rutin, dan pemeriksaan laboratorium khusus yaitu dengan mengukur kadar Hb F, distribusi interseluler Hb F, serta elektroforesis hemoglobin (Patel et al., 2015). Pemeriksaan Hb F bertujuan untuk menegakkan diagnosis adanya kelainan hereditas rantai globin dan kondisi didapat (acquired) lainnya, dimana pada keadaan tersebut, kadar Hb F akan meningkat. Untuk itu diperlukan pengukuran kadar Hb F secara tepat (Ojewunmi et al., 2023).



Gambar 4. Guidelines untuk pendekatan diagnosis berbagai kelainan hemoglobin pada carrier

Skrining tahap pertama berdasarkan gambaran darah lengkap dan elektroforesis Hb serta estimasi kadar Hb A2 dan Hb F (Gambar 4). Tahap kedua meliputi sickle solubility, heat stability, serta pemeriksaan status besi (Sharma et al., 2020). Diagnosis definitif dilakukan dengan analisis DNA (Shook et al., 2021).

Nilai cut off yang mengindikasikan kemungkinan talasemia heterozigot adalah MCV < 78 fL, MCH < 27 pg (Wulandari, 2018). Sebagian besar talasemia heterozigot baik β^0 maupun β^+ memiliki gambaran eritrosit hipokromik (MCV 19 – 23 pg) dan mikrositik (MCV 62 – 75 fL) serta peningkatan kadar Hb A2 (4 – 5,5%) Sebagian dari carrier talasemia β memiliki peningkatan kadar Hb F yang bervariasi, yang paling banyak antara 2,5 – 3% (Serjeant et al., 2022). Deviasi dari fenotipe hematologik dari talasemia β -trait meliputi, 1) Penurunan MCV dan MCH dengan kadar Hb A2 borderline atau normal dapat merupakan suatu defisiensi besi, talasemia α , talasemia β ringan heterozigot, talasemia $\epsilon\gamma\delta\beta$, 2) Nilai MCV dan MCH borderline atau normal dengan peningkatan kadar Hb A2 dapat merupakan suatu co-inheritance talasemia α dan β , 3) Indeks eritrosit yang normal atau menurun dengan kadar Hb A2 normal akan tetapi disertai peningkatan kadar Hb F dapat merupakan suatu talasemia $\delta\beta$ atau HPFH (Wulandari, 2018).

Diagnosis prenatal untuk mengetahui adanya kelainan hemoglobin dapat dilakukan dengan analisis DNA janin (Sharma et al., 2020). Sampel biasanya berasal dari chorionic villus, dilakukan pada trimester pertama kehamilan (usia kehamilan 10 – 12 minggu) Selain itu dapat dipakai amniocytes pada trimester kedua akan tetapi sel fetus seringkali terkontaminasi dengan sel maternal (Shaikat et al., 2018). Setiap kali diagnosis prenatal dilakukan harus disertai hasil pemeriksaan hematologi terhadap kedua orangtua dan sebelumnya dikonfirmasi fenotipe dan genotipe parental, Untuk mengetahui adanya mutasi parental pada DNA janin dilakukan dengan metode polymerase chain reaction (PCR) (Garner C et al., 2000). Parental, kontrol positif dan negatif harus selalu ada pada tiap kali pemeriksaan. Kontaminasi oleh DNA maternal harus diperiksa dengan markers DNA polimorfik meliputi variable tandem repeats (VNTRs) seperti ApoB dan short tandem repeats atau micro satellites. Hal ini berguna apabila genotipe janin sama dengan fenotipe maternal (Rampersaud E et al, 2021).

Kesimpulan

Kegagalan produksi rantai globin secara kualitas maupun kuantitas menimbulkan berbagai macam kelainan hemoglobin seperti talasemia, hemoglobinopati, dan termasuk juga *Hereditary Persistence of Fetal Hemoglobin (HPFH)*. Komposisi hemoglobin antara prenatal dan postnatal, antara janin dan dewasa berbeda. Sekitar 60 - 80% hemoglobin janin didominasi oleh Hb F sedangkan pada dewasa didominasi oleh Hb A. Kadar Hb F dapat meningkat dalam berbagai kondisi baik herediter maupun didapatkan (*acquired*) seperti pada talasemia, hemoglobinopati, kehamilan, kelainan mieloproliferatif, dan lain-lain.

Hereditary Persistence of Fetal Hemoglobin (HPFH) adalah suatu kelainan herediter sintesis rantai globin β yang ditandai produksi Hb F yang menetap hingga dewasa. HPFH dapat terjadi karena mutasi kluster gen rantai globin β . Hal ini berhubungan dengan adanya *single point mutation* pada regio promoter dari dua rantai γ yang menyebabkan peningkatan transkripsi gen γ^G dan γ^A atau karena terjadinya delesi kluster gen globin β yang akan menghilangkan gen globin δ dan β . Delesi pada HPFH berhubungan dengan hilangnya *silencer elements* pada regio antara gen γ dan δ atau hilangnya *removal elements* yang berada dekat gen globin γ . Insiden HPFH pertama kali dicatat oleh Edington dan Lehmann pada tahun 1955, kemudian ditemukan pada ras kulit hitam Afrika dan Amerika, ras Portugis-India di Inggris, ras kaukasia Italia serta keturunan Yunani. Conley, *et al.* menemukan sekitar 0,1% HPFH terjadi pada populasi kulit hitam di Baltimore. Prevalensi ini dikonfirmasi oleh Thompson, Warrington, Odom dan Bell dalam suatu penelitian pada 12.000 ras kulit hitam di Amerika Serikat bagian selatan. Angka kejadian atau insiden HPFH adalah 0,1 per 100.000 populasi di California. Dahulu HPFH diklasifikasikan dalam *pancellular* dan *heterocellular* berdasarkan distribusi hemoglobin fetus interseluler. Hb F pada *pancellular HPFH* terdistribusi secara seragam (*uniform*) pada eritrosit sedangkan pada *heterocellular HPFH* ditandai peningkatan Hb F yang terdistribusi secara heteroseluler diantara eritrosit. Kini, berdasarkan mutasi yang terjadi, HPFH diklasifikasikan dalam dua bentuk yaitu delesi dan non delesi. Pada homozigot didapatkan kadar Hb F sebesar 100% sedangkan pada heterozigot sebesar 20-30%.

Berbeda dengan talasemia β , pada HPFH tidak didapatkan manifestasi klinis karena kegagalan sintesis rantai β dapat dikompensasi secara cukup oleh rantai γ dan ada keseimbangan rasio sintesis antara rantai α dan non α . Pemeriksaan kadar Hb F berguna dalam mendiagnosis berbagai kelainan rantai globin dimana kadar Hb F mungkin

bervariasi. Pada talasemia hanya sebagian kecil eritrosit yang mengandung Hb F (*heterocellular*), sedangkan pada HPFH semua eritrosit mengandung Hb F (*pancellular*).

BIBLIOGRAFI

- Ali, S., Mumtaz, S., Shakir, H. A., Khan, M., Tahir, H. M., Mumtaz, S., Mughal, T. A., Hassan, A., Kazmi, S. A. R., & Sadia. (2021). Current status of beta-thalassemia and its treatment strategies. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*, 9(12), e1788.
- Amato, A., Cappabianca, M. P., Perri, M., Zaghis, I., Grisanti, P., Ponzini, D., & Di Biagio, P. (2014). Interpreting elevated fetal hemoglobin in pathology and health at the basic laboratory level: new and known γ -gene mutations associated with hereditary persistence of fetal hemoglobin. *International Journal of Laboratory Hematology*, 36(1), 13–19.
- Bhukhanvala, D. S., Sorathiya, S., Surve, R., Nair, S., Italia, K., Colah, R., Ghosh, K., & Gupte, S. C. (2014). Hemoglobin variants in Muslim community in South Gujarat, Western India. *International Journal of Laboratory Hematology*, 36(1), e15–e17.
- Bollekens, J. A., & Forget, B. G. (1991). $\delta\beta$ Thalassemia and hereditary persistence of fetal hemoglobin. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 5(3), 399–422.
- Carrocini, G. C. de S., Zamaro, P. J. A., & Bonini-Domingos, C. R. (2011). What influences Hb fetal production in adulthood? *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, 33, 231–236.
- Conley, C. L., Weatherall, D. J., Richardson, S. N., Shepard, M. K., & Charache, S. (1963). Hereditary persistence of fetal hemoglobin: a study of 79 affected persons in 15 Negro families in Baltimore. *Blood*, 21(3), 261–281.
- Dameuli, S. (2018). *Perbedaan Kadar Hemoglobin Menggunakan Hb Meter, Spektrofotometer Dan Hematology Analyzer Pada Sampel Segera Diperiksa Dan Ditunda 20 Jam*. Universitas Muhammadiyah Semarang.
- Ghani, S., Saleh, R. M., Rahman, W., Hassan, M. N., Abdullah, W. Z., Azlan, M., & Zulkafli, Z. (2021). β -globin gene cluster mutations and large deletions among anaemic patients with elevated HbF level in a tertiary teaching hospital in Kelantan, Malaysia. *Asia-Pac J Mol Biol Biotechnol*, 29(1), 10–18.
- Hariharan, P., Kishnani, P., Sawant, P., Gorivale, M., Mehta, P., Kargutkar, N., Colah, R., & Nadkarni, A. (2020). Genotypic-phenotypic heterogeneity of $\delta\beta$ -thalassemia and hereditary persistence of fetal hemoglobin (HPFH) in India. *Annals of Hematology*, 99, 1475–1483.
- Kaufman, D. P., Khattar, J., & Lappin, S. L. (2018). *Physiology, fetal hemoglobin*.
- Kesuma, S., & Octavia, E. (2018). Gambaran Fraksi Hemoglobin Penderita Talasemia Menggunakan Metode Elektroforesis Kapiler. *Meditory: The Journal of Medical Laboratory*, 6(2), 116–124.
- Michlitsch, J., Azimi, M., Hoppe, C., Walters, M. C., Lubin, B., Lorey, F., & Vichinsky, E. (2009). Newborn screening for hemoglobinopathies in California. *Pediatric Blood & Cancer*, 52(4), 486–490.
- Mosca, A., Palaria, R., Leone, D., & Ivaldi, G. (2009). The relevance of hemoglobin F measurement in the diagnosis of thalassemias and related hemoglobinopathies. *Clinical Biochemistry*, 42(18), 1797–1801.
- Ojewunmi, O. O., Adeyemo, T. A., Oyetunji, A. I., Inyang, B., Akinrodoye, A., Mkumbe, B. S., Gardner, K., Rooks, H., Brewin, J., & Patel, H. (2023). The genetic dissection

- of fetal haemoglobin persistence in sickle cell disease in Nigeria. *MedRxiv*, 2005–2023.
- Patel, S., Dehury, S., Purohit, P., Meher, S., & Das, K. (2015). Inheritance of hereditary persistence of fetal Haemoglobin (HPFH) in a family of Western Odisha, India. *Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR*, 9(9), OD09.
- Pritišanac, E., Urlesberger, B., Schwabegger, B., & Pichler, G. (2021). Fetal Hemoglobin and Tissue Oxygenation Measured With Near-Infrared Spectroscopy—A Systematic Qualitative Review. *Frontiers in Pediatrics*, 9, 710465.
- Sankaran, V. G., Xu, J., Byron, R., Greisman, H. A., Fisher, C., Weatherall, D. J., Sabath, D. E., Groudine, M., Orkin, S. H., & Premawardhena, A. (2011). A functional element necessary for fetal hemoglobin silencing. *New England Journal of Medicine*, 365(9), 807–814.
- Serjeant, G. R., Serjeant, B. E., Mason, K. P., Gibson, F., Osmond, C., Thein, S. L., Happich, M., & Kulozik, A. E. (2022). The haematology of Jamaicans: red cell indices in HbAA, HbAS, HbAC, and HbA-HPFH genotypes. *Journal of Community Genetics*, 13(2), 229–234.
- Sharma, D. C., Singhal, S., Woike, P., Rai, S., Yadav, M., & Gaur, R. (2020). Hereditary persistence of fetal hemoglobin. *Asian Journal of Transfusion Science*, 14(2), 185.
- Shaukat, I., Paudel, A., Yassin, S., Höti, N., & Mustafa, S. (2018). Blessing in disguise; a case of Hereditary Persistence of Fetal Hemoglobin. *Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives*, 8(6), 380–381.
- Shook, L. M., Haygood, D., & Quinn, C. T. (2021). Clinical utility of the addition of molecular genetic testing to newborn screening for sickle cell anemia. *Frontiers in Medicine*, 8, 734305.
- Steinberg, M. H. (2020). Fetal hemoglobin in sickle hemoglobinopathies: high HbF genotypes and phenotypes. *Journal of Clinical Medicine*, 9(11), 3782.
- Wartiningih, M., Brotosudarmo, K., Tanzilia, M. F., Kodrat, D. S., & Sugiyatmi, T. A. (2023). *Does Drinking Coffee and Tea Affect to the Hemoglobine Level on Women of Reproductive Age at Tengger?—A Preliminary Research*.
- Wulandari, R. D. (2018). Kelainan pada Sintesis Hemoglobin: Thalassemia dan Epidemiologi Thalassemia. *Jurnal Ilmiah Kedokteran Wijaya Kusuma*, 5(2), 33–44.
- Zago, M. A., Wood, W. G., Clegg, J. B., Weatherall, D. J., O'sullivan, M., & Gunson, H. (1979). Genetic control of F cells in human adults. *Blood*, 53(5), 977–986.

Copyright holder:

May Fanny Tanzilia, Minarni Wartiningih (2024)

First publication right:

Syntax Literate: Jurnal Ilmiah Indonesia

This article is licensed under:

