

Khusus untuk Dokter

Prodia



Pemeriksaan Laboratorium Analisis Hb



Varian Hemoglobin?

Varian hemoglobin (Hb) adalah jenis molekul hemoglobin yang berbeda, melalui kombinasi subunit dan/atau mutasinya yang berbeda. Varian hemoglobin adalah bagian dari perkembangan embrio dan janin normal. Varian Hb juga merupakan bentuk mutasi patologis dari hemoglobin, yang disebabkan oleh variasi genetika.

Beberapa varian hemoglobin yang terkenal, seperti anemia sel sabit, menyebabkan penyakit dan dianggap sebagai hemoglobinopati. Varian lain tidak menyebabkan patologi yang terdeteksi, dan karenanya dianggap varian non-patologis.

Mekanisme Molekular, Fenotipe Klinis dan Temuan Biokimia Varian Hemoglobin

Nama	Situs Globin (lipatan)	Substitusi Asam Amino	Mekanisme Molekular	Fenotipe Klinis	Temuan Biokimia dan Laboratorium Lain
Brockton	β138 (H16)	Ala > Pro	Struktur sekunder berubah	Anemia hemolitik, retikulositosis	
Philly	β35 (C1)	Tyr > Phe	Perubahan interface α1β1	Anemia hemolitik, retikulositosis	Penurunan kooperatifitas, peningkatan afinitas oksigen
Peterborough	β111 (G13)	Val > Phe	Perubahan interface α1β1	Anemia hemolitik, retikulositosis	Penurunan afinitas oksigen
Stanmore	β111 (G13)	Val > Ala	Perubahan interface α1β1	Anemia hemolitik	Penurunan afinitas oksigen
J- Guantnamo	β128 (H6)	Ala > Asp	Perubahan interface α1β1	Anemia hemolitik	Sel target
Khartoum	β124 (H2)	Pro > Arg	Perubahan interface α1β1	Normal	
Prato	α1 or α2 31 (B12)	Arg > Ser	Perubahan interface α1β1	Anisositosis, hipokromik	Agak tidak stabil dalam isopropanol
Lombard	α2 103 (G10)	His > Tyr	Perubahan interface α1β1	Anemia	

Nama	Situs Globin (lipatan)	Substitusi Asam Amino	Mekanisme Molekular	Fenotipe Klinis	Temuan Biokimia dan Laboratorium Lain
Contaldo	$\alpha 1$ or $\alpha 2$ 103 (G10)	His > Arg	Perubahan <i>interface</i> $\alpha 1\beta 1$	Anemia hemolitik	
Foggia	$\alpha 2$ 117 (GH5)	Phe > Ser	Perubahan <i>interface</i> $\alpha 1\beta 1$	Mikrositosis	Rantai α terdegradasi dengan cepat
Groene Hart	$\alpha 1$ 119 (H2)	Pro > Ser	Perubahan <i>interface</i> $\alpha 1\beta 1$, pengikatan AHSP terganggu	Anemia hemolitik, mikrositosis	Penurunan afinitas oksigen
Turriff	$\alpha 1$ or $\alpha 2$ 99 (G6)	Lys > Glu	Perubahan <i>interface</i> $\alpha 1\beta 1$, pengikatan AHSP terganggu	Normal	Bermigrasi dengan HbA1C, Rantai α terdegradasi dengan cepat
Beziers	$\alpha 1$ 99 (G6)	Lys > Asn	Perubahan <i>interface</i> $\alpha 1\beta 1$, pengikatan AHSP terganggu	Normal	Bermigrasi dengan HbA1C
Hirosaki	$\alpha 2$ 43 (CE1)	Phe > Leu	Perubahan kantong heme	Anemia hemolitik badan Heinz	Sangat tidak stabil
Terre Haute	$\beta 106$ (G8)	Leu > Arg	Perubahan kantong heme	Anemia hemolitik badan Heinz, thalassemia	Sangat tidak stabil
High Affinity Variants					
Kempsey	$\beta 99$ (G1)	Asp > Asn	T state tidak stabil	Eritrositosis	Kooperatifitas menurun
Hiroshima	$\beta 146$ (HC3)	His > Asp	Bohr proton donor bermutasi	Eritrositosis	Kooperatifitas menurun, penurunan efek Bohr
York	$\beta 146$ (HC3)	His > Pro	Bohr proton donor bermutasi	Eritrositosis	Kooperatifitas menurun, penurunan efek Bohr
Cowtown	$\beta 146$ (HC3)	His > Leu	Bohr proton donor bermutasi	Eritrositosis	Penurunan efek Bohr

Nama	Situs Globin (lipatan)	Substitusi Asam Amino	Mekanisme Molekular	Fenotipe Klinis	Temuan Biokimia dan Laboratorium Lain
High Affinity Variants					
Rahere	β82 (EF6)	Lys > Thr	Perubahan situs pengikatan 2,3DPG	Eritrositosis	
Providence	β82 (EF6)	Lys > Asn	Perubahan situs pengikatan 2,3DPG	Eritrositosis	Afinitas oksigen rendah
Helsinki	β82 (EF6)	Lys > Met	Perubahan situs pengikatan 2,3DPG	Eritrositosis	Penurunan efek Bohr
Low Affinity Variants					
Kansas	β102 (G4)	Asn > Thr	R state tidak stabil	Sianosis	Kooperatifitas menurun
Beth Israel	β102 (G4)	Asn > Ser	R state tidak stabil	Sianosis	Kooperatifitas menurun
St. Mandé	β102 (G4)	Asn > Tyr	R state tidak stabil	Sianosis	
Methemoglobin Variants					
M-Iwate	α1 or α2 (F8)	His > Tyr	Heme teroksidasi	Pseudo Sianosis (Methemoglobinemia)	Spektrum tampak tidak normal
M-Saskatoon	β63 (E7)	His > Tyr	Heme teroksidasi	Pseudo Sianosis (Methemoglobinemia)	Spektrum tampak tidak normal
Globin Chain Elongation Variants					
Constant Spring	α2 142 (HC3)	Stop > Gln	Mutan antiterminasi	Mikrositosis	Penurunan stabilitas mRNA
Cranston	β145 (HC3)	+CT	Frameshift, globin memanjang	Anemia hemolitik	Penurunan kooperatifitas, peningkatan afinitas oksigen

Nama	Situs Globin (lipatan)	Substitusi Asam Amino	Mekanisme Molekular	Fenotipe Klinis	Temuan Biokimia dan Laboratorium Lain
Variants with Multiple Effects					
HbE	β 26 (B8)	Glu > Lys	Unstable, reduced synthesis	Mikrositosis	
Bruxelles	β 41 (C7) or β 42 (CD1)	Phe > O	Heme teroksidasi	Anemia hemolitik, Sianosis, splenomegali, retikulositosis	Badan Heinz, penurunan kooperatif
Warsaw	β 42 (CD1)	Phe > Val	Heme teroksidasi	Anemia hemolitik, Sianosis	Badan Heinz, penurunan kooperatif
Hammer-smith	β 42 (CD1)	Phe > Ser	Heme teroksidasi	Anemia hemolitik, Sianosis	Badan Heinz, penurunan kooperatif
Buccaresti-Louisville	β 42 (CD1)	Phe > Leu	Heme teroksidasi	Anemia hemolitik, Sianosis	Badan Heinz, penurunan kooperatif
Zurich	β 63 (E7)	His > Arg	Heme teroksidasi	Normal, tapi hipersensitif terhadap stres oksidatif	Penurunan kooperatifitas, peningkatan afinitas oksigen
Jamaica Plain	β 6 (A3) and β 68 (E12)	Glu > Val and Leu > Phe	Perubahan struktur sekunder	Hemolytic anemia, Sianosis, splenomegali, sekuestrasi limpa	Tidak stabil, badan Heinz, fenotip sel sabit, afinitas oksigen menurun
Quebec-Chori	β 87 (F3)	Thr > Ile	Perubahan Interaksi dengan HbS polymer	Normal	Mempromosikan polimerisasi HbS
D-Ibadan	β 87 (F3)	Thr > Lys	Perubahan Interaksi dengan HbS polymer	Normal	Mempromosikan polimerisasi HbS
Bristol-Alesha	β 67 (E11)	Val > Met	Heme teroksidasi	Anemia hemolitik, retikulositosis	Badan Heinz, penurunan kooperatifitas, penurunan efek Bohr, penurunan afinitas oksigen
Toms River	γ 67 (E11)	Val > Met	Heme teroksidasi	Anemia, Sianosis	Tidak stabil, afinitas oksigen rendah

Diagnosis Hb Varian

Pemeriksaan Analisis Hb dengan menggunakan metode elektroforesis kapiler (*Capillary Electrophoresis*) merupakan salah satu pemeriksaan untuk menganalisis berbagai jenis hemoglobin dalam sel darah merah sehingga dapat mengetahui kondisi kelainan darah kelainan darah yang disebabkan oleh bentuk hemoglobin yang tidak normal (hemoglobinopati) atau talasemia untuk mengetahui Hb memiliki keunggulan dalam memisahkan fraksi variant hb dibandingkan terhadap analisis dengan HPLC.

Keunggulan Analisis Hb dengan Metode Eletroforesis Kapiler

- Dapat memisahkan varian HbE, HbS, HbC dan HbD dari fraksi HbA2 sehingga lebih mudah diinterpretasi.
- Dapat memisahkan beberapa variant Hb seperti HbBart dan HbH.
- Memberikan informasi Hb terglikasi. Namun pasien tetap disarankan untuk periksa HbA1c untuk kepastian kadar HbA1c nya.
- Mengidentifikasi hb variant yang jarang ditemukan seperti: Hb D Punjab/Hb Q India, Hb Belfast, Hb G-San José, Hb J- Sardegna, Hb Sassari and Hb Shelby

Interpretasi Hasil

Method	Capillary electrophoresis
Sample	Darah K2EDTA atau K3EDTA
Stabilitas Sampel	7 hari (2-8°C) 3 bulan suhu - 80°C setelah diproses
Nilai Rujukan	Hb A : 96,7 - 97,8% Hb F : < 0,5% Hb A2 : 2,2 - 3,2%

Untuk nilai rujukan pediatrik dan anak-anak, direkomendasikan menggunakan nilai rujukan dari sumber: The book Lothar Thomas: Labour and Diagnose, TH_BOOKS, 2012 berdasarkan metode *Capillary electrophoresis* atau HPLC.

Fraksi Hb	Neonatus	Anak <1 tahun	Anak 1-2 tahun	Anak >2 tahun dan dewasa
HbA	17.7 (13.1-22.3)%	Tergantung usia	96.0 (95.4-98.2)%	97.5 (97-98.5)%
HbA2	0.19 - 0.60%	1.6-2.4%	2.5-3.0%	2.5-3.0%

Usia (bulan)	HbF (%)
Saat lahir	70-90
1	50-75
2	25-60
3	10-35
4	5-20
6	<8
9	<5
12	<2
Dewasa	Tidak terdeteksi (<0.4)

Siapa yang Disarankan Melakukan Pemeriksaan Analisis Hb ?

- Individu dengan hasil hemoglobin, MCV (*mean corpuscular volume*), MCH (*mean corpuscular hemoglobin*) dan MCHC (*mean corpuscular hemoglobin concentration*) yang rendah
- Individu dengan gejala anemia seperti lemas, mudah lelah, napas pendek, pucat, detak jantung tidak beraturan, pusing, nyeri dada, tangan dan kaki terasa dingin dan sakit kepala
- Individu dengan riwayat keluarga talasemia dan variasi Hb
- Individu yang akan menikah
- Anak usia sekolah

Referensi

- 1 Thom CS, Dickson CF, Gell DA, Weiss MJ. Hemoglobin variants: biochemical properties and clinical correlates. Cold Spring Harb Perspect Med. 2013;3(3):a011858. Published 2013 Mar 1. doi:10.1101/cshperspect.a011858
- 2 Oikonomidis, I. L., Tsouloufi, T. K., Mylonakis, M. E., & Kritsepi-Konstantinou, M. (2019). Capillary hemoglobin electrophoresis of healthy and anemic dogs: Quantification, validation, and reference intervals of hemoglobin fractions. PloS one, 14(9), e0217258. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0217258>
- 3 Bain B. J. (2011). Haemoglobinopathy diagnosis: algorithms, lessons and pitfalls. Blood reviews, 25(5), 205–213. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2011.04.001>
- 4 The Range of Hemoglobin A2 in Hemoglobin E Heterozygotes as Determined by Capillary Electrophoresis. Daniel David Mais et al., Am J Clin Pathol 2009;132:34-38
- 5 Capillary Hemoglobin(E) using the capillary 2 flx-piercing instrument - Sebia Instruction - 2017/05



Prodia for Doctor

Download on App Store or Google Play

Prodia.co.id  **1500 830**