

ARTIKEL PENELITIAN

Gambaran Hasil *Coomb's Test* pada Pasien Keganasan Hematologi di RSUP Dr. M. Djamil Padang

Tri Amelia Sari¹, Zelly Dia Rofinda^{2,3}, Elfira Yusri^{2,3}

1. Program Studi Patologi Klinis Program Spesialis, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Padang;
2. Bagian Patologi Klinik dan Kedokteran Laboratorium, Fakultas Kedokteran Universitas Andalas;
3. KSM Patologi Klinik RSUP Dr M Djamil, Padang

Korespondensi: : Zelly Dia Rofinda, email: zellydiarofinda@med.unand.ac.id, Hp: 08126618919

Abstrak

Tujuan: Mengetahui gambaran *coomb's test* pada pasien keganasan hematologi di RSUP Dr. M. Djamil Padang. **Metode:** Penelitian deskriptif dilakukan terhadap pasien keganasan hematologi yang diperiksa *coomb's test* periode Juli 2019 hingga Juni 2021. *Coomb's test* menggunakan metode *gel test*. Data ditampilkan dalam tabel distribusi frekuensi. **Hasil:** Sebanyak 43 subjek penelitian ini terdiri dari laki-laki 24 pasien (55,8%) dan perempuan 19 pasien (44,2%) dengan rerata umur 44 (15,9) tahun. Rerata hemoglobin dan retikulosit adalah 7,4 (1,9) g/dL dan 5,6 (4,0)%. *Coomb's test* positif pada 24 pasien (55,8%). *Direct coomb's test* (DCT), *indirect coomb's test* (ICT) serta keduanya positif terdapat pada 19, satu dan empat pasien. Hasil *coomb's test* positif terbanyak terdapat pada leukemia granulositik kronik (LGK) yaitu sebesar 20 pasien (46,5%). *Coomb's test* positif pada lima dari 14 pasien (35,7%) yang sudah mendapatkan kemoterapi dan pada tiga dari 10 pasien (30%) dengan riwayat transfusi berulang. Sebanyak 55,8% pasien keganasan hematologi memiliki *coomb's test* positif, yang dapat menunjukkan terjadinya hemolisis. **Kesimpulan:** *Coomb's test* positif dapat ditemukan pada pasien keganasan hematologi.

Kata kunci: keganasan hematologi; *coomb's test*; autoimun; aloimunisasi

Abstract

Background: Hematological malignancies can be accompanied by autoimmune and alloimmunization disorders due to immune system dysregulation, bone marrow infiltration, chemotherapy, and exposure to transfusion. *Coomb's test* can detect antibodies in the patient's erythrocytes and serum. **Objective:** To find out the description of *coomb's test* in patients with hematological malignancies at Dr. M. Djamil Padang. **Methods:** A descriptive study was conducted on patients with hematological malignancies who were examined for the *coomb's test* for the period July 2019 to June 2021. *Coomb's test* used the gel test method. The data is shown in the frequency distribution table. **Result:** A total of 43 subjects in this study consisted of 24 male patients (55.8%) and 19 female patients (44.2%) with a mean age of 44 (15.9) years. The mean hemoglobin and reticulocytes were 7.4 (1.9) g/dL and 5.6 (4.0)%, respectively. *Coomb's test* was positive in 24 patients (55.8%). *Direct coomb's test* (DCT), *indirect coomb's test* (ICT) and both were positive in 19, one and four patients. The most positive *coomb's test* results were in chronic granulocytic leukemia (LGK), which was 20 patients (46.5%). *Coomb's test* was positive in five of the 14 patients (35.7%) who had received chemotherapy and in three of the 10 patients (30%) with a history of repeated transfusions. A total of 55.8% of patients with hematological malignancies had a positive *coomb's test*, which could indicate the occurrence of hemolysis. **Conclusion:** Positive *Coomb's test* can be found in patients with hematological malignancies. **Keywords:** haematological malignancies; *Coomb's test*; autoimmune; alloimmunization

PENDAHULUAN

Keganasan hematologi merupakan kelainan yang disebabkan oleh abnormalitas pertumbuhan sel pada sistem hematopoiesis. Penyebab keganasan hematologi adalah akumulasi mutasi genetik dalam sel. Beberapa faktor seperti warisan genetik dan pola hidup akan memengaruhi risiko berkembangnya keganasan. Kelainan keganasan hematologi terdiri dari leukemia, limfoma dan *myelodysplastic syndrome* (MDS).^{1,2}

Penyakit keganasan hematologi dapat disertai kelainan autoimun dan aloimunisasi dengan penyebab multifaktorial diantaranya adalah disregulasi sistem imun, infiltrasi sumsum tulang, kemoterapi dan paparan transfusi darah.³ Kejadian autoimun dan aloimunisasi dapat diketahui dengan *coomb's test*. *Coomb's test* merupakan pemeriksaan untuk mendeteksi antibodi yang melekat pada eritrosit dan serum pasien, yang dapat menyebabkan kerusakan sel. *Coomb's test* terdapat dua jenis yaitu *direct coomb's test* (DCT) dan *indirect coomb's test* (ICT). *Direct coomb's test* untuk mendeteksi adanya antibodi imun baik IgG maupun komponen komplemen (umumnya C3d) yang menyelimuti atau mensensitisasi sel eritrosit secara *in vivo*. *Indirect coomb's test* untuk mendeteksi adanya antibodi inkomplit atau komplemen yang ada di dalam serum setelah diinkubasi dengan sel eritrosit secara *in vitro*.⁴

Penelitian meta analisis yang dilakukan Barcellini *et al.*, tahun 2021 di Italia melaporkan autoimun terjadi sekitar 10% pada pasien leukemia limfositik kronis (LLK) dan limfoma maligna non-Hodgkin (LMNH), kurang dari satu persen pada MDS dan leukemia mielomonositik kronik.

Autoimun dapat menyebabkan terjadinya hemolisis dikarenakan sel eritrosit diserang oleh autoantibodi yang diproduksi oleh sistem imun tubuh sendiri.³

Anemia yang terjadi pada pasien keganasan hematologi dihubungkan dengan pasien yang memerlukan transfusi darah berulang. Transfusi darah berulang akan menimbulkan pembentukan antibodi yang disebabkan adanya antigen yang berbeda masuk ke tubuh pasien, selanjutnya sistem imun akan menghancurkan darah yang telah ditransfusikan karena membran eritrosit mengandung banyak protein dan karbohidrat yang berbeda.⁵ Aloantibodi yang terbentuk jika mempunyai reaksi yang kuat akan menyebabkan kesulitan untuk menemukan komponen darah yang sesuai pada transfusi berikutnya.⁶ Transfusi berulang merupakan transfusi yang dilakukan minimal enam kantong *packed red cell* (PRC) selama tiga bulan.⁷

Penelitian yang dilakukan Fetouh *et al.*, tahun 2020 yang meneliti frekuensi dan spesifitas aloantibodi eritrosit terhadap pasien keganasan hematologi dan bukan keganasan hematologi dengan multi-transfusi di Mesir melaporkan adanya aloantibodi pada 83 pasien keganasan terdiri dari 19,3% pada MDS; 15,7% pada leukemia mieloid akut (LMA); 13,3% pada LLK; 13,3% pada LMNH; 8,4% pada mieloma multipel dan 4,8% pada LGK.⁸

Coomb's test bukan merupakan pemeriksaan rutin yang dilakukan pada pasien keganasan hematologi. Klinisi melakukan *coomb's test* pada pasien dengan kecurigaan adanya hemolisis yang ditandai retikulositosis tanpa adanya sumber perdarahan jelas. Penelitian ini bertujuan untuk melihat gambaran hasil

coomb's test pada pasien keganasan hematologi di RSUP Dr. M Djamil Padang.

METODE

Penelitian ini adalah suatu penelitian deskriptif. Penelitian dilakukan di Instalasi Laboratorium Sentral dan bagian Rekam Medis RSUP Dr. M. Djamil Padang terhitung Juli 2019 sampai Juni 2021. Populasi penelitian ini adalah pasien yang telah didiagnosis keganasan hematologi dan diperiksa *coomb's test*. Sampel penelitian adalah bagian dari populasi yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi adalah usia > 18 tahun, kriteria eksklusi adalah data rekam medis tidak lengkap. Data diolah secara deskriptif untuk melihat gambaran hasil *coomb's test* pada pasien keganasan hematologi. Data disajikan dalam bentuk tabel dan rerata (standar deviasi).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian dilakukan secara deskriptif terhadap 43 pasien keganasan hematologi yang diperiksa *coomb's test* di RSUP Dr. M. Djamil Padang periode Juli 2019 hingga Juni 2021. Tabel 1 menunjukkan lebih dari separuh subjek berjenis kelamin laki-laki (55,8%). Umur pada sampel penelitian ini adalah > 18 tahun dengan rentang umur penelitian 18 hingga 71 tahun. Diagnosis keganasan hematologi dan golongan darah terbanyak adalah LGK dan golongan darah O. Pasien dalam penelitian ini dengan rerata Hb 7,4 g/dL dan rerata retikulosit 5,6%. Pasien keganasan darah yang sudah mendapatkan kemoterapi sebanyak 32,6% dan riwayat transfusi berulang sebanyak 23,3%.

Tabel 1. Karakteristik Sampel Penelitian

Variabel	n (%)	Rerata (SD)
Umur (tahun)		44 (15,7)
Jenis kelamin		
laki-laki	24 (55,8)	
Perempuan	19 (44,2)	
Keganasan darah		
LGK	28 (65,1)	
LMNH	5 (11,6)	
MDS	4 (9,3)	
LLA	3(7,0)	
LMA	2 (4,7)	
LMH	1 (2,3)	
Parameter Hematologi		
Hb (g/dL)		7,4 (1,9)
Leukosit (x10 ³ /mm ³)		190,3 (220,3)
Hematokrit (%)		21,8 (5,9)
Trombosit (x10 ³ /mm ³)		353,9 (439,3)
Retikulosit (%)		5,6 (3,9)
Golongan darah		
A	9 (20,9)	
B	10 (23,3)	
AB	4 (9,3)	
O	20 (46,5)	
Riwayat Kemoterapi		
Sudah dapat kemoterapi	14 (32,6)	
Belum dapat kemoterapi	29 (67,4)	
Riwayat transfusi berulang		
Ada	10 (23,3)	
Tidak ada	33 (76,7)	

Coomb's test merupakan pemeriksaan untuk mengetahui adanya antibodi pada eritrosit dan serum pasien. Hasil pemeriksaan *coomb's test* yang terdiri dari DCT dan ICT pada pasien berdasarkan diagnosis keganasan

hematologi ditampilkan pada Tabel 2. Pemeriksaan *auto control* (AC) disertakan

dengan tujuan untuk mendukung identifikasi autoimun.

Tabel 2. Hasil Coomb's Test

Diagnosis	DCT			ICT			AC		
	Negatif	(+1)	(+2)	Negatif	(+1)	(+2)	Negatif	(+1)	(+2)
LGK	9	11	8	23	2	3	15	6	7
MDS	3	1	0	4	0	0	4	0	0
LLA	2	0	1	3	0	0	3	0	0
LMA	1	1	0	2	0	0	1	1	0
LMH	4	1	0	5	0	0	5	0	0
LMNH	1	0	0	1	0	0	1	0	0

Hasil *coomb's test* positif pada pasien keganasan hematologi adalah 24 pasien (55,8%). Hasil pemeriksaan DCT positif, ICT positif, serta keduanya positif pada pasien keganasan hematologi masing-masing terdapat pada 19, satu dan empat pasien dengan tingkat kepositifan (+1) pada 14 pasien dan (+2) pada 10 pasien.

Subjek sebanyak 19 dari 24 pasien (82,6%) dengan *coomb's test* positif merupakan LGK. Hasil DCT positif serta DCT dan ICT positif didapatkan masing-masing pada empat belas dan empat pasien. Enam subjek didapatkan hasil DCT positif tetapi AC negatif. Hasil ICT positif tetapi AC negatif terdapat pada satu subjek.

Sampel penelitian berjumlah 43 subjek dengan keganasan hematologi dan didapatkan jenis kelamin laki-laki sebanyak 24 pasien (55,8%), lebih banyak dibandingkan perempuan, yaitu 19 pasien (44,2%). Penelitian yang dilakukan Mohsin *et al.*, (2013) yang meneliti aloimunitas sel eritrosit pada pasien kanker dengan transfusi berulang didapatkan persentase pasien keganasan darah pada laki-laki (75%) lebih banyak dibandingkan perempuan (25%). Rerata umur pasien keganasan hematologi pada penelitian ini adalah 44 tahun dan nilai yang sama juga didapatkan pada penelitian Mohsin *et al.*,

yang melaporkan rerata umur pasien keganasan hematologi adalah 44,17 tahun.⁹

Coomb's test pada pasien keganasan hematologi tidak rutin dilakukan. Hal ini dikarenakan indikasi *coomb's test* pada pasien keganasan hematologi yang dilakukan klinisi adalah adanya kecurigaan hemolisis yang ditandai dengan retikulositosis tanpa adanya sumber perdarahan yang jelas. Rerata nilai retikulosit pasien keganasan hematologi pada penelitian ini meningkat.

Hasil *coomb's test* positif pada penelitian ini didapatkan sebanyak 24 pasien (55,8%). Autoimun ditandai dengan hasil DCT positif dan AC baik positif ataupun negatif yaitu sebanyak 23 pasien (95,8%) dan aloimunitas ditandai dengan hasil ICT positif tetapi AC negatif yaitu sebanyak satu pasien (4,2%).

Diagnosis keganasan hematologi terbanyak adalah LGK, yaitu 28 dari 43 subjek penelitian (65,1%) dengan *coomb's test* positif pada 20 pasien (46,5%). Kejadian autoimun terbanyak pada penelitian ini juga terdapat pada LGK yaitu 19 dari 23 subjek (82,6%). Penyebab autoimun pada pasien LGK masih belum dipahami secara pasti diduga terkait adanya disregulasi sistem imun,

transplantasi sumsum tulang, serta adanya penggunaan obat-obatan sitotoksik.¹⁰

Berbeda dengan penelitian lain yang mendapatkan LLK merupakan jenis keganasan hematologi dengan kejadian autoimun terbanyak.¹¹ Hal ini terjadi karena sampel yang diambil pada penelitian ini adalah pasien dewasa. Pasien LLK tidak terdapat pada penelitian ini. Pasien LLA pada penelitian ini adalah tiga pasien dan satu dari tiga pasien tersebut terjadi autoimun.

Kanker pada umumnya terjadi karena adanya mutasi gen yang bertanggung jawab untuk regulasi pertumbuhan, diferensiasi, apoptosis dan perbaikan sel. Kerusakan pada proses perbaikan dan apoptosis sel juga merupakan mekanisme yang terjadi pada autoimun. Adanya mutasi gen supresor tumor p53 pada autoimun juga terkait pada kejadian kanker. Selain itu adanya disregulasi sistem imun akan menyebabkan sel-sel abnormal menghindari proses pengendalian sel sehingga berubah menjadi sel ganas.¹²

Coomb's test positif pada lima dari empat belas (35,7%) pasien keganasan hematologi yang sudah mendapatkan kemoterapi dan pada tiga dari sepuluh (30%) pasien dengan riwayat transfusi berulang. Rerata jumlah transfusi PRC adalah empat kantong per pasien. Riwayat kemoterapi dan transfusi berulang pada penelitian ini cukup rendah. Hal ini disebabkan karena sebagian besar pasien merupakan pasien rawatan yang baru didiagnosis keganasan hematologi.

Pasien LGK dengan DCT positif yang sudah mendapatkan kemoterapi pada penelitian ini adalah tiga pasien. Interferon, busulfan dan imatinib dilaporkan lebih sering menyebabkan

autoimun pada pasien LGK. Hal ini terjadi kemungkinan terkait sifat imunomodulasi langsung atau efek toksik pada organ target yang memicu pembentukan kompleks imun dan produksi autoantibodi.¹⁰

Pasien LGK dengan autoimun yang belum mendapatkan kemoterapi sebesar 16 dari 19 pasien (84,2%). Hal ini menunjukkan bahwa kemoterapi bukan penyebab utama terjadinya autoimun pada pasien LGK. Penelitian yang dilakukan oleh Gunnarsson pada tahun 2016 melaporkan tingginya prevalensi penyakit autoimun sebelum diagnosis LGK ditegakkan. Hal ini dapat terjadi kemungkinan karena adanya predisposisi autoimun hereditas atau didapat terhadap perkembangan kanker.¹³

Kejadian aloimunitas pada pasien keganasan lebih rendah dibandingkan autoimun yaitu sebesar 4,2% dan merupakan pasien LGK. Penelitian yang dilakukan Fetouh *et al.*, tahun 2020 di Mesir mendapatkan frekuensi aloantibodi pada pasien keganasan hematologi dengan transfusi berulang, yaitu sebesar 6,5% dan pada pasien LGK sebesar 4,8%.⁸ Penelitian Neto *et al.*, pada tahun 2018 mengenai profil aloimunitas dan autoimunitas pada pasien multi-transfusi di Brazil melaporkan angka kejadian aloimunitas lebih rendah pada pasien keganasan hematologi. Hal ini terjadi karena sensitisasi yang lebih rendah secara umum pada pasien keganasan hematologi karena adanya imunosupresi akibat penyakitnya sendiri ataupun akibat pengobatan kemoterapi dan radioterapi.¹⁴

Aloantibodi terhadap antigen eritrosit terjadi akibat perbedaan genetik antara donor dan resipien yang merupakan salah satu risiko transfusi darah.⁶ Angka kejadian aloimunitas meningkat

sebanding dengan jumlah PRC yang ditransfusikan. Kejadian aloimunisasi pada penelitian ini terjadi pada satu pasien yang mendapat transfusi PRC sebanyak 12 kantong. Penelitian Neto *et al.*, pada tahun 2018 menyebutkan bahwa kejadian aloimunisasi terdapat pada pasien yang mendapatkan transfusi lebih dari enam kantong.¹⁴ Keterbatasan pada penelitian ini adalah jumlah kasus yang berbeda berdasarkan jenis keganasan hematologi sehingga diperlukan penelitian lebih lanjut dengan variasi jumlah kasus keganasan hematologi yang sama.

SIMPULAN

Hasil *coomb's test* positif ditemukan pada pasien keganasan hematologi di RSUP Dr. M. Djamil Padang dengan diagnosis terbanyak adalah pasien LGK, yaitu 24 dari 43 total subjek penelitian (55,8%) dengan kejadian autoimun pada 23 pasien (95,8%) dan aloimunisasi pada satu pasien (4,2%).

DUKUNGAN FINANSIAL

Penulis tidak mendapat dana bantuan dalam penelitian ini.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan banyak terima kasih kepada pihak-pihak yang terlibat dalam penelitian ini.

KONFLIK KEPENTINGAN

Tidak ada konflik kepentingan dalam pelaksanaan penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Hoffband AV and Moss PAH. The aetiology and genetics of haematological malignancies. Hoffbrand's Essential Haematology, 7 Ed. John Wiley & Sons Ltd. 2016; (11): 123-33.
2. Keohane EM. Introduction to Hematologic Neoplasms. Rodak's Hematology Clinical Principles and Applications. 6 Ed. Canada: Elsevier. 2020; (27): 466- 77.
3. Barcellini W, Giannotta JA, Fattizzo B. Autoimmune Complication. Hematologic Neoplasm in Cancers. 2021;13(1532): 1-9. Crop Production Research: <https://doi.org/10.3390/cancers13071532>
4. Mulyantari NK, Yasa IWP. Antiglobulin Test (Coomb's Test). Laboratorium Pratransfusi Update. Editor: Atmaja J. Edisi Pertama. Udayana University Press: Bali. 2016: 104-26.
5. Agrawal A, Manthur A, Dontula S and Jagannathan L. Red Blood Cell Alloimmunization in Multi-transfused Patients: A Bicentric Study in India. Global Journal of Transfusion Medicine. 2016: 12-5. Crop Production Research: <http://www.gjtmonline.com/>
6. Kemenkes RI. Komponen Darah. Bahan Ajar Teknologi Laboratorium Medik Imunohematologi dan Bank Darah. Jakarta. 2018: 84-141.
7. Cruz RDO, Mota MA, Conti FM, Pereira RAD, Kutner JM, Aravechia MG et al. Prevalence of Erythrocyte Alloimmunization in Polytransfused Patients. Einstein Journal. 2011; 9(2): 173-8. Crop Production Research

- <http://doi.org/10.1590/S1679-45082011AO1777>
8. Fetouh RMA, Elmoniem GMA, Allam RM, Sobeih ME, Kamel MM and Radwan SM. Frequency and specificity of Red blood cell alloantibodies in multitransfused Egyptian patients with hematological and nonhematological malignancies. *Transfusion and Apheresis Science*. 2020; 59(6): 1-5. *Crop Production Research*: <https://doi.org/10.1016/j.transci.2020.102909>
 9. Mohsin S, Amjad S, Amin H, Saeed T and Hussain S. Red Cell Alloimmunization in Repeatedly Transfused Cancer Patients. *Journal of Rawalpindi Medical College*. 2013; 17(2): 219-22. *Crop Production Research* : <https://journalrmc.com>
 10. Yassin MA & Hamamyh T. Autoimmune Hemolytic Anemia in Chronic Myeloid Leukemia from Busulfan to the Era of Tyrosine Kinase Inhibitors: *Blood Journal*. 2019; 134(1): 1-4. *Crop Production Research*: <https://doi.org/10.1182/blood-2019-121433>
 11. Fattizzo B, & Barcellini W. Autoimmune Cytopenias in Chronic Lymphocytic Leukemia: Focus on Molecular Aspects. *Frontiers in Oncology*. 2020; 9(1435):1-14. Available from: <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.01435>
 12. Ramadan SM, Fouad TM, Summa V, Hasan SKH, and Lo-Coco F. Acute Myeloid Leukemia Developing in Patients With Autoimmune Diseases. *Haematologica*. 2012; 97(6): 805-17. *Crop Production Research*: <http://doi:10.3324/haematol.2011.056283>
 13. Gunnarsson N, Hoglund M, Stenke L, Jonson SW, Sandin F, Bjorkholm M, Dreimane A et al. Increased Prevalence of Prior Malignancies and Autoimmune Diseases in Patients Diagnosed with Chronic Myeloid Leukemia. *Leukemia Journal*. 2016; (3): 1562-7. *Crop Production Research*: <http://doi:10.1038/leu.2016.59>
 14. Neto OGD, Alves VM, Pereira GDA, Souza HM and Martins PRJ. Clinical and Epidemiological Profile of Alloimmunized and Autoimmunized MultiTransfused Patients Against Red Blood Cell Antigens in a Blood Center of Minas Gerais. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*. 2018; 40(2).: 107-11. *Crop Production Research*: <https://doi.org/10.1016/j.htct.2017.08.001>