



Karakteristik Pasien Leukemia Granulositik Kronik Berdasarkan Hasil Direct Coomb's Test di RSUP Dr. M. Djamil

Aisyah Dhia Zahira¹, Zelly Dia Rofinda², Amirah Zatil Izzah³, Efrida², Rudy Afriant⁴, Rahmatini⁵

¹ S1 Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, Padang, 25163, Indonesia

² Departemen Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, RSUP Dr. M. Djamil, Padang, 25163, Indonesia

³ Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, RSUP Dr. M. Djamil, Padang, 25163, Indonesia

⁴ Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, RSUP Dr. M. Djamil, Padang, 25163, Indonesia

⁵ Departemen Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, RSUP Dr. M. Djamil, Padang, 25163, Indonesia

ABSTRACT

Abstrak

Latar Belakang: Leukemia Granulositik Kronik (LGK) merupakan penyakit mieloproliferatif yang ditandai dengan adanya proliferasi seri granulosit tanpa ada gangguan diferensiasi. *Direct Coomb's Test* (DCT) digunakan untuk mendeteksi adanya antibodi imun, baik IgG maupun komponen komplemen (umumnya C3d) yang menutupi atau mensensitisasi sel eritrosit. Pemeriksaan *coomb's test* pada pasien LGK dilakukan apabila adanya kecurigaan anemia dan terjadinya retikulositosis tanpa ditemukan adanya sumber perdarahan yang jelas.

Objektif: Tujuan penelitian ini untuk mengetahui karakteristik pasien LGK berdasarkan hasil *direct coomb's test* di RSUP Dr. M. Djamil Padang.

Metode: Penelitian deskriptif dilakukan terhadap semua pasien yang didiagnosis LGK yang memiliki hasil *direct coomb's test*. Pengambilan sampel dilakukan secara *consecutive sampling* dengan 30 sampel yang memiliki data berupa usia, jenis kelamin, hasil *direct coomb's test*, derajat anemia, hitung retikulosit, dan jenis terapi.

Hasil: Penelitian berdasarkan jenis kelamin pada pasien leukemia granulositik kronik didapatkan lebih banyak perempuan yaitu 18 pasien (60%) dan laki-laki 12 pasien (40%) dengan rerata usia 44 tahun. *Direct coomb's test* menunjukkan hasil positif pada 21 pasien (70%) dan negatif pada 9 pasien (30%). Anemia berat paling banyak ditemukan pada *direct coomb's test* negatif dengan 55,6%. Retikulositosis lebih banyak ditemukan pada hasil *direct coomb's test* positif.

Kesimpulan: Pasien LGK dengan hasil *direct coomb's test* positif lebih banyak ditemukan anemia berat, anemia sedang, dan retikulositosis.

Kata kunci: *Direct Coomb's Test*, Leukemia Granulositik Kronik luka sedang.

Abstract

Background: *Chronic Myeloid Leukemia (CML)* is a myeloproliferative disease characterized by the proliferation of granulocyte series without any disturbance of differentiation. *Direct Coomb's Test (DCT)* is used to detect the presence of immune antibodies, both IgG and complement components (generally C3d) which cover or patients, indication for carrying out the *Coomb's test* is the suspicion of anemia and occurrence of reticulocytosis without a clear source of bleeding found.

Objective: This study aims to determine the characteristics of CML patients based on the result of the *direct coomb's test* at RSUP Dr. M. Djamil Padang.

Methods: Descriptive research was conducted on all patients diagnosed with CML and had *direct coomb's test* result. Samples were taken using *consecutive sampling* with 30 samplings that had data such as age, gender, *direct coomb's test* result, grading of anemia, reticulocyte count, and type of therapy.

Result: The result were obtained based on gender, the result of the *direct coomb's test*, it was found that there were more women, 18 patients (60%) and 12 male patients (40%) with an average age of 44 years. *Direct coomb's test* showed positive result in 21 patients (70%) and negative result in 9 patients (30%). Severe anemia mostly found in negative *direct coomb's test* with 55,6%. Total of reticulocyte were found to be higher than normal in result of positive *direct coomb's test*.

Conclusion: The conclusion that the result of CML patients with positive *direct coomb's test* found more severe anemia, moderate anemia and reticulocytosis.

Keywords: *Chronic Myeloid Leukemia, Direct Coomb's Test*

Apa yang sudah diketahui tentang topik ini?

Direct coomb's test positif paling banyak ditemukan pada pasien leukemia granulositik kronik di RSUP Dr. M. Djamil.

Apa yang ditambahkan pada studi ini?

Mengetahui karakteristik pasien leukemia granulositik kronik berdasarkan usia, jenis kelamin, hasil direct coomb's test, derajat anemia, hitung retikulosit, dan jenis terapi.

CORRESPONDING AUTHOR

Phone: +6281270517473

E-mail: aisyahdhiazahira@yahoo.com

ARTICLE INFORMATION

Received: June 27th, 2023

Revised: August 29th, 2023

Available online: September 28th, 2024

Pendahuluan

Kanker saat ini masih menjadi salah satu penyakit yang mematikan, menurut *World Health Organization* (WHO) kematian yang disebabkan kanker bertambah setiap tahunnya pada negara miskin dan berkembang termasuk Indonesia.¹ Menurut *Global Burden of Cancer Study* (Globocan) dari *World Health Organization* (WHO), total insiden dan kematian yang disebabkan kanker tahun 2020 diseluruh dunia diperkirakan 19,3 juta kasus kanker baru dan 10 juta kematian.² Kanker darah menempati urutan ke sembilan terbanyak di Indonesia, 4,1% masyarakat Indonesia mengidap penyakit tersebut.³

Saat ini leukemia dibagi menjadi empat jenis berdasarkan patogenesis dan jenis sel yang terlibat. Keempat jenis tersebut yaitu leukemia mieloid akut, leukemia limfoblastik akut, leukemia mieloid kronik (leukemia granulositik kronik), dan leukemia limfositik kronik.⁴ Leukemia Granulositik Kronik (LGK) adalah jenis leukemia pertama yang ditemukan dan diketahui patogenesisnya.⁵

Leukemia Granulositik Kronik (LGK) merupakan penyakit mieloproliferatif yang ditandai dengan adanya proliferasi seri granulosit tanpa ada gangguan diferensiasi, dalam pemeriksaan apusan darah ditemukan tingkatan diferensiasi sel granulosit dari promielosit hingga granulosit.⁵ Secara global kasus LGK pada tahun 2017 meningkat sebanyak 34,2 ribu kasus.⁶ Menurut *American Cancer Society* untuk kasus LGK di Amerika Serikat pada tahun 2022 diperkirakan sebanyak 8.860 kasus baru.⁷ Berdasarkan penemuan daftar pustaka peneliti saat ini di Indonesia masih belum diketahui jelas data khusus mengenai pasien LGK dan usia rata-rata pasien LGK di RSU. Dr. Cipto Mangunkusumo adalah 39 tahun.⁸

Jenis kanker ini bersifat kronis sehingga sering tidak terdiagnosis diawal dikarenakan pertumbuhan sel kanker yang cukup lambat. Apabila penyakit ini berubah secara signifikan maka akan menimbulkan pertumbuhan sel kanker yang progresif sehingga sulit diobati.⁹

Pada Pasien LGK terjadi perubahan genetik pada sel myeloid. Sel myeloid merupakan sel darah immatur yang akan berubah menjadi sel darah merah, trombosit, dan sebagian besar sel darah putih kecuali limfosit. Perubahan gen tersebut menyebabkan gen abnormal yang disebut BCR-ABL, gen tersebut akan mengubah sel myeloid menjadi sel LGK. Sel-sel ini akan tumbuh dan berkembang dalam kurun waktu yang lama sehingga menetap dan menumpuk pada sumsum tulang dan akan menyebar sampai ke darah, jika terjadi dalam kurun waktu yang lama akan bermetastasis sampai ke limpa.⁹ Pasien LGK sering datang tanpa gejala dan terdiagnosis pada fase kronik. Pada negara-negara Asia, LGK cenderung menyerang orang yang lebih muda dibandingkan negara-negara Barat.⁸

Sebuah kasus pertama kali dilaporkan pada tahun 2003, ditemukan pasien terdiagnosis LGK dan diterapi menggunakan imatinib, setelah 10 bulan diterapi menggunakan imatinib pasien kembali dengan anemia berat dan peningkatan retikulosit. Setelah dilakukan beberapa pemeriksaan termasuk pemeriksaan *direct coomb's test* ditemukan hasil pemeriksaan positif, pasien tersebut didiagnosis *auto immune hemolytic anemia* (AIHA).¹⁰

Sebuah penelitian juga dilakukan di RSUP Dr. M. Djamil tentang pemeriksaan coomb's test pada seluruh pasien keganasan hematologi di RSUP Dr. M. Djamil didapatkan hasil *direct coomb's test* positif terbanyak pada LGK.¹¹ Autoimun tersebut dapat dideteksi dengan melakukan pemeriksaan *coomb's test*.¹² *Coomb's test* atau pemeriksaan antiglobulin adalah pemeriksaan untuk mendeteksi adanya antibodi pada komponen sel eritrosit yang dapat menyebabkan kerusakan sel eritrosit sehingga terjadi hemolisis.¹²

Pemeriksaan *coomb's test* tidak digunakan untuk pemeriksaan rutin pada pasien LGK, indikasi untuk melakukan *coomb's test* adalah adanya kecurigaan anemia dan terjadinya retikulositosis tanpa adanya ditemukan sumber perdarahan yang jelas.¹¹ Pasien LGK dengan DCT positif menunjukkan adanya antibodi yang bekerja

melawan sel eritrosit, hal ini banyak terjadi karena efek penggunaan obat berupa interferon, busulfan dan imatinib yang diduga dapat menimbulkan sifat imunomodulasi langsung atau efek toksik pada organ target yang dapat memicu timbulnya pembentukan kompleks imun dan produksi autoantibodi.¹³

Berdasarkan penelitian yang dilakukan di RSUP Dr. M. Djamil tersebut didapatkan dari 28 orang pasien LGK terdapat 19 orang mempunyai hasil *direct coomb's test* positif dan 9 orang dengan hasil *direct coomb's test* negatif. Penelitian lain yang dilakukan oleh Hamamyh Tahseen yang mengumpulkan pasien LGK dari tahun 1952 hingga 2018 didapatkan 56 pasien LGK positif dalam pemeriksaan *direct coomb's test*. Berdasarkan hal tersebut, maka penulis tertarik untuk meneliti karakteristik pasien LGK berdasarkan hasil *direct coomb's test* di RSUP. Dr. M. Djamil Padang.

Metode

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif menggunakan data sekunder berupa hasil penelitian payung berjudul Gambaran Hasil *Coomb's Test* pada Pasien Keganasan Hematologi di RSUP Dr. M. Djamil Padang. Penelitian dilakukan di bagian Patologi Klinik dan Instalasi Rekam Medis RSUP Dr. M. Djamil Padang. Waktu penelitian dilaksanakan pada Desember 2023-Desember 2024.

Sampel penelitian ini adalah seluruh anggota populasi yang memenuhi kriteria inklusi yaitu pasien LGK yang memiliki data rekam media berupa usia, jenis kelamin, hasil pemeriksaan *direct coomb's test*, derajat anemia, hitung retikulosit, dan jenis terapi. Teknik pengumpulan sampel pada penelitian ini adalah *consecutive sampling* dengan minimal sampel adalah 30 sampel. Analisis data dilakukan dengan menggunakan analisis univariat.

Penelitian ini telah lolos kaji etik dengan No: DP.04.03/D.XVI.XI/66/2024

Hasil

Penelitian ini dilakukan di Bagian Patologi Klinik dan Instalasi Rekam Medis dengan mengambil data Leukemia Granulositik Kronik yang dilakukan Pemeriksaan *Direct Coomb's Test* di RSUP Dr. M. Djamil Padang. Sampel yang memenuhi kriteria penelitian berjumlah 44 orang dan dinilai distribusi frekuensi berdasarkan jenis kelamin, hasil *direct coomb's test*, derajat anemia, hitung retikulosit, dan jenis terapi.

Tabel 1. Karakteristik Pasien Leukemia Granulositi Kronik di RSUP Dr. M. Djamil Padang.

Karakteristik (n=30)	f(%)	Rerata (SD)
Usia (tahun)		44 (14,5)
Jenis Kelamin		
Perempuan	18 (60%)	
Laki-laki	12 (40%)	

Berdasarkan Tabel 1 pasien LGK lebih banyak ditemukan pada perempuan yaitu 18 pasien (60%).

Tabel 2. Distribusi Frekuensi Hasil *Direct Coomb's Test* Pada Pasien Leukemia Granulositik Kronik

Hasil <i>Direct Coomb's Test</i> (n=30)	f(%)
Positif	21 (70)
Negatif	9 (30)

Pada Tabel 2 pasien LGK lebih banyak ditemukan memiliki hasil positif dalam pemeriksaan *direct coomb's test*, yaitu 21 pasien (70%).

Tabel 3. Distribusi Derajat Anemia Pada Pasien Leukemia Granulositik Kronik di RSUP Dr. M. Djamil Padang Berdasarkan Hasil *Direct Coomb's Test*

Derajat Anemia (n=30)	DCT	
	Positif f(%)	Negatif f(%)
Anemia ringan	1 (4,8)	1 (11,1)
Anemia sedang	10 (47,6)	3 (33,3)
Anemia berat	10 (47,6)	5 (55,6)

Pada Tabel 3 pasien LGK dengan hasil *direct coomb's test* negatif paling banyak ditemukan anemia berat (55,6%).

Tabel 4. Distribusi Hitung Retikulosit Pada Pasien Leukemia Granulositik Kronik di RSUP Dr. M. Djamil Padang Berdasarkan Hasil *Direct Coomb's Test*

Hitung Retikulosit (n=30)	DCT	
	Positif f(%)	Negatif f(%)
Normal	2 (9,5)	2 (22,2)
Rendah dari normal	1 (4,8)	0
Tinggi dari normal	18 (85,7%)	7 (77,8)

Pada Tabel 4 pasien LGK dengan *direct coomb's test* positif ditemukan lebih banyak retikulosit tinggi dari normal sebanyak 18 pasien (85,7%).

Tabel 5. Distribusi Jenis Terapi Pada Pasien Leukemia Granulositik Kronik Berdasarkan Hasil *Direct Coomb's Test*

Jenis Terapi (n=30)	DCT	
	Positif f(%)	Negatif f(%)
Hidroksiurea	7 (33,3)	2 (22,2)
Imatinib	6 (28,6)	5 (55,6)
Tasigna	2 (9,5)	1 (11,1)
Belum tatalaksana	6 (28,6)	1 (11,1)

Pada Tabel 5 pasien LGK yang memiliki hasil *direct coomb's test* positif paling banyak diterapi dengan hidroksiurea.

Pembahasan

Karakteristik Pasien Leukemia Granulositik Kronik di RSUP Dr. M. Djamil Padang

Hasil penelitian ini didapatkan rerata usia pasien LGK berdasarkan hasil *direct coomb's test* adalah 44 tahun, sehingga dapat disimpulkan bahwa usia pasien LGK berdasarkan hasil *direct coomb's test* pada penelitian ini berada pada golongan usia dewasa akhir.¹⁴ Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Hamamyh Taseen *et al* di Qatar, terdapat 56 pasien LGK berkembang menjadi AIHA dan 26 laporan kasus beserta penelitian yang dilaporkan terdapat distribusi yang hampir sama pada usia yaitu rentang 15-84 tahun.¹⁵ Selain itu, Novaretti *et al* juga melaporkan kasus pertama pasien LGK yang berkembang menjadi AIHA karena penggunaan imatinib berusia 45 tahun.¹⁰ Penelitian sejalan juga dilakukan oleh Shikha Garg *et al* didapatkan pasien usia 43 tahun mengalami AIHA dengan riwayat LGK selama 15 tahun.¹⁶ Penelitian sejalan lainnya juga dilakukan oleh Aydin Koksai *et al* melaporkan sebuah kasus pasien LGK yang berkembang menjadi AIHA setelah 5 tahun menjalani pengobatan dengan interferon berada pada usia 41 tahun.¹⁷

Hamamyh Tahseen *et al* juga menemukan sebuah kasus tidak sejalan dengan hasil penelitian ini dengan ditemukannya kasus pasien AIHA yang sebelumnya sudah terdiagnosis LGK selama kurang lebih 10 tahun dengan usia 51 tahun.¹⁸ Terdapat penelitian yang tidak sejalan lainnya yang dilakukan oleh Norman I *et al* dengan ditemukannya sebuah kasus LGK dengan AIHA pada usia 84 tahun.¹⁷ Usia terbanyak didapatkan dari beberapa penelitian berada pada usia 40-45 tahun dengan median 40 tahun.^{15,19} Hasil ini sejalan dengan penelitian ini dengan didaptnya rerata pasien LGK dengan AIHA yaitu 44 tahun.

Pada penelitian ini, dari 30 pasien didapatkan lebih banyak perempuan dibandingkan dengan laki-laki yaitu, 18 pasien perempuan (60%) dan 12 pasien laki-laki (40%). Penelitian sejalan oleh Steegmann *et al* dari 46 kasus terdapat 26 laki-laki dan 20 perempuan.¹⁹ Berdasarkan beberapa laporan kasus didapatkan laki-laki lebih banyak dilaporkan dibandingkan perempuan.^{10,16-18,20} Penelitian lainnya yang dilakukan oleh Hamamyh Tahseen *et al* didapatkan dari 26 kasus, perbandingan laki-laki dengan perempuan yang sama.¹⁵

Distribusi Frekuensi Pasien Leukemia Granulositik Kronik Berdasarkan Hasil *Direct Coomb's Test*

Hasil *direct coomb's test* penelitian ini didapatkan lebih banyak *direct coomb's test* positif dibandingkan negatif dengan jumlah 21 positif (70%) dan 9 negatif (30%). Penelitian yang dilakukan di RSUP Dr. M. Djamil Padang memiliki hasil yang sejalan dengan penelitian ini yaitu dilakukan pemeriksaan *coomb's test* pada seluruh pasien keganasan hematologi, dari 43 pasien keganasan hematologi LGK merupakan diagnosis terbanyak yaitu, 28 pasien (65,1%) dengan 19 pasien positif (82,6%) dalam pemeriksaan *direct coomb's test* dan 9 pasien negatif (17,4%). Berdasarkan hasil penelitian tersebut penyebab autoimun pada pasien LGK masih belum diketahui pasti penyebabnya. Hal ini diduga berkaitan dengan adanya disregulasi sistem imun, transplantasi sumsum tulang, dan penggunaan obat-obatan.^{11,13}

Penelitian sejalan lainnya juga dilakukan oleh Hamamyh Tahseen yang mengumpulkan pasien LGK dari tahun 1952 hingga 2018 didapatkan 56 pasien LGK positif dengan pemeriksaan *direct coomb's test*. Semua pasien didapatkan dalam keadaan fase kronis kecuali 3 pasien, 1 pasien berada pada fase akselerasi dan 2 pasien berada pada fase blas. Pasien tersebut mendapatkan terapi yang berbeda, di antara 54 pasien 1 pasien dirawat dengan kemoterapi yang difokuskan ke limpa, 3 diobati dengan busulfan, 14 diobati dengan interferon alfa saja, 4 dengan imatinib, dan 31 menjalani HSCT alogenik. Berdasarkan hasil penelitian tersebut didapatkan kesimpulan bahwa pasien LGK yang berkembang menjadi AIHA sangat rendah insidennya hingga sangat sulit menyatakan bahwa LGK berperan penting dalam terjadinya AIHA pada pasien terkonfirmasi LGK. Kemungkinan penyebab yang mendasari

dikelompokkan menjadi 2 yaitu, kelompok pasien yang menjalani HSCT alogenetik dan kelompok pasien yang tidak menjalani transplantasi seperti hanya diobati dengan busulfan, interferon, atau imatinib.

Diduga etiologi AIHA pada kelompok HSCT alogenetik terkait dengan rekonstruksi kekebalan sel donor, infeksi virus, dan relaps dari LGK. Pada kelompok non transplantasi penyebab AIHA pada LGK diduga karena obat yang digunakan khusus untuk pengobatan LGK, namun mekanisme yang melatar belakangi hal tersebut belum jelas. Dihipotesiskan bahwa mekanisme yang melatarbelakangi efek imatinib pada sel punca hematopoietik atau melalui interaksi dengan penyerapan atau metabolisme zat besi.¹⁵

Distribusi Derajat Anemia Pada Pasien Leukemia Granulositik Kronik Berdasarkan Hasil *Direct Coomb's Test*

Derajat anemia pasien LGK yang memiliki hasil *direct coomb's test* positif terdapat 1 pasien dengan anemia ringan (4,8%), 10 pasien dengan anemia sedang (47,6%), dan 10 pasien dengan anemia berat (47,6%). Pasien LGK dengan hasil *direct coomb's test* negatif 1 pasien dengan anemia ringan (11,1%), 3 pasien dengan anemia sedang (33,3%), 5 pasien dengan anemia berat (55,6%). Pada penelitian ini pasien LGK dengan *direct coomb's test* positif sudah mendapat pengobatan seperti imatinib, hidroksiurea, dan tassigna. Hasil penelitian ini didapatkan lebih banyak pasien LGK dengan *direct coomb's test* negatif mengalami anemia berat dibandingkan dengan pasien LGK dengan hasil *direct coomb's test* positif.

Anemia pada pasien LGK dengan *direct coomb's test* negatif disebabkan oleh aktivasi sistem imun tubuh dan sistem inflamasi, selain itu dapat dikarenakan oleh sel kanker itu sendiri. Aktivasi sistem imun dan sistem inflamasi yang ditandai dengan peningkatan dari beberapa petanda sistem imun seperti interferon (INF), *Tumor Necrosis Factor* (TNF), dan interleukin-1 (IL-1), petanda imun tersebut merupakan bahan-bahan yang akan menginduksi anemia pada pasien keganasan.²¹

Anemia juga dapat terjadi karena mielosupresi yang diakibatkan oleh pemakaian TKI, hal ini cukup umum terjadi karena penekanan klon leukemia dan penghambatan hematopoiesis non leukemia. Pada saat hematopoiesis, leukemia berkurang dengan penggunaan TKI, sel punca dan sel progenitor yang normal membutuhkan waktu untuk pulih dari penekanan yang sudah ada

sebelumnya oleh klon ganas untuk kembali memproduksi sumsum tulang.²² Pemakaian imatinib dilaporkan pertama kali oleh Novaretti *et al* yang mendapatkan pasien LGK yang diterapi dengan imatinib selama kurang lebih 10 bulan lalu mengalami hemolisis tanpa diketahui penyebabnya dengan kadar hemoglobin 5,9 g/dL hal ini diduga karena penggunaan imatinib yang menginduksi anemia pada pasien LGK.¹⁰

Pada pemakaian hidroksiurea dapat mengakibatkan anemia karena hidroksiurea memiliki mekanisme kerja yaitu menghambat RNA sintesis dan memblokir reduktase ribonukleotida disfosfat sehingga mencegah pembentukan DNA efek dari hal tersebut adalah penekanan pada hematopoiesis sehingga dapat menyebabkan anemia pada pasien LGK, namun toksisitas ini dapat diatasi dengan menghentikan pemberian hidroksiurea selama dua minggu dan dapat dilanjutkan dengan dosis yang lebih rendah.^{21,23}

Distribusi Hitung Retikulosit Pada Pasien Leukemia Granulositik Kronik Berdasarkan Hasil *Direct Coomb's Test*

Hitung retikulosit pada penelitian ini didapatkan pasien LGK dengan *direct coomb's test* positif 2 pasien dengan hitung retikulosit normal (9,5%), 1 pasien dengan hitung retikulosit rendah dari normal (4,8%), dan 18 orang dengan hitung retikulosit tinggi dari normal (85,7%). Pada pasien LGK dengan hasil *direct coomb's test* negatif 0 pasien dengan hitung retikulosit rendah dari normal, 2 pasien dengan hitung retikulosit normal (22,2%), dan 7 pasien dengan retikulosit tinggi dari normal (77,8%). Pasien pada penelitian ini sudah dilakukan pengobatan dan transfusi.

Pada pasien LGK dengan hasil *direct coomb's test* positif terjadi peningkatan retikulosit dikarenakan terjadinya anemia atau perdarahan dalam tubuh sehingga akan merangsang sel yang memproduksi eritropoietin untuk lebih memproduksi eritropoietin dan melepaskan eritropoietin ke jaringan yang membutuhkannya, hal ini mengakibatkan terjadi peningkatan retikulosit ke darah tepi untuk mengatasi anemia.²⁴ Retikulositosis secara normal akan terjadi pada pasien dengan sumsum tulang yang normal, termasuk pada pasien anemia hemolitik autoimun yang berhasil diobati. Hal tersebut sejalan dengan hasil penelitian ini bahwa pada pasien LGK dengan *direct coomb's test* positif dan negatif sudah dilakukan pengobatan, maka terjadi perbaikan pada sumsum tulang, sehingga sumsum

tulang dapat menghasilkan eritropoietin namun tidak seoptimal pada pasien dengan sumsum tulang normal. Pada hasil penelitian ini pasien LGK dengan *direct coomb's test* positif lebih banyak terjadi retikulositosis dibandingkan dengan *direct coomb's test* negatif. Hal ini terjadi karena pada pasien LGK dengan AIHA ditemukan hemolisis tanpa diketahui penyebabnya.^{10,24} Hasil penelitian ini juga didukung oleh sebuah kasus yang dilaporkan Novaretti *et al* tentang adanya peningkatan retikulosit pada pasien LGK yang berkembang menjadi AIHA.¹⁰

Distribusi Jenis Terapi Pada Pasien Leukemia Granulositik Kronik Berdasarkan Hasil *Direct Coomb's Test*

Pada penelitian ini sebanyak 21 pasien LGK sudah ditatalaksana dan 9 pasien belum ditatalaksana. Terdapat 9 pasien LGK yang ditatalaksana dengan hidroksiurea, 7 pasien (33,3%) positif dalam pemeriksaan *direct coomb's test* dan 2 pasien (22,2%) negatif. Hubungan hidroksiurea dengan terjadinya AIHA belum diketahui mekanisme yang pasti. Hasil positif dalam pemeriksaan *direct coomb's test* kemungkinan dapat terjadi karena faktor lain seperti riwayat penggunaan obat sebelumnya di tempat lain, tetapi di status rekam medis tidak tercatat atau pasien mempunyai riwayat AIHA sebelumnya.

Terdapat 11 pasien LGK yang diterapi dengan imatinib, 6 pasien (28,6%) ditemukan positif dalam pemeriksaan *direct coomb's test* dan 5 pasien (55,6%) ditemukan negatif dalam pemeriksaan *direct coomb's test*. Hasil penelitian ini sejalan dengan penemuan kasus pertama yang dilaporkan oleh Novaretti *et al* tentang pasien LGK dengan AIHA. Seorang pria 45 tahun dengan riwayat LGK yang diobati dengan hidroksiurea lalu diganti dengan imatinib, setelah 8 bulan pasien datang dengan anemia berat dan terjadi peningkatan retikulosit didapatkan hasil pemeriksaan *direct coomb's test* positif. Dalam kasus ini, AIHA didapatkan berkaitan dengan imatinib.

Penelitian tersebut melakukan uji *in vitro* obat untuk mengevaluasi serum pasien yang diambil pada saat hemolisis untuk mendeteksi antibodi dengan pembentukan imun kompleks. Uji tersebut terbukti dengan terlihatnya antibodi pada serum yang bereaksi dengan sel darah merah yang diobati dengan imatinib, tetapi tidak bereaksi dengan sel darah merah yang tidak diobati dengan obat

tersebut.¹⁰ Imatinib diduga berdampak pada sistem kekebalan tubuh. Penggunaan imatinib mempunyai efek terhadap sel dendritik. Sel dendritik (DC) adalah sel penyaji antigen (APC) yang berfungsi untuk mempertahankan respon imun primer. Sel ini berasal dari sel progenitor CD34+ dan *peripheral blood monocytes* (PBPCs) yang berasal dari sumsum tulang lalu menyebar melalui darah dan ditemukan hampir pada semua organ sebagai penjaga sistem kekebalan tubuh. Diferensiasi sel progenitor darah perifer menjadi sel DC terganggu oleh imatinib, sel DC yang dihasilkan memiliki morfologi yang mirip dengan sel DC namun fenotip yang berbeda. Perubahan fenotip tersebut mengakibatkan sel-sel DC tidak dapat merespon stimulus pematangan selain itu, sel tersebut tidak dapat memperoleh respon sel T primer serta sel T terhadap antigen pemicu.²⁵

Sebuah penelitian menganalisis efek imatinib pada hewan dengan pemberian imatinib dua kali sehari setiap hari kepada tikus selama 10 hari, terjadi penghambatan ekspansi DC yang diinduksi oleh ligan Flt3 dan mengganggu induksi imunitas antitumor yang protektif pada tikus tersebut. Hal ini menunjukkan bahwa pengobatan pasien LGK dengan imatinib mengakibatkan gangguan perkembangan sel DC dan terganggunya keseimbangan Th1 atau Th2 pada pasien ini. Gangguan keseimbangan dari Th1 dan Th2 yang dominan menjadi imunopatogenesis dari AIHA.²⁶

Kasus serupa dilaporkan oleh Hamamyh Tahseen *et al* pada tahun 2019 pasien LGK berusia 51 tahun yang diterapi dengan imatinib lalu gagal dan ditatalaksana menggunakan tasigna, setelah 4 tahun menggunakan tasigna pasien terkonfirmasi AIHA melalui pemeriksaan *direct coomb's test*. Pada penelitian ini imatinib lebih mempunyai pengaruh atas terjadinya AIHA pada pasien tersebut.¹⁸

Terdapat 7 pasien LGK yang belum ditatalaksana lalu dilakukan pemeriksaan *direct coomb's test* dikarenakan terjadi hemolisis dan peningkatan retikulosit dan didapatkan hasil pada penelitian ini 6 pasien (28,6%) positif dalam pemeriksaan *direct coomb's test* dan 1 pasien (11,1%) negatif. Hal ini dapat disebabkan karena mekanisme terjadinya leukemia dapat memengaruhi sistem imun, pada saat seseorang terkena leukemia maka terjadi penurunan sistem kekebalan tubuh yang mengakibatkan tubuh mudah terkena infeksi dan penyakit lainnya karena

leukemia dapat memengaruhi produksi sel darah putih yang memiliki fungsi melawan penyakit.^{27,28}

Simpulan

Berdasarkan penellitian yang sudah dilakukan maka dapat disimpulkan bahwa hasil *direct coomb's test* pada pasien LGK didapatkan lebih banyak positif dibandingkan dengan negatif. Pasien LGK yang memiliki hasil *direct coomb's test* negatif lebih banyak mengalami anemia berat dibandingkan dengan pasien LGK dengan *direct coomb's test* positif. Kadar retikulosit pada pasien LGK dengan *direct coomb's test* positif lebih banyak tinggi dari normal dibandingkan dengan pasien LGK dengan *direct coomb's test* negatif. Pasien dengan hasil *direct coomb's test* positif paling banyak diterapi dengan hidrokurea.

Ucapan Terima Kasih

Ucapan terima kasih peneliti sampaikan kepada semua pihak yang turut membantu dalam menyelesaikan dan menyempurnakan penelitian.

Daftar Pustaka

1. Yolanda fenni, Hartono rudi. Pusat Rehabilitasi Kanker Pasca Pengobatan Pada Wanita Di Banjarmasin. kesehatan. 2022 Aug;11:1-1.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3).
3. Globocan. Cancer Incident in Indonesia. International Agency for Research on Cancer. 2020;858.
4. Zhao Y, Wang Y, Ma S. Racial Differences in Four Leukemia Subtypes: Comprehensive Descriptive Epidemiology. *Sci Rep*. 2018;8(1).
5. Fadjar H, Sukrisman L. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Edisi Keenam. 6th ed. Sudoyo A, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S, editors. Jakarta: Pusat Penerbit Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2014. 2687-2687 p.
6. Dong Y, Shi O, Zeng Q, Lu X, Wang W, Li Y, et al. Leukemia incidence trends at the global, regional, and national level between 1990 and 2017. *Exp Hematol Oncol*. 2020 Jun 19;9(1).
7. American Cancer Society. Key Statistics for Chronic Myeloid Leukemia. *Nih*. 2019.
8. Rajabto W, Reksodiputro AH, Rinaldi I, Tadjoeidin H, Priantono D, Angkasa YK. Chronic Myeloid Leukemia (CML) at National Referral Hospital in Indonesia. *Siriraj Med J*. 2022 Aug 1;74(8):530-6.
9. American Cancer Society. What Is Chronic Myeloid Leukemia? What is leukemia? American Cancer Society. 2018.
10. Zago Novaretti MC, Fonseca GHH, Conchon M, Dorlhiac-Llacer PE, Fischer Chamone DDA. First case of immune-mediated haemolytic anaemia associated to imatinib mesylate. *Eur J Haematol*. 2003;71(6).
11. Sari TA, Rofinda ZD, Yusri E. Gambaran Hasil Coomb's Test pada Pasien Keganasan Hematologi di RSUP Dr. M. Djamil Padang. 2022;45(2):160-6. Available from: <http://jurnalnka.fk.unand.ac.id>
12. Mulyantari N, Yasa I. Laboratorium Pratransfusi Up Date. 1st ed. Jiwa atmaja, editor. Bali: Udayana University Press; 2016. 104-105 p.
13. Yassin MA, Hamamyh T. Autoimmune Hemolytic Anemia in Chronic Myeloid Leukemia from Busulfan to the Era of Tyrosine Kinase Inhibitors. *Blood*. 2019;134(Supplement_1).
14. Depkes. Klasifikasi Umur Menurut Kategori. *Am J Res Commun*. 2009;5(August).
15. Hamamyh T, Yassin MA. Autoimmune Hemolytic Anemia in Chronic Myeloid Leukemia. *Pharmacology*. 2020 Nov 1;105(11-12):630-8.
16. Garg S, Sharma V, Kumar R, Kumar L, Chopra A. Rapid Onset Anemia in Chronic Myeloid Leukemia Due to Red Cell Agglutination: A Rare Occurrence. Vol. 34, *Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion*. Springer; 2018. p. 758-9.
17. Köksal A, Özatlı D, Ibrahim Haznedaro Ae Glu ÇÇ, Sunguro Glu AA, Karaku S, Büyüka Y. Autoimmune hemolytic anemia in Philadelphia positive chronic myeloid leukemia with t(7;14) anomaly after 5 years of interferon alpha treatment. Vol. 32, *Haematologia*. 2002.
18. Hamamyh T, Yassin MA. Autoimmune Hemolytic Anemia After Relapse of Chronic Myeloid Leukemia: A Case Report. *Clin Med Insights Blood Disord*. 2019;12.
19. Steegmann JL, Requena MJ, Martín-Regueira P, De la Cámara R, Casado F, Rodríguez Salvanés F, et al. High incidence of autoimmune alterations in chronic myeloid leukemia patients treated with interferon- α . *Am J Hematol*. 2003;72(3).
20. Maldonado NI, Haddock J, Pérez-Santiago E. Autoimmune hemolytic anemia in chronic granulocytic leukemia. *Blood*. 1967;30(4).
21. Cornelisse AC, Bergkamp FJM, Griffioen-Keijzer A. Haemolytic anaemia: an unrecognised side effect of hydroxyurea? Vol. 188, *British Journal of Haematology*. 2020.
22. Eşkazan AE. Tyrosine kinase inhibitors (TKIs) used in the management of chronic myeloid leukaemia are associated with haematologic toxicities—Which TKI is the safest? Vol. 85, *British Journal of Clinical Pharmacology*. Blackwell Publishing Ltd; 2019. p. 2241-3.
23. Rendra M, Yaswir R, Hanif AM. Gambaran Laboratorium Leukemia Kronik di Bagian Penyakit Dalam RSUP Dr. M. Djamil Padang. *Jurnal Kesehatan Andalas*. 2013;2(3).
24. Suega K. Aplikasi Klinis Retikulosit. *Jurnal Penyakit Dalam*. 2010;11(3).
25. Appel S, Balabanov S, Brümmendorf TH, Brossart P. Effects of Imatinib on Normal Hematopoiesis and

Immune Activation. *Stem Cells*. 2005 Sep;23(8):1082-8.

26. Barcellini W. New insights in the pathogenesis of autoimmune hemolytic anemia. Vol. 42, *Transfusion Medicine and Hemotherapy*. S. Karger AG; 2015. p. 287-93.
27. Ilander M, Mustjoki S. Immune control in chronic myeloid leukemia. Vol. 8, *Oncotarget*. 2017.
28. Curran EK, Godfrey J, Kline J. Mechanisms of Immune Tolerance in Leukemia and Lymphoma. Vol. 38, *Trends in Immunology*. 2017.