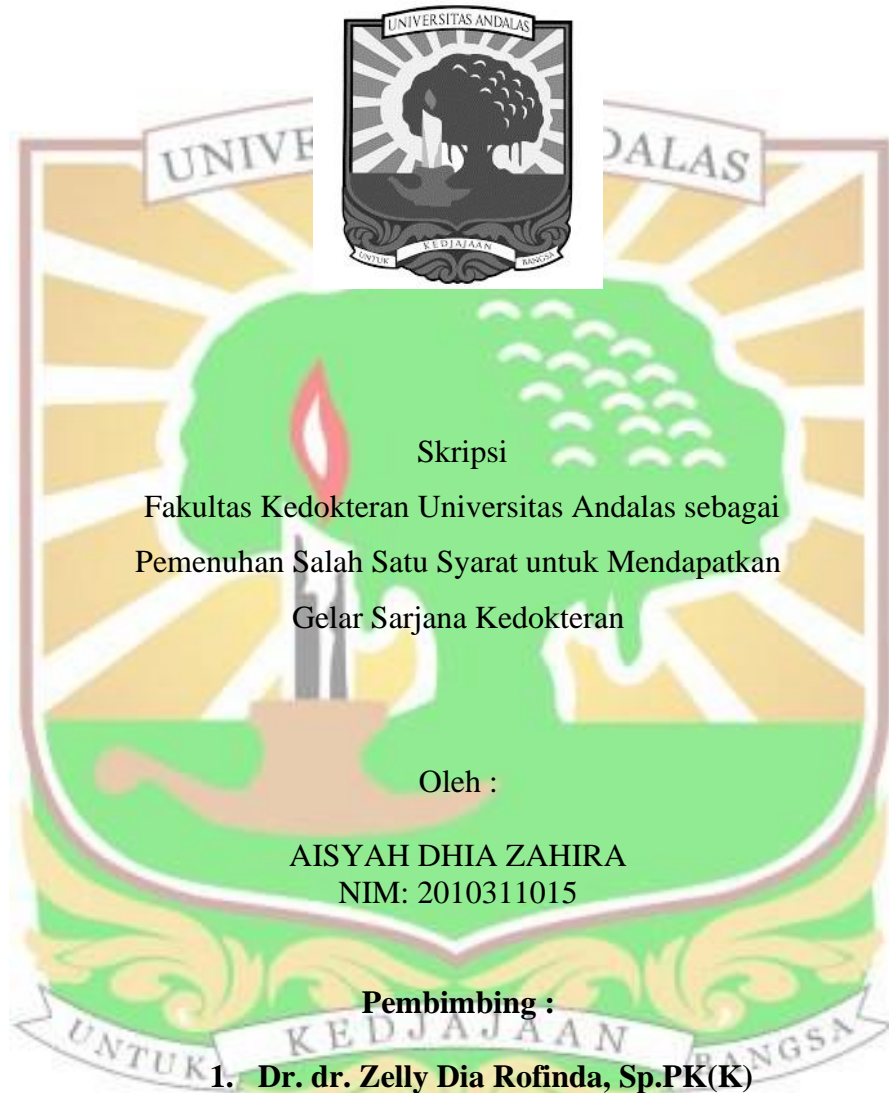


**KARAKTERISTIK PASIEN LEUKEMIA GRANULOSITIK
KRONIK BERDASARKAN HASIL *DIRECT COOMB'S TEST*
DI RSUP. DR. M. DJAMIL**



Skripsi

Fakultas Kedokteran Universitas Andalas sebagai
Pemenuhan Salah Satu Syarat untuk Mendapatkan
Gelar Sarjana Kedokteran

Oleh :

AISYAH DHIA ZAHIRA
NIM: 2010311015

Pembimbing :

1. **Dr. dr. Zelly Dia Rofinda, Sp.PK(K)**
2. **dr. Amirah Zatil Izzah, Sp.A(K), M.Biomed**

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ANDALAS
PADANG
2024**

**KARAKTERISTIK PASIEN LEUKEMIA GRANULOSITIK
KRONIK BERDASARKAN HASIL *DIRECT COOMB'S TEST*
DI RSUP. DR. M. DJAMIL**



Skripsi

Fakultas Kedokteran Universitas Andalas sebagai
Pemenuhan Salah Satu Syarat untuk Mendapatkan
Gelara Sarjana Kedokteran

Oleh :

AISYAH DHIA ZAHIRA
NIM: 2010311015

FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ANDALAS
PADANG
2024

**HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI
TUGAS AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

Saya mahasiswa/dosen/tenaga kependidikan* Universitas Andalas yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama lengkap : Aisyah Dhia Zahira
No. BP/NIM/NIDN : 2010311015
Program Studi : Pendidikan Dokter
Fakultas : Kedokteran
Jenis Tugas Akhir : TA D3/Skripsi/Tesis/Disertasi/**

demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Andalas hak atas publikasi *online* Tugas Akhir saya yang berjudul:

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

beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Universitas Andalas juga berhak untuk menyimpan, mengalihmedia/formatkan, mengelola, merawat, dan mempublikasikan karya saya tersebut di atas selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta. Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di Padang,
Pada tanggal 6
Februari 2024
Yang menyatakan,



(Aisyah Dhia Zahira)

* pilih sesuai kondisi

** termasuk laporan penelitian, laporan pengabdian masyarakat, laporan magang, dll

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Skripsi ini adalah karya sendiri,
dan semua sumber yang dikutip maupun dirujuk
telah saya nyatakan benar dan bukan merupakan plagiat.

Nama : Aisyah Dhia Zahira

Nim : 2010311015

Tanda Tangan




Tanggal : 17 Januari 2024

HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

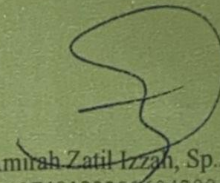
Skripsi ini telah disetujui oleh:

Pembimbing 1



Dr. dr. Zelly Dia Rofinda, Sp.PK(K)
NIP. 197210151999032002

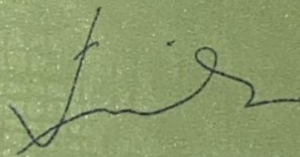
Pembimbing 2



dr. Amrah Zatil Izzah, Sp.A(K), M. Biomed
NIP. 197401232006042001

Disahkan oleh:


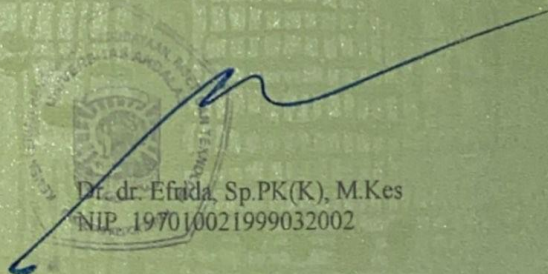
Ketua Program Studi Kedokteran
Fakultas Kedokteran Universitas Andalas



dr. Firdawati, M.Kes, Ph.D
NIP. 197207031999032002

Diketahui oleh :

Wakil Dekan Bidang Akademik dan Kemahasiswaan
Fakultas Kedokteran Universitas Andalas



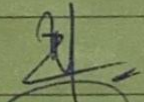

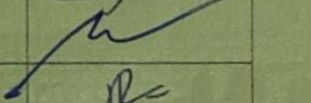

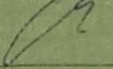
Dr. dr. Efrida, Sp.PK(K), M.Kes
NIP. 197010021999032002

HALAMAN PENGESAHAN PENGUJI

Skripsi ini telah diuji dan dinilai oleh tim penguji skripsi Program Studi
Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Andalas

Padang, 17 Januari 2024

Tim Penguji

Nama	Jabatan	Tanda Tangan
Dr. dr. Zelly Dia Rofinda, Sp.PK(K)	Pembimbing 1	
dr. Amirah Zatil Izzah, Sp A(K), M. Biomed	Pembimbing 2	
Dr. dr. Efrida, Sp.PK(K), M. Kes	Penguji 1	
dr. Rudy Afriant, Sp.PD-KHOM, FINASIM	Penguji 2	
dr. Rahmatini, M. Kes	Penguji 3	

KATA PENGANTAR

Alhamdulillah rabbil'alamin, puji syukur kehadirat Allah S.W.T., dan shalawat beserta salam untuk Nabi Muhammad S.A.W., berkat rahmat dan karunia-Nya penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan judul “Karakteristik Pasien Leukemia Granulositik Kronik Berdasarkan Hasil *Direct Coomb's Test* di RSUP Dr. M. Djamil”. Skripsi ini merupakan salah satu syarat untuk mendapatkan gelar sarjana kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Andalas.

Keberhasilan dalam penyusunan skripsi ini dapat terselesaikan berkat dorongan maupun bimbingan dari berbagai pihak. Penulis sampaikan terima kasih sebesar-besarnya kepada:

- 1) Prof. Dr. dr. Afriwardi, S.H., M.A., Sp.K.O. Subsp. APK (K) sebagai Dekan beserta seluruh Wakil Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Andalas.
- 2) Dr. dr. Zelly Dia Rofinda, Sp.PK(K) dan dr. Amirah Zatil Izzah, Sp.A(K), M. Biomed sebagai pembimbing skripsi yang bersedia meluangkan waktu untuk memberikan bimbingan, saran, dan arahan dalam penyusunan proposal penelitian ini.
- 3) Dr. Drs. Almurdi, M.Kes sebagai pembimbing akademik yang memberikan semangat kepada penulis untuk selalu memperbaiki diri ke arah yang lebih baik.
- 4) Dr. dr. Efrida, Sp.PK(K), M. Kes, dr. Rudy Afriant, Sp.PD-KHOM, FINASIM, dr. Rahmatini, M. Kes sebagai penguji skripsi bersedia meluangkan waktu untuk memberikan kritikan, saran, dan arahan dalam penyusunan proposal penelitian ini.
- 5) Seluruh dosen pengajar dan tendik di Fakultas Kedokteran Universitas Andalas yang telah memberikan ilmu pengetahuan kepada penulis.
- 6) Ayah Dedi, Mama Festi, kakak Syifa, dan sepupu saya Rahmadini Putri selaku keluarga dan semua pihak yang memberikan semangat, dukungan, doa, moral, dan materil untuk kesuksesan penulis.

Penulis berharap semoga penelitian ini dapat bermanfaat terutama untuk kesehatan manusia dan bagi perkembangan ilmu pengetahuan. Semoga Allah S.W.T senantiasa memberikan rahmat dan hidayah-Nya kepada semua pihak yang telah membantu. Demi kesempurnaan skripsi ini, segala kritik, saran, dan masukan akan penulis terima.

Padang, 17 Januari 2024



Aisyah Dhia Zahira

ABSTRACT

CHARACTERISTICS OF CHRONIC MYELOID LEUKEMIA PATIENTS BASED ON DIRECT COOMB'S TEST RESULTS AT RSUP. DR. M. DJAMIL

By

Aisyah Dhia Zahira, Zelly Dia Rofinda, Amirah Zatil Izzah, Efrida, Rudy

Afriant, Rahmatini

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 sensitize erythrocyte cells. Coomb's test is not used for routine examination in CML 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.

This study aims to determine the characteristics of CML patients based on the results of the direct Coomb's test at RSUP. DR. M. Djamil Padang. Descriptive research was conducted on all patients diagnosed with CML and had direct Coomb's test results. Samples were taken using consecutive sampling with 30 samplings which met inclusion criteria.

The result were obtained based on gender, the results of the direct Coomb's test, it was found that there were more women, 18 people (60%) and 12 male patients (40%) with an average age of 44 years. Direct Coomb's test showed positive results in 21 patients (70%) and negative results 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.

The conclusion that the result of CML patients with positive direct coomb's test found more severe anemia, moderate anemia and reticulocytosis. Severe anemia in CML with negative direct coomb's test results can be caused by other possibilities.

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

ABSTRAK

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

Oleh

Aisyah Dhia Zahira, Zelly Dia Rofinda, Amirah Zatil Izzah, Efrida, Rudy

Afriant, Rahmatini

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. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui karakteristik pasien LGK berdasarkan hasil *direct coomb's test* di RSUP. DR. M. Djamil Padang.

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 memenuhi kriteria inklusi.

Hasil penelitian didapatkan 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 penelitian ini adalah pasien LGK dengan hasil *direct coomb's test* positif lebih banyak ditemukan anemia berat, anemia sedang dan retikulositosis. Anemia berat pada LGK dengan hasil *direct coomb's test* negatif dapat disebabkan oleh kemungkinan lain.

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

DAFTAR ISI

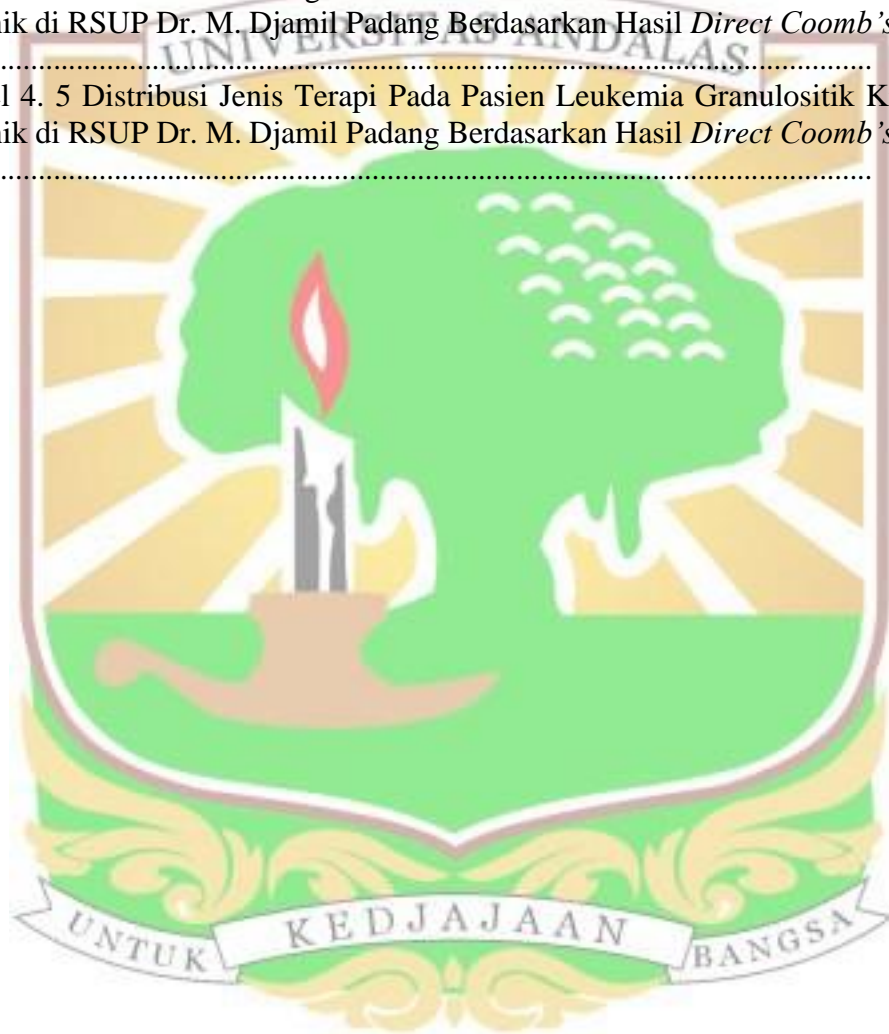
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS	iii
HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI.....	iv
HALAMAN PENGESAHAN PENGUJI	v
KATA PENGANTAR.....	vii
ABSTRACT	viii
ABSTRAK	ix
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR TABEL.....	xiv
DAFTAR GAMBAR.....	xv
DAFTAR SINGKATAN.....	xvi
DAFTAR LAMPIRAN	xvii
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.3.1 Tujuan Umum	3
1.3.2 Tujuan Khusus	3
1.4 Manfaat Penelitian	3
1.4.1 Manfaat terhadap Peneliti	3
1.4.2 Manfaat terhadap Ilmu Pengetahuan.....	4
1.4.3 Manfaat terhadap Masyarakat	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1 Leukemia Granulositik Kronik	5
2.1.1 Definisi	5
2.1.2 Epidemiologi.....	5
2.1.3 Etiologi dan Faktor Risiko	5
2.1.4 Patogenesis dan Patofisiologi.....	6
2.1.5 Manifestasi Klinis	8
2.1.6 Diagnosis.....	10
2.1.7 Tatalaksana.....	13
2.1.8 Prognosis	15
2.2 Autoimunitas Pada LGK.....	15

2.3.1	Epidemiologi.....	15
2.3.2	Mekanisme Autoimun.....	16
2.3.3	Dampak.....	19
2.3	Pemeriksaan <i>Direct Coomb's Test</i> Pada LGK.....	20
2.4.1	Definisi.....	20
2.4.2	Prinsip Pemeriksaan.....	20
2.4.3	Interpretasi Hasil Pemeriksaan.....	20
2.4	Kerangka Teori.....	22
BAB III METODE PENELITIAN.....		23
3.1	Jenis Rancangan Penelitian yang Digunakan.....	23
3.2	Lokasi dan Waktu Penelitian.....	23
3.3	Populasi, Sampel, Besar Sampel, dan Teknik Pengambilan Sampel.....	23
3.3.1	Populasi Penelitian.....	23
3.3.2	Sampel Penelitian.....	23
3.3.3	Kriteria Inklusi.....	23
3.3.4	Kriteria Eksklusi.....	23
3.3.5	Besar Sampel Penelitian.....	23
3.3.6	Teknik Pengambilan Sampel.....	24
3.4	Variabel Penelitian.....	24
3.5	Definisi Operasional.....	24
3.6	Instrumen Penelitian.....	26
3.7	Prosedur Penelitian dan Pengumpulan Data.....	26
3.7.1	Tahap Persiapan.....	26
3.7.2	Tahap Pelaksanaan.....	27
3.8	Cara Pengolahan Data dan Analisis Data.....	27
3.8.1	Pengolahan Data.....	27
3.8.2	Analisis Data.....	27
3.9	Alur Penelitian.....	28
BAB IV HASIL PENELITIAN.....		29
4.1	Karakteristik Pasien Leukemia Granulositik Kronik di RSUP Dr. M. Djamil Padang.....	29
4.2	Distribusi Pasien Leukemia Granulositik Kronik Berdasarkan Hasil <i>Direct Coomb's Test</i>	29

4.3	Distribusi Derajat Anemia Pada Pasien Leukemia Granulositik Kronik Berdasarkan Hasil <i>Direct Coomb's Test</i>	30
4.4	Distribusi Hitung Retikulosit Pada Pasien Leukemia Granulositik Kronik Berdasarkan Hasil <i>Direct Coomb's Test</i>	30
4.5	Distribusi Jenis Terapi Pada Pasien Leukemia Granulositik Kronik Berdasarkan Hasil <i>Direct Coomb's Test</i>	30
BAB V PEMBAHASAN		31
5.1	Karakteristik Pasien Leukemia Granulositik Kronik di RSUP Dr. dr. M. Djamil	31
5.2	Distribusi Pasien Leukemia Granulositik Kronik Berdasarkan Hasil <i>Direct Coomb's Test</i>	32
5.3	Distribusi Derajat Anemia Pada Pasien Leukemia Granulositik Kronik Berdasarkan Hasil <i>Direct Coomb's Test</i>	33
5.4	Distribusi Hitung Retikulosit Pada Pasien Leukemia Granulositik Kronik Berdasarkan Hasil <i>Direct Coomb's Test</i>	34
5.5	Distribusi Jenis Terapi Pada Pasien Leukemia Granulositik Kronik Berdasarkan Hasil <i>Direct Coomb's Test</i>	35
5.6	Keterbatasan Penelitian	37
BAB VI PENUTUP		38
6.1	Kesimpulan	38
6.2	Saran	38
DAFTAR PUSTAKA		39
LAMPIRAN.....		46

DAFTAR TABEL

Tabel 4. 1 Distribusi Pasien Leukemia Granulositik Kronik di RSUP Dr. M. Djamil Padang.....	29
Tabel 4. 2 Distribusi Pasien Leukemia Granulositik Berdasarkan Hasil <i>Direct Coomb's Test</i>	29
Tabel 4. 3 Distribusi Derajat Anemia Pada Pasien Leukemia Granulositik Kronik di RSUP Dr. M. Djamil Padang Berdasarkan Hasil <i>Direct Coomb's Test</i>	30
Tabel 4. 4 Distribusi Hitung Retikulosit Pada Pasien Leukemia Granulositik Kronik di RSUP Dr. M. Djamil Padang Berdasarkan Hasil <i>Direct Coomb's Test</i>	30
Tabel 4. 5 Distribusi Jenis Terapi Pada Pasien Leukemia Granulositik Kronik Kronik di RSUP Dr. M. Djamil Padang Berdasarkan Hasil <i>Direct Coomb's Test</i>	30



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1 Translokasi Kromosom 9 dan 22.....	7
Gambar 2. 2 Lokasi Patahan Gen BCR dan ABL.....	7
Gambar 2. 3 Hasil Pemeriksaan Sumsum Tulang.....	11
Gambar 2. 4 Efek penghambatan perkembangan DC dan kapasitas stimulasi .	18
Gambar 2. 5 Kompartemen hematopoietik normal yang dipengaruhi oleh pengobatan imatinib	19
Gambar 2. 6 Prinsip Pemeriksaan <i>Direct Coomb's Test</i>	20
Gambar 2. 7 Interpretasi Hasil Pemeriksaan DCT.....	21
Gambar 2. 8 Kerangka Teori.....	22



DAFTAR SINGKATAN

AHG	: Anti-Human Globulin
AIHA.	: <i>Auto immune hemolytic anemia</i>
BCR-ABL	: <i>breakpoint cluster region-abelson</i>
CML	: <i>Chronic Myeloid Leukemia</i>
ELN	: <i>European Lekemia Net</i>
DCT	: <i>Direct Coomb's Test</i>
FDA	: <i>Food and drug administration</i>
HDN	: <i>Hemolytic disease of new born</i>
HSCT	: <i>Haematopoietic stem cell transplantation</i>
ICT	: <i>Indirect Coomb's Test</i>
I-FISH	: <i>Interphase fluorescen in situ hybridisation</i>
IFN	: Interferon α
IgG	: Immunoglobulin G
LDH	: Laktat dehidrogenase
LGK	: Leukemia Granulositik Kronik
M-BCR	: <i>Major breakpoint cluster region</i>
m-BCR	: <i>Minor breakpoint cluster region</i>
MHC	: <i>Major histocompatibility complex</i>
Ph	: Philadelphia
RSCM	: Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo
RT-PC	: <i>Reverse transcriptase polymerase chain reaction</i>
TKI	: <i>Tyrosine kinase inhibitor</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>
μ -BCR	: <i>Micro breakpoint cluster region</i>



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Kajian Etik Penelitian.....	46
Lampiran 2. Izin Penelitian	47
Lampiran 3. Turnitin	48



BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

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 RSUD. 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

Insiden autoimun pada LGK diduga karena adanya efek samping dari pengobatan jangka panjang seperti imatinib dan interferon α , tetapi saat ini interferon α sudah tidak digunakan.¹⁰ 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).¹¹

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.¹² Autoimun tersebut dapat dideteksi dengan melakukan pemeriksaan *coomb's test*.¹³ *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.¹³

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.¹² 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.¹⁴

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 Hamamyyh 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.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang diatas, didapatkan rumusan masalah sebagai berikut “Bagaimana Karakteristik Pasien Leukemia Granulositik Kronik Berdasarkan Hasil *Direct Coomb's Test* di RSUP. DR. M. Djamil Padang?”

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum penelitian ini adalah mengetahui karakteristik pasien LGK berdasarkan hasil *direct coomb's test* di RSUP. DR. M. Djamil Padang.

1.3.2 Tujuan Khusus

Tujuan khusus dari penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Mengetahui distribusi frekuensi hasil *direct coomb's test* pasien LGK di RSUP. DR. M. Djamil Padang.
2. Mengetahui distribusi frekuensi derajat anemia pada pasien LGK berdasarkan hasil *direct coomb's test* di RSUP. DR. M. Djamil Padang.
3. Mengetahui distribusi frekuensi hitung retikulosit pasien LGK berdasarkan hasil *direct coomb's test* di RSUP. DR. M. Djamil Padang.
4. Mengetahui distribusi jenis terapi pasien LGK berdasarkan *direct coomb's test* di RSUP Dr. M. Djamil Padang.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat terhadap Peneliti

Bagi peneliti, diharapkan penelitian ini dapat menjadi media perluasan wawasan, kemampuan, dan pengalaman mengenai karakteristik pasien LGK yang

berdasarkan hasil *direct coomb's test* di RSUP. DR. M. Djamil Padang. Selain itu, hasil penelitian ini diharapkan mampu menjadi rujukan bagi peneliti lain untuk mampu mengembangkan ilmu pengetahuan tentang pasien LGK berdasarkan hasil *direct coomb's test*.

1.4.2 Manfaat terhadap Ilmu Pengetahuan

Diharapkan hasil penelitian ini dapat bermanfaat dan memberikan perkembangan pengetahuan terhadap karakteristik atau gambaran pasien LGK yang berdasarkan hasil *direct coomb's test*.

1.4.3 Manfaat terhadap Masyarakat

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah informasi mengenai LGK dan autoimunitas yang dapat terjadi pada LGK.



BAB II

TINJUAN PUSTAKA

2.1 Leukemia Granulositik Kronik

2.1.1 Definisi

Leukemia Granulositik Kronik (LGK) merupakan penyakit mieloproliferatif yang ditandai dengan adanya proliferasi seri granulosit tanpa ada gangguan diferensiasi yang dalam pemeriksaan apusan darah ditemukan tingkatan diferensiasi sel granulosit dari promielosit hingga granulosit.⁵ Terjadi perubahan sel pada penyakit ini sehingga menjadi gen yang abnormal disebut dengan gen BCR-ABL. Gen tersebut terbentuk akibat terjadinya translokasi resiprokal antara kromosom 9 dan 22 dan kelainan kromosom ini selalu sama pada pasien LGK yang dikenal sebagai kromosom Philadelphia.^{5,9}

2.1.2 Epidemiologi

Secara global terjadi peningkatan pravelensi kejadian LGK dari 31.752 ke 34.179 pada tahun 1990-2017, dimana tingkat kasus baru pada LGK adalah 1,9 per 100.000 populasi per tahun.^{15,16} Pada tahun 2019, diperkirakan 62.895 kasus penderita LGK di Amerika Serikat, dan saat ini tahun 2022 diperkirakan 8.860 kasus baru secara global.¹⁶ Kasus LGK di Indonesia sendiri terdapat 2.374 kasus pada tahun 2018.¹⁷ Pravelensi LGK ini akan terus meningkat karena perpanjangan kelangsungan hidup yang dicapai dengan adanya terapi target.¹⁸

LGK dapat menyerang semua usia dimulai dari usia anak-anak hingga orang tua dengan usia rata-rata saat terdiagnosis adalah 45-55 tahun, berdasarkan jenis kelamin pada kasus LGK laki-laki cenderung lebih banyak ditemukan daripada perempuan dengan rasio 2:1. Namun, dapat ditemukan pada usia yang lebih muda tetapi cenderung lebih progresif.⁵ Perbedaan etnis juga berperan dalam kejadian LGK, insiden LGK menunjukkan relatif lebih rendah pada orang Asia dibandingkan dengan orang Kaukasia.¹⁹

2.1.3 Etiologi dan Faktor Risiko

Saat ini etiologi LGK masih belum diketahui.¹⁹ Namun, penyakit ini diperkirakan terjadi karena adanya kelainan kromosom, onkogen fusi BCL-ABR.²⁰

Walaupun demikian, terdapat beberapa faktor risiko yang dapat meningkatkan risiko terkena LGK:

1. Radiasi

Radiasi pengion adalah salah satu faktor resiko yang telah ditetapkan dan dikaitkan dengan kejadian LGK pada korban bom atom.¹⁹ Di Jepang terjadi peningkatan kasus LGK setelah terjadinya serangan bom atom di Nagasaki dan Hiroshima pada tahun 1945.⁵

2. Usia

Insiden LGK meningkat seiring bertambahnya usia. Penyakit ini jarang ditemukan pada anak-anak dan remaja.²¹

3. Jenis Kelamin

Laki-laki menunjukkan adanya peningkatan kejadian LGK daripada perempuan dengan rasio 1,3-1,5:1.²²

4. Imunitas

Pasien dengan HIV/AIDS mempunyai risiko 3 kali lebih besar menidap leukemia dibanding orang sehat. Pasien dengan riwayat penggunaan obat immunosuppresan setelah menjalani transplatasi organ mempunyai risiko 2 kali lebih besar mengidap LGK dibanding orang normal.²¹

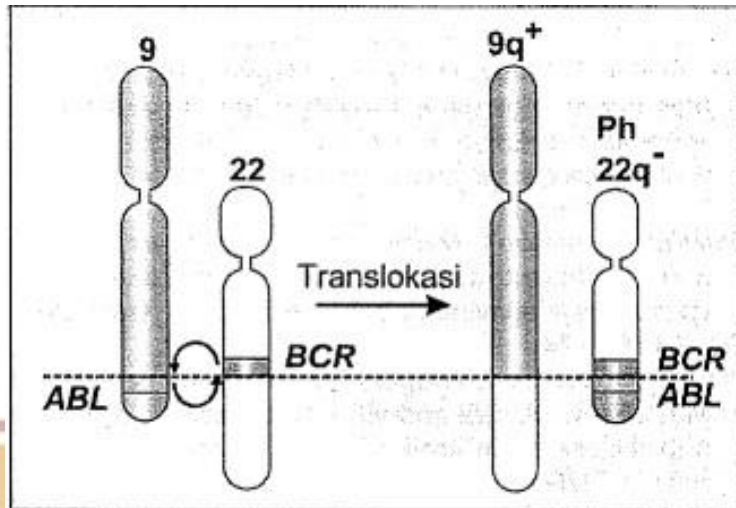
5. Indeks Massa Tubuh

Pasien dengan indeks massa tubuh yang tinggi menjadi salah satu faktor risiko yang mungkin terjadi pada LGK.¹⁹

Adapun faktor genetik, lingkungan, merokok, diet, dan infeksi tambahan tidak mempunyai pengaruh terhadap kejadian LGK.^{9,20}

2.1.4 Patogenesis dan Patofisiologi

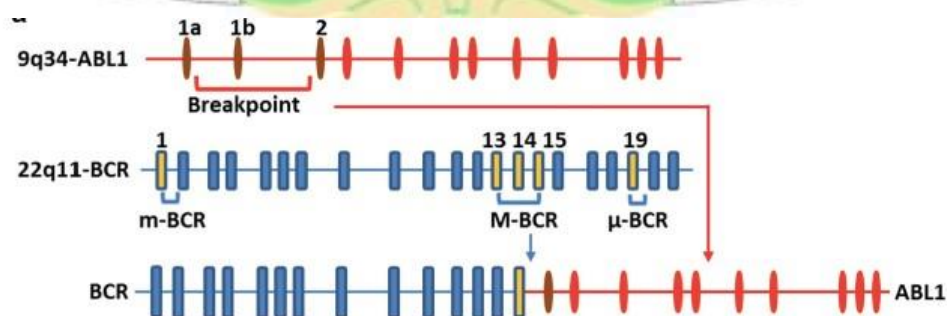
Penemuan kromosom philadelphia (Ph) pada pasien LGK menandai bahwa adanya keterkaitan antara kromosom tersebut dengan penyakit LGK, kromosom philadelphia terbentuk karena hasil dari translokasi resiprokal lengan panjang dari kromosom 9 dan kromosom 22 yang ditulis $t(9;22)(q34;q11)$ (gambar 2.1).^{22,23} Kromosom Ph tersebut menghasilkan gen BCR-ABL yang bersifat onkogen.^{5,24}



Gambar 2. 1 Translokasi Kromosom 9 dan 22

Gen BCR-ABL terbentuk dari adanya translokasi gen proto-onkogen tirosin-protein kinase (ABL) yang terletak pada kromosom 9 ke gen breakpoint cluster region (BCR) yang terletak pada kromosom 22 sehingga menghasilkan fusi gen BCR-ABL, gen fusi yang menyimpang ini akan menyebabkan tersintesisnya tiga gen hibrid yakni p210, p190, p230 dan mengkodekan BCR-ABL protein onkogen dengan cara meningkatkan aktivitas tirosin kinase secara terus menerus.²⁵

Gen BCR dan ABL memiliki panjang protein yang berbeda, BCR memiliki 23 ekson yang dilambangkan dengan 'e', sedangkan ABL memiliki 11 ekson yang dilambangkan dengan 'a'. Terjadi penyambungan alternatif ekson pertama pada gel ABL yang menghasilkan dua produk gen yakni 1a dan 1b.²⁶ Terdapat 3 patahan utama pada gen BCR : *major breakpoints cluster region* (M-BCR), *minor breakpoints cluster region* (m-BCR), dan *micro breakpoints cluster region* (μ -BCR), sedangkan pada gen ABL terjadi patahan antara ekson 1a atau 1b.^{25,26}



Gambar 2. 2 Lokasi Patahan Gen BCR dan ABL

Gen fusi BCR-ABL akan mengkode transkrip b2a2 atau b3a2 untuk protein p210, kode transkrip e1a2 akan mengkode protein p190, sedangkan gen fusi lain yang kurang umum adalah b3a3 atau b2a3 (p203) dan e19a2 (p230).²⁷ Patahan pada M-BCR dengan ABL akan menghasilkan transkrip fusi yaitu e13a2 dan e14a2 yang akan menjadi protein 210 kDa, jika patahan terjadi pada m-BCR dan ABL maka akan menghasilkan transkrip fusi yang lebih kecil yaitu e1a2 yang akan mengkode protein 190 kDa. Jika patahan terjadi di μ -BCR dengan ABL akan menghasilkan e19a2 yang nantinya akan mengkode protein 230 kDa.²⁶

2.1.5 Manifestasi Klinis

Secara umum terdapat 3 fase perkembangan penyakit LGK:

1. fase kronis
2. fase akselerasi
3. fase blast²⁸

Sebagian besar pasien LGK tidak bergejala pada saat didiagnosis dan saat didiagnosis sudah berada pada fase kronis. Penyakit LGK sering ditemukan secara tidak sengaja setelah melakukan pemeriksaan laboratorium rutin yang dilakukan tanpa sengaja, hal ini menunjukkan bahwa pasien LGK pada fase kronis memiliki sistem imun tubuh yang baik sehingga gejala ditemukan terkadang muncul setelah terdiagnosis, biasanya gejala muncul karena adanya perluasan sel LGK.²⁸ Keluhan yang sering terjadi adalah mudah lelah, anoreksia, nyeri perut dengan rasa yang tidak nyaman pada kuadran kiri atas, cepat kenyang yang terjadi karena adanya perbesaran limpa dengan atau tanpa perihepatitis atau infark limpa, dan keringat yang berlebihan.²⁹

Gambaran yang kurang umum juga muncul seperti disfungsi granulosit atau trombosit, infeksi, dan trombotik atau perdarahan. Terkadang pasien datang dengan gejala leukostatik seperti dispnea, mengantuk, kehilangan koordinasi, dan sulit berkonsentrasi yang terjadi karena leukositosis parah atau trombotik seperti infark miokard, trombotik vena, dan serebral vaskularisasi.^{30,31} Dapat terjadi artritis gout karena adanya peningkatan asam urat. Priapismus yang biasa terjadi pada laki-laki adalah gangguan ereksi yang terjadi selama beberapa jam tanpa adanya rangsangan fisik dan psikologis, hal ini terjadi karena hiperleukositosis dan hiperviskositas yang menyebabkan trombus dan obstruksi pada vena sekitar penis.³² Perdarahan retina

dan ulserasi gastrointestinal bagian atas dapat terjadi karena peningkatan kadar histamin dan basofilia.³⁰

Perkembangan LGK dapat dikaitkan dengan adanya perburukan dari gejala seperti demam yang tidak ada penyebab, penurunan berat badan yang signifikan, nyeri tulang, nyeri sendi, perdarahan, trombosis, dan infeksi. Gejala tersebut dapat bertransformasi menjadi fase blas dengan cepat.³¹ Setelah rata-rata 3 sampai 5 tahun pasien LGK pada fase kronik tidak diobati pasti akan berkembang menjadi fase blast yang akut dan agresif yang sangat refrakter terhadap kemoterapi. Transisi fase kronik ke fase akselerasi biasanya bersifat subklinis, perlu pemantauan laboratorium untuk dapat melihat kemajuan penyakit.²⁸ Sebagian besar pasien LGK fase kronik berevolusi menjadi fase akselerasi terlebih dahulu sebelum menjadi fase blast, hanya 20% pasien fase kronik yang berubah menjadi fase blas tanpa ada sinyal pada fase akselerasi.³³

LGK fase akselerasi ditandai dengan setidaknya terdapat 1 tanda dari tanda-tanda berikut : 15% sel blas atau lebih, 30% sel blas atau lebih ditambah sel promielosit, 20% atau lebih sel trombosit. Jika terdapat peningkatan sel blast secara signifikan maka hal ini menandakan adanya transformasi menuju fase blast.²⁸ Pasien LGK pada fase akselerasi akan tetap berada disana selama 4 sampai 6 bulan sebelum berkembang menjadi fase blast, gejala yang ditimbulkan pada fase akselerasi mungkin berbahaya seperti anemia yang memburuk, splenomegali hingga terjadi infiltrasi ke organ lain.^{28,30}

Risiko transformasi ke fase blast diperkirakan 3%-4% per tahun. Gejala yang muncul pada fase blast berkaitan dengan peningkatan tumor, ketidakmampuan untuk mengontrol *white blood cell* dengan dosis obat yang belum maksimal. Gejala yang timbul seperti gejala konstitusional yang memburuk ditandai dengan gejala nasional (demam, keringat malam, anoreksia, penurunan berat badan), perdarahan, peningkatan risiko infeksi, infark limpa akibat splenomegali yang masif, dan nyeri tulang.^{28,30}

Pasien usia dibawah 20 tahun dapat menunjukkan gejala hiperleukositosis. Selain itu, pada saat didiagnosis terjadi peningkatan jumlah sel darah putih dua kali lipat daripada pasien dewasa.²⁹ Fraksi blas darah, promielosit, dan mielosit juga

terjadi peningkatan secara signifikan. Manifestasi klinis dari hiperleukositosis jauh lebih sering pada anak-anak daripada dewasa.²³

2.1.6 Diagnosis

Sebagian besar pasien datang dengan tanpa gejala dan terdiagnosis secara tidak sengaja, maka diagnosis LGK dapat ditegakkan dengan berbagai pemeriksaan.³⁴ Dimulai dengan anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang. Saat anamnesis harus digali terkait dengan gejala-gejala yang ditemukan agar dapat memudahkan dalam mendiagnosis, setelah melakukan anamnesis dilanjutkan dengan pemeriksaan fisik. Pemeriksaan fisik dapat ditemukan splenomegali minimal hingga sedang, hal ini sering didapatkan. Selain itu, hepatomegali juga dapat ditemukan. Jika terdapat limfadenopati dan sarkoma myeloid pada saat pemeriksaan fisik, hal tersebut merupakan akhir dari perjalanan penyakit dan mempunyai prognosis yang buruk.³¹ Pemeriksaan penunjang yang dapat dilakukan adalah:

1. Pemeriksaan darah

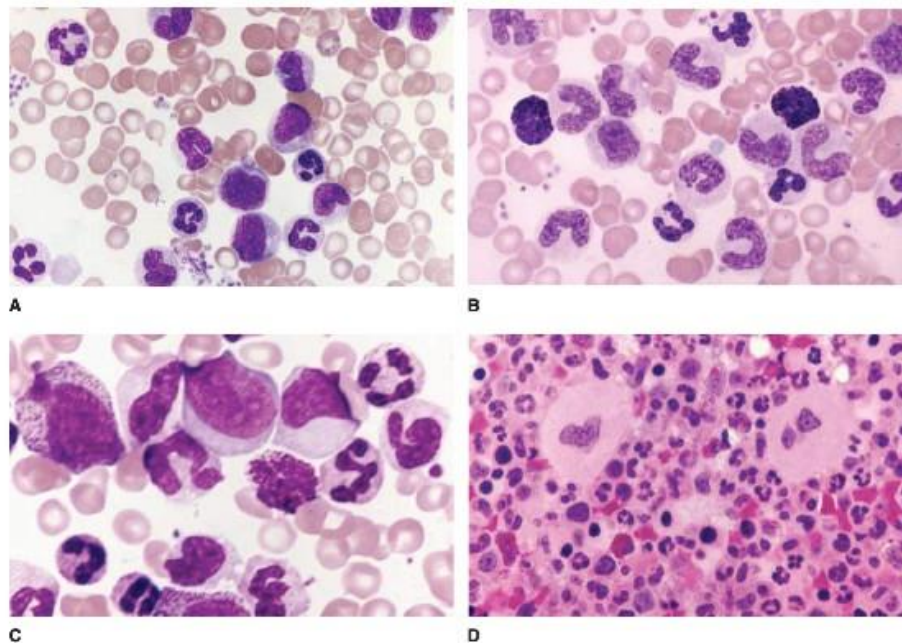
Pemeriksaan darah ditemukan leukositosis berat yang tidak dapat dijelaskan, 20.000-50.000 pada permulaan kemudian terjadi peningkatan yang signifikan hingga 100.000/mm³.^{35,36} Hitung eritrosit ditemukan sedikit penurunan dengan peningkatan variasi dari ukuran kecil hingga besar dan terdapat beberapa yang ditemukan cacat.²⁹ pemeriksaan apusan darah tepi ditemukan spektrum lengkap dari seri granulosit mulai dari mieloblast sampai neutrofil, dan terjadi peningkatan eosinofil yang mungkin menonjol.^{34,35} Komponen yang paling menonjol selain eosinofil adalah netrofil dan mielosit.³⁵

Hal yang dapat ditemukan pada saat terjadi transformasi menuju sel blast adalah peningkatan basofil atau histamin, atau meningkat keduanya tetapi tidak diketahui penyebabnya.³⁶ Anemia juga dapat ditemukan pada LGK dan saat ditemukan mula-mula ringan hingga menjadi progresif pada fase lanjut dan bersifat normokrom monisiter. Trombosit dapat meningkat, normal, atau menurun. Peningkatan trombosit lebih sering ditemukan pada fase kronik dan disertai dengan leukositosis. Fosfatase alkali neutrofil (*neutrophil alkaline phosphatase* [NAP]) selalu rendah.^{35,36}

2. Pemeriksaan apus sumsum tulang

Pemeriksaan aspirasi sumsum tulang ditemukan sedikit lemak, jaringan hematopoietik menempati 75-90% dari sumsum tulang, selularitas yang meningkat (hiperselularitas) akibat terjadinya proliferasi dari sel-sel leukemia sehingga rasio mieloid dan eritroid meningkat, dan terdapat mikromegakariosit pada sediaan apus sumsum tulang.^{5,29,37} Terjadi pematangan yang tidak merata pada LGK karena ketelambatan dalam pematangan sel dalam kompartemen mieloid sehingga menghasilkan peningkatan massa mieloid. Semua pematangan mieloid didominasi dengan myelosit. Saat fase kronik jumlah myelosit dan promyelosit mengisi kurang dari 10% dari seluleritas sumsum tulang.²⁸

Proporsi sel blas bervariasi, menurut rekomendasi *European Leukemia Net* (ELN) pada fase kronik terdapat kurang dari 15% sel blast dalam pemeriksaan sumsum tulang. Komposisi pada pemeriksaan sumsum tulang dapat mengalami perubahan yang cepat selama mendapat terapi, ini terdiri dari pengurangan selularitas, granulositik, normalisasi megakaryopoiesis, regresi fibrosis, limfositosis, dan pembentukan yang normal dari eritropoiesis.³⁴ Terjadi penurunan pada eritropoiesis sedangkan jumlah megakariosit normal atau meningkat. Terdapat kejadian langka bila ditemukan mastositosis, hal ini terjadi sebagai kelainan genetik tambahan atau dengan klon ganda pada sumsum tulang.



Gambar 2. 3 Hasil Pemeriksaan Sumsum Tulang

Pemeriksaan pada sumsum tulang ditemuakn makrofag yang meniru sel gaucher, temuan ini adalah hasil ketidakmampuan aktivitas normal dari sel glukoserebrosidase untuk meningkatkan loding glukoserebrosid yang berhubungan dengan pergantian sel. Makrofag dan lipid juga dapat membesar ketika dioksidasi dan dipolimerasi sehingga menghasilkan pigmen ceroid. Pigmen ini akan memberi lapisan granular dan kebiruan pada sel setelah dilakukan pewarnaan, sel-sel tersebut disebut dengan histosit biru laut. Kolagen tipe III (fibrosis retikulin) ditemukan meningkat pada saat didiagnosis dan berhubungan dengan proporsi megakariosit di sumsum tulang. Peningkatan fibrosis ini juga berhungan dengan pembesaran pada limpa, anemia yang memburuk, peningkatan proporsi sumsum tulang, dan sel blast darah.²⁹

3. Pemeriksaan sitogenik dan pemeriksaan genetik molecular

Penilaian sitogenik diperlukan karena dapat mendekteksi kromosom tambahan. Pemeriksaan sitogenik dan *reverse transcriptase polimetase* (RT-PCR) akan menunjukkan transkrip BCR-ABL. Pemeriksaan RT-PCR kualitatif dilakukan pada RNA yang diekstraksi dari BM atau sel darah merah yang dikumpulkan, hal ini dapat mengidentifikasi jenis transkrip baik e14e2 atau e13a2 tipikal (juga dikenal b3a2 dan b2a2). Penentuan jenis transkrip sangat penting untuk pemantauan selanjutnya, khususnya untuk penilaian yang akurat dari respon molekuler.^{34,38} Sitogenik harus dilakukan dengan pita kromosom (CBA) dari metafase sel sumsum. Jika sel sumsum tidak dapat diperoleh, CBA dapat diganti dengan *interfase flurosensi in situ hibridasi* (I-FISH) dari sel darah dengan menggunakan probe fusi ganda untuk mendeteksi BCR-ABL(+).³⁸

Salah satu kriteria untuk mendiagnosis LGK adalah dengan ditemukannya kromosom Ph, kromosom tersebut dapat ditemukan pada semua sel darah (eritroblas, granulosit, monosit, megakariosit, progenitor sel T dan sel B), tetapi tidak terdapat pada mayoritas limfosit B darah.²⁹ Beberapa pasien memiliki translokasi kompleks yang melibatkan tiga, empat, atau lima kromosom (biasanya termasuk kromosom 9 dan 22). Akibatnya, perubahan molekuler ini akan menghasilkan t yang khas (9;22). Semua pasien yang memiliki translokasi molekuler tersebut harus dibuktikan dengan pemeriksaan sitogenik dan FISH untuk didiagnosis LGK.³¹

Diagnosis tersulit ditemukan pada pasien yang memiliki splenomegali dan leukositosis tetapi tidak memiliki kromosom Ph. Dalam beberapa kasus ditemukan gen hibrid BCR-ABL namun pemeriksaan sitogenik normal atau atipikal. Pasien dengan kromosom Ph(-) dan BCR-ABL(-) dianggap memiliki Ph(-)LGK atau leukemia myelomonositik kronik.³⁶

2.1.7 Tatalaksana

Terapi pada LGK bertujuan untuk mencapai remisi lengkap, mulai dari remisi hematologi, sitogenik, maupun biomolekuler. Untuk mencapai remisi hematologi digunakan obat-obatan yang bersifat mielosupresif. Setelah tercapai, akan dilanjutkan dengan terapi interferon kemudian cangkok sumsum tulang.⁵

Terapi LGK diberikan bergantung pada dari fase penyakit :

1. Fase kronik

Pilihan obat yang dapat diberikan:

a. Busulfan

Busulfan diberikan dengan dosis 0,1-0,2 mg/kgBB/hari. Dosis diturunkan setengah jika leukosit turun setengahnya, maka pemeriksaan leukosit harus dipantau setiap minggu. Obat dihentikan jika leukosit 20.000/mm³, dan diberikan kembali jika terjadi peningkatan leukosit menjadi 50.000/mm³. Namun, pengobatan ini seharusnya sudah tidak digunakan.^{35,38}

b. Tyrosine kinase inhibitors (TKI)

TKI adalah perawatan dasar untuk pasien yang baru didiagnosis LGK pada semua fase penyakit.³⁹ TKI generasi pertama yakni imatinib, saat ini imatinib digunakan dan masih menjadi standar emas pengobatan lini pertama diseluruh dunia, dosis yang diberikan 400 mg.^{38,40} TKI generasi kedua yakni nilotinib dan dasatinib, dan TKI generasi ketiga adalah ponatinib. Ketiga generasi tersebut memiliki perbedaan dalam aktivitas melawan mutan BCR-ABL, aktivitas melawan kinase selain BCR/ABL, farmakokinetik dan efek samping yang diberikan.³⁹ Selain imatinib yang diberikan sebagai lini pertama, nilotinib dapat diberikan dengan dosis 2x300 mg, atau dasatinib dengan dosis 200 mg.

Apabila pengobatan dengan imatinib gagal dapat diganti dengan nilotinib dan dasatinib, dengan mempertimbangkan keberadaan dan jenis mutasi BCR-ABL KD. Jika telah diganti dengan nilotinib dan gagal, maka dapat diganti dengan dasatinib

dengan mempertimbangkan hal serupa dengan imatinib. Lini kedua dapat digunakan pada beberapa kondisi seperti, terjadi intoleransi pada lini pertama dan dapat dialihkan ke TKI yang lain dengan mempertimbangkan efek samping dan komorbiditas dari TKI lini pertama. TKI yang digunakan adalah obat pada lini pertama ditambah dengan ponatinib.

Kondisi selanjutnya, gagal dengan nilotinib atau dasatinib dapat diberikan nilotinib dan dasatinib kembali namun ditambah dengan bosutinib dan ponatinib. Lini ketiga dapat diberikan apabila terjadi intoleransi atau gagal pengobatan pada lini kedua, dapat diberikan salah satu dari jenis TKI yang tersisa.^{34,38}

c. Hidroksiurea

Hydroxiurea merupakan terapi terpilih untuk induksi remisi hematologi pada LGK dan dapat digunakan bersamaan atau sebelum menggunakan TKI, obat ini digunakan saat terjadi peningkatan jumlah leukosit yang signifikan.^{5,29} Hydroxiurea diberi dengan dosis 1-6 g/hari secara oral tergantung dengan tingginya kadar sel leukosit didalam darah. Dosis ini harus diturunkan menjadi 1-2 g/hari apabila terjadi penurunan jumlah leukosit hingga $20 \times 10^9/L$. Jika leukosit sudah mencapai $5 \times 10^9/L$ penggunaan hydroxiurea harus dihentikan. Apabila hydroxiurea sedang digunakan dengan TKI, dosis harus diturunkan dan dihentikan ketika terlihat respon pendarahan terhadap TKI.²⁹ Namun, hydroxiurea tidak lagi direkomendasikan, kecuali untuk pengobatan yang singkat atau paliatif trapeutik.¹⁸

d. Interferon α

Interferon α (IFN) adalah standar terapi pada LGK sebelum ditemukan TKI dan terus menjadi pilihan bagi pasien yang tidak toleran terhadap semua jenis TKI. Pemberian terapi IFN ini terbukti dapat memperbaiki kualitas hidup yang baik bagi sebagian pasien, terjadi peningkatan dua kali lipat dari kelangsungan hidup dan kualitas hidup pada pasien LGK saat diberikan IFN.^{22,39} Pilihan obat ini merupakan salah satu pengobatan teraman untuk pasien LGK dalam kondisi hamil.³⁹ Sebuah uji coba secara acak membandingkan imatinib lini pertama dengan interferon alfa plus sitarabin menghasilkan peningkatan respons sitogenetik lebih dengan imatinib.⁴¹

Sebuah data menunjukkan penggabungan IFN dan TKI dapat meningkatkan kedalaman respon molekuler.³⁹ IFN memiliki berbagai aktivitas biologis, termasuk

antivirus, antiprolifetarif, imunomodulator, antiangiogenik, dan sifat pengatur onkogen. Pemberian IFN ini harus selalu dievaluasi. Kombinasi pemberian IFN dan kemoterapi dapat memperpanjang hidup pada pasien LGK, karena dapat menyebabkan penekanan yang tahan lama pada klon Ph(+).²³

2. Fase akselerasi

Dapat diberikan TKI generasi kedua atau ketiga, dan pemberian TKI generasi pertama pada saat tertentu.⁴⁰

3. Fase blas

Pengobatan pada fase blas menggunakan imatinib tidak efektif dan membawa prognosis buruk walaupun diobati dengan dasatinib dan nilotinib. Pasien yang diobati dengan imatinib didapatkan hanya 21% yang mencapai remisi hematologi, dan rata-rata mempunyai kelangsungan hidup 6,6 bulan. Pasien yang mencapai remisi hematologi atau penyakitnya kembali ke fase kronik perlu dipertimbangkan untuk melakukan alogenik HSCT. Pemberian terapi lain dengan kemoterapi induksi disesuaikan dengan fenotipe sel blas yang diikuti dengan pemberian TKI dengan atau tanpa kemoterapi tambahan dan HSCT.³¹

2.1.8 Prognosis

Sebelum imatinib ditemukan, sebagian kasus LGK berkembang ke fase blas, dan kematian terjadi di bawah 5 tahun. Setelah TKI ditemukan dan digunakan menjadi pengobatan lini pertama. Kelangsungan hidup 5 tahun pasien LGK meningkat dari 33% menjadi 90% , kelangsungan hidup 10 tahun meningkat dari 11% menjadi 84% , dan respon sitogenik meningkat dari 70% hingga 90%.⁴²

2.2 Autoimunitas Pada LGK

2.3.1 Epidemiologi

Sebuah kasus di Brazil ditemukan seorang pasien dengan riwayat LGK yang diterapi dengan imatinib selama 10 bulan. Namun, setelah itu pasien datang dengan anemia dan penurunan hemoglobin yang progresif, setelah melakukan banyak pemeriksaan didapatkan hasil pemeriksaan *direct coomb's test* yang positif, diduga kejadian tersebut berhubungan dengan pemakaian imatinib pada pasien.¹¹ Selain penggunaan imatinib, terapi dengan interferon diduga mempunyai pengaruh terhadap kejadian autoimun pada LGK.

Berdasarkan penelitian yang dilakukan di Spanyol tentang peningkatan kejadian autoimun pada LGK dengan interferon. Penelitian tersebut dilakukan pada 46 pasien LGK yang diterapi menggunakan interferon, hasil penelitian tersebut terdapat 13 dari 46 pasien LGK mengalami autoimun.¹⁰ Di Indonesia saat ini belum terdapat data epidemiologi terkait kejadian Autoimun pada LGK.

2.3.2 Mekanisme Autoimun

Terdapat 2 kategori pasien LGK yang mengalami kondisi autoimun yaitu, kelompok transplantasi dan kelompok non transplantasi. Kelompok transplantasi saat ini paling banyak ditemukan diduga karena berhubungan dengan rekonstitusi kekebalan sel donor, infeksi virus yang terjadi bersamaan, atau kekambuhan. Faktor resiko tertinggi yang terjadi pasca transplantasi adalah menerima transplan dari donor yang yang tidak memiliki hubungan saudara sehingga terjadi sistem kekebalan tubuh donor yang bereaksi terhadap antigen yang tidak cocok dari penerima. Waktu rata-rata timbulnya autoimun seperti *auto immune hemolytic anemia* (AIHA) adalah 5 sampai 12 bulan setelah transplantasi. Hemolisis yang terjadi dipicu oleh IgG atau IgM yang dikaitkan dengan proses peralihan produksi IgM ke IgG selama pemulihan kekebalan setelah transplantasi.^{43,44}

Sedangkan, kelompok non transplantasi diduga karena obat yang digunakan secara khusus untuk LGK, penggunaan interferon lebih sering dilaporkan dibandingkan busulfan dan imatinib.⁴³ Namun, mekanisme yang terjadi masih belum jelas diketahui.⁴³

Mekanisme autoimun terjadi pada LGK yang diterapi dengan interferon hanya sebagian yang diketahui. Penggunaan interferon akan menimbulkan adanya efek pleiotropik pada sistem kekebalan tubuh, terjadi peningkatan produksi autoantibodi, peningkatan sel B dan sel T sitotoksik, penghambatan dari supresor sel T, dan induksi ekspresi molekul MHC kelas 1. Namun, saat ini pengobatan dengan interferon sudah tidak digunakan.¹⁰

Kasus autoimun yang diduga karena penggunaan imatinib terjadi karena efek dari imatinib pada sel punca hematopoietik atau adanya interaksi dengan penyerapan, dan metabolisme zat besi.⁴³ Sebuah kasus pertama kali dilaporkan pada

tahun 2003, seorang pria 45 tahun didiagnosis LGK dan diberi terapi imatinib, setelah 10 bulan diterapi pasien mengalami anemia berat, peningkatan retikulosit, dan peningkatan LDH. Setelah dilakukan berbagai pemeriksaan termasuk pemeriksaan *direct coomb's test* didapatkan hasil positif pada pasien tersebut. Hal ini diduga imatinib menginduksi hemolisis dengan cara berikatan kuat dengan protein membran dan merangsang antibodi yang bergantung pada hapten.¹¹

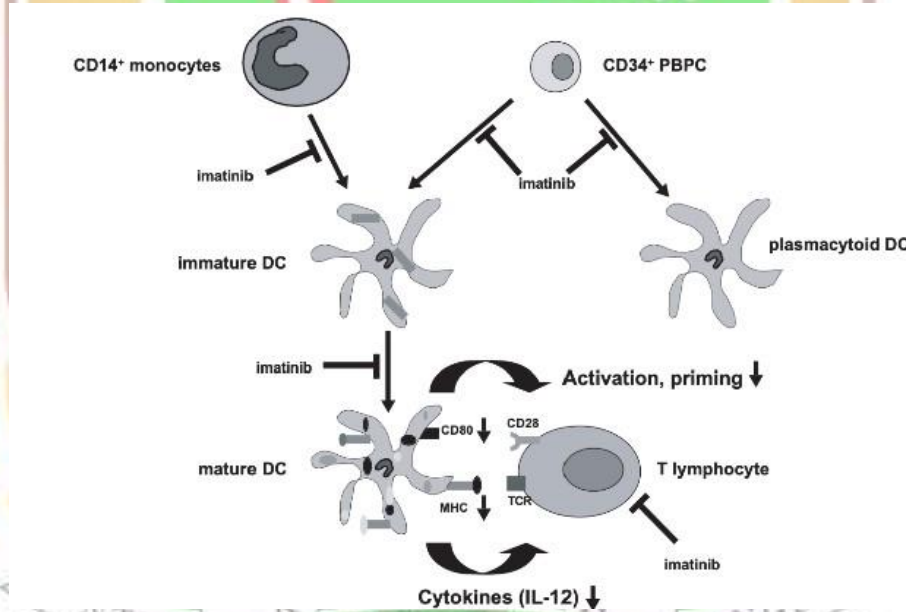
Sebuah penelitian melakukan uji in vitro obat untuk mengevaluasi serum pasien yang menggunakan imatinib pada saat hemolisis terbukti dan bereaksi dengan sel darah merah yang diobati dengan imatinib tetapi tidak pada sel darah merah yang tidak diobati dengan imatinib. Pada sel darah merah yang tidak diobati dengan imatinib serumnya gagal bereaksi dengan sel darah merah yang normal tanpa diobati dengan imatinib.¹¹

Sebuah kasus juga ditemukan di Qatar, seorang pasien yang didiagnosis LGK dan diterapi menggunakan imatinib selama 1 tahun tetapi gagal pengobatan karena tidak mencapai target respon molekuler. Setelah gagal dengan imatinib, pasien tersebut diterapi dengan nilotinib dan menunjukkan hasil yang baik sehingga setelah diterapi selama 6 tahun dilakukan pengobatan remisi. Namun, setelah 6 tahun pasien tersebut kembali dengan riwayat nyeri perut kuadran kiri atas selama 2 minggu disertai anoreksia dan mudah lelah. Pemeriksaan fisik didapatkan tanda-tanda anemia dan splenomegali tanpa ditemukan perdarahan, hasil laboratorium didapatkan penurunan hemoglobin dengan neutrofilia, eosinophilia, dan basofilia. Pemeriksaan serologi virus juga dilakukan tetapi didapatkan hasil negatif, pasien tersebut dilakukan pemeriksaan *direct coomb's test* ditemukan hasil positif. Setelah dilakukan beberapa pemeriksaan, pasien tersebut didiagnosis relaps LGK dengan *auto immune hemolytic anemia* (AIHA).⁴⁵

Penggunaan imatinib mempunyai efek terhadap sel dendritik. Sel dendritik (DC) adalah sel penyaji antigen (APC) yang berfungsi 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 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. Setelah terjadi perubahan fenotip, sel-sel tersebut tidak dapat merespon stimulus pematangan. Selain itu, sel tersebut tidak dapat memperoleh respon sel T primer serta sel T terhadap antigen pematik.⁴⁶

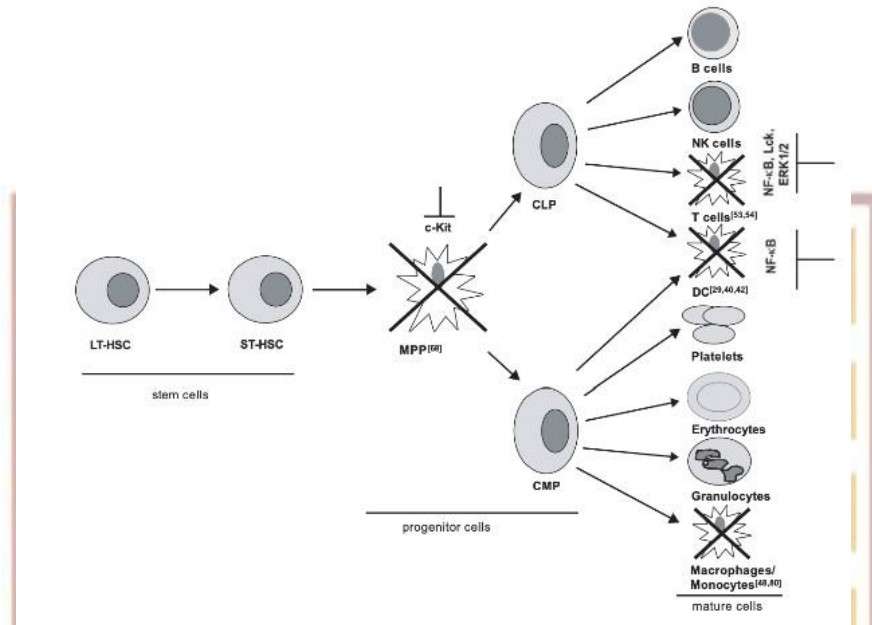
Sebuah penelitian menganalisis efek imatinib pada hewan dengan pemberian imatinib dua kali sehari setiap hari kepada tikus selama 10 hari, terjadi penghambatan ekspansi DC yang diinduksi oleh ligan Flt3 dan mengganggu induksi imunitas antitumor yang protektif pada tikus tersebut, hal ini menunjukkan bahwa pengobatan pasien LGK dengan imatinib terjadi gangguan perkembangan sel DC dan keseimbangan Th1 atau Th2 pada pasien ini terganggu. Efek penghambatan sel T terlihat dari sel T CD4+ yang diisolasi oleh pasien dengan imatinib memiliki efek signifikan terganggu dalam menghasilkan sitokin pro-inflamasi IFN- γ , TNF- α , dan IL-2^{46,47}



Gambar 2. 4 Efek penghambatan perkembangan DC dan kapasitas stimulasi sel T pada pengobatan imatinib

Penurunan kadar IFN- γ akan mengakibatkan penghambatan respon Th2 yaitu amplifikasi autoimun yang diperantarai oleh autoantibodi dan akan menyebabkan kurangnya regulasi jalur inflamasi dan autoimun. Gangguan keseimbangan dari Th1 dan Th2 yang dominan menjadi imunopatogenesis dari AIHA.⁴⁸

Selain itu, pada sel DC monosit (MDC) juga mengalami gangguan yaitu berkurangnya ekspresi molekul permukaan sel yang diregulasi atau diinduksi selama diferensiasi monosit menjadi DCs sehingga secara fungsi terjadi penurunan aktivitas sel T dan sel-sel ini tidak dapat memulai respon sel T primer.⁴⁶



Gambar 2. 5 Kompartemen hematopoietik normal yang dipengaruhi oleh pengobatan imatinib

2.3.3 Dampak

Pasien LGK dengan autoimun mengalami anemia yang progresif terlihat dari hasil pemeriksaan hemoglobin yang mengalami penurunan tanpa ditemukan adanya sumber perdarahan. Selain anemia, dampak yang ditimbulkan adalah adanya peningkatan laktat dehidrogenase (LDH) dan peningkatan retikulosit.⁴⁵

Efek toksisitas pada hematologi (myelosupresi) yang ditimbulkan dari penggunaan TKI cukup umum terjadi, hal ini disebabkan karena terjadi penekanan klon leukemia dan penghambatan hematopoiesis non leukemia. Ketika hematopoiesis leukemia berkurang dengan pengobatan TKI, sel punca dan progenitor yang normal membutuhkan waktu untuk pulih dari penekanan yang sudah ada sebelumnya oleh klon ganas dan untuk kembali memproduksi sumsum tulang.⁴⁹

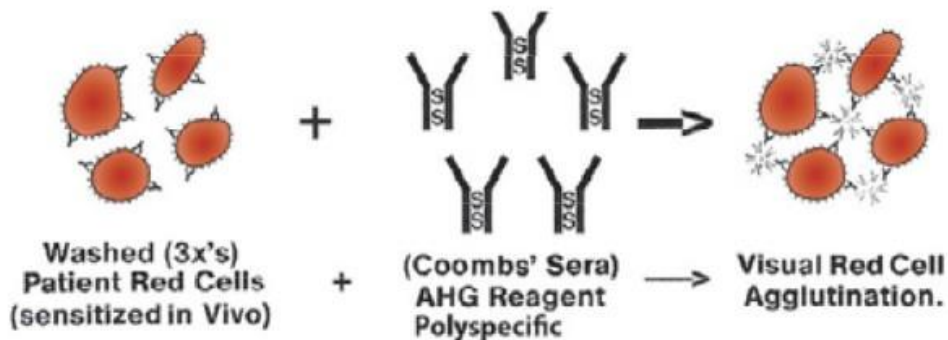
2.3 Pemeriksaan *Direct Coomb's Test* Pada LGK

2.4.1 Definisi

Direct coomb's test (DCT) atau tes antiglobulin langsung (DAT) merupakan tes yang digunakan untuk mendeteksi adanya imunoglobulin G (IgG) atau komplemen C3 yang ditemukan pada sel eritrosit (RBC) individu normal. Pemeriksaan ini berguna dalam mendeteksi beberapa penyakit seperti identifikasi antibodi, anemia hemolitik autoimun, anemia hemolitik akibat pemakaian obat, dan penyakit hemolitik pada janin dan neonatal.⁵⁰

2.4.2 Prinsip Pemeriksaan

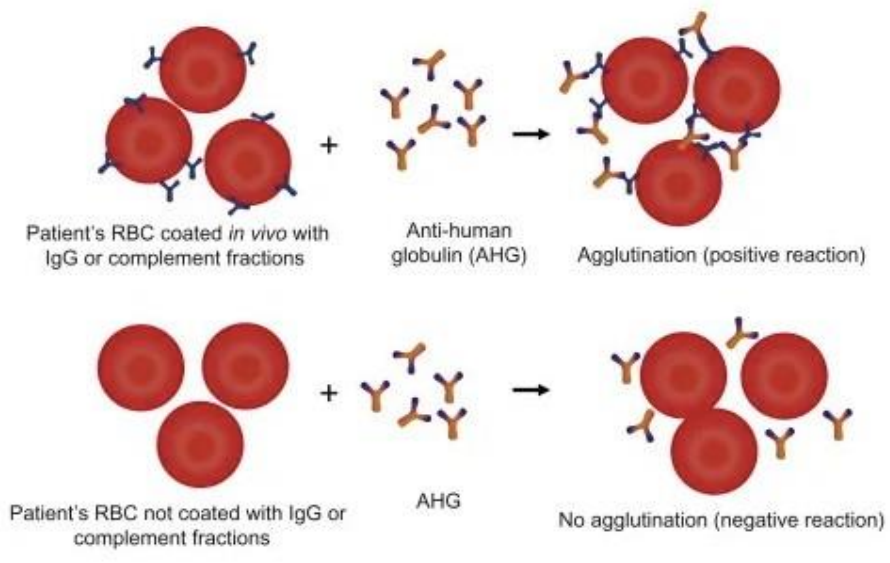
Prinsip pemeriksaan DCT, setelah melakukan proses pencucian eritrosit sebanyak tiga kali dan ditambahkan reagen AHG, maka akan terlihat ada atau tidaknya aglutinasi. Aglutinasi akan terbentuk apabila terdapat *anti-IgG antibody* atau C3d yang menyelimuti sel eritrosit.¹³



Gambar 2. 6 Prinsip Pemeriksaan *Direct Coomb's Test*

2.4.3 Interpretasi Hasil Pemeriksaan

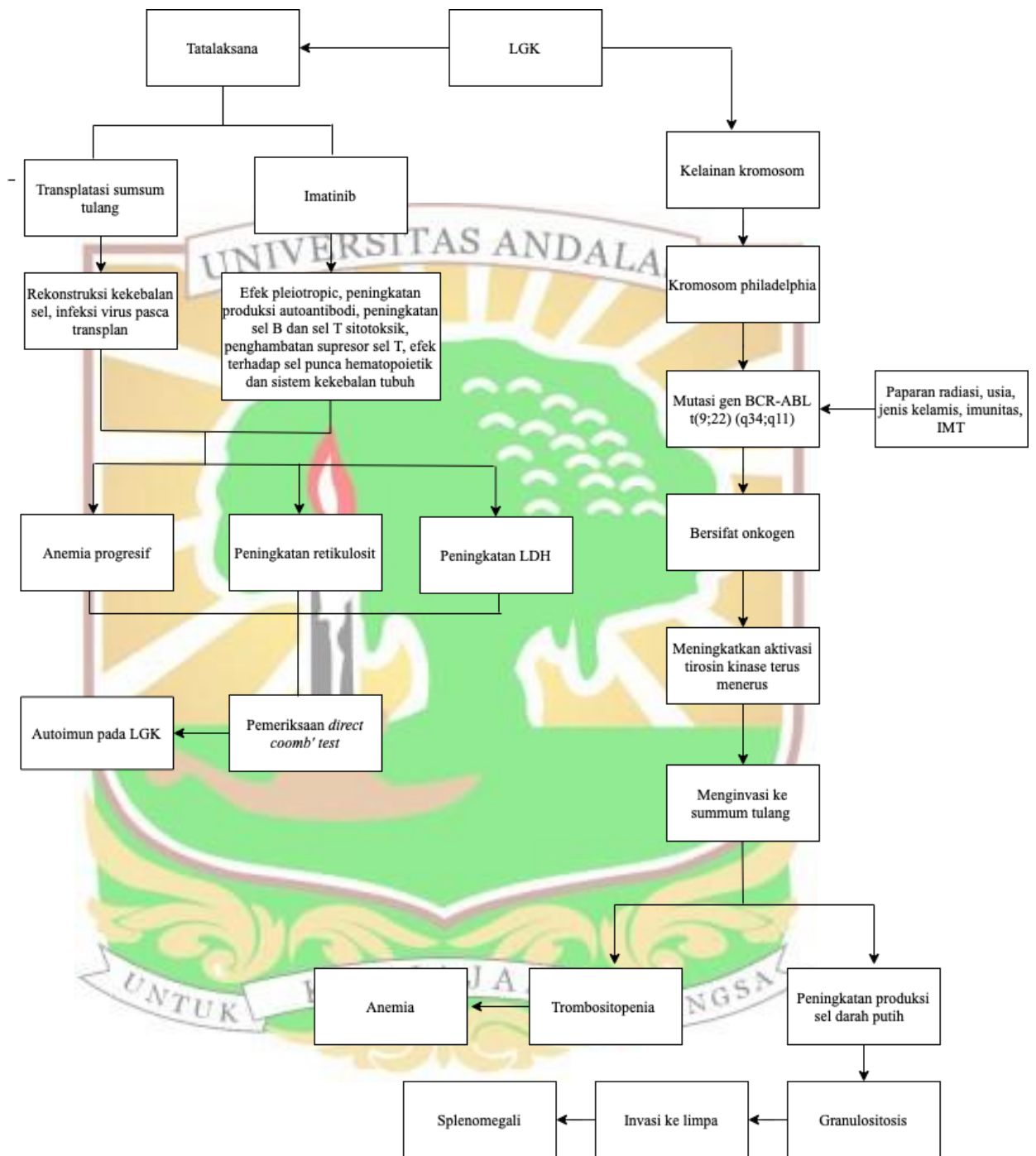
Hasil DCT positif apabila ditemukan adanya aglutinasi pada permukaan sel eritrosit. Apabila ditemukan hasil yang positif, hal ini bukan merupakan sebuah diagnosis. Interpretasi yang positif harus disertai dengan diagnosis klinis pasien, riwayat pemakaian obat-obatan, kehamilan, riwayat transfusi, dan juga informasi terkait proses terjadinya hemolitik.¹³



Gambar 2. 7 Interpretasi Hasil Pemeriksaan DCT



2.4 Kerangka Teori



Gambar 2. 8 Kerangka Teori

BAB III METODE PENELITIAN

3.1 Jenis Rancangan Penelitian yang Digunakan

Jenis penelitian yang akan dilakukan adalah penelitian deskriptif menggunakan data sekunder berupa hasil penelitian payung bersama Dr. dr. Zelly Dia Rofinda, SP.PK(K).

3.2 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Bagian Patologi Klinik dan Instalasi Rekam Medis RSUP. Dr. M. Djamil Padang. Waktu penelitian dimulai dengan pembuatan proposal penelitian hingga pelaporan hasil penelitian pada 14 Desember 2022-Desember 2023.

3.3 Populasi, Sampel, Besar Sampel, dan Teknik Pengambilan Sampel

3.3.1 Populasi Penelitian

Populasi penelitian ini adalah semua pasien yang didiagnosis LGK yang memiliki hasil *direct coomb's test* di RSUP. Dr. M. Djamil Padang.

3.3.2 Sampel Penelitian

Sampel dalam penelitian ini adalah seluruh anggota populasi yang memenuhi kriteria inklusi.

3.3.3 Kriteria Inklusi

Seluruh data rekam medis pasien yang didiagnosis LGK yang memiliki data usia, jenis kelamin, hasil pemeriksaan *direct coomb's test*, derajat anemia, hitung retikulosit, jenis terapi.

3.3.4 Kriteria Eksklusi

1. Data rekam medis pasien LGK yang tidak memiliki hasil *direct coomb's test*, usia, jenis kelamin, derajat anemia, hitung retikulosit, dan jenis terapi.
2. Data rekam medis pasien LGK yang tidak anemia.

3.3.5 Besar Sampel Penelitian

Perhitungan besar sampel pada penelitian ini menggunakan rumus deskriptif kategorik.

$$n = \frac{z_{\alpha}^2 pq}{d^2}$$

$$n = \frac{(1,96)^2 \times 0,00 \times 0,98}{(0,02)^2}$$

$$n = 30$$

Keterangan:

n = Jumlah sampel

z_{α} = Nilai standar alpha (1,96)

p = Prevalensi LGK (0,02)⁵¹

q = 1-P = 0,98

d = Kesalahan generalisasi (5%)

Perhitungan diatas menunjukkan besar sampel minimal setelah dihitung sesuai rumus sampel deksriptif kategorik yaitu sebanyak 30 orang.

3.3.6 Teknik Pengambilan Sampel

Teknik pengambilan sampel pada penelitian ini adalah *consecutive sampling* yang memenuhi kriteria inklusi.

3.4 Variabel Penelitian

Variabel penelitian ini akan diambil dari data rekam medis pasien yang didiagnosis LGK yang memiliki usia, jenis kelamin, hasil *direct coomb's test*, derajat anemia, hitung retikulosit, dan jenis terapi di RSUP. Dr. M. Djamil Padang.

3.5 Definisi Operasional

1. Usia

Definisi : Usia pasien yang tertera direkam medis pada saat didiagnosis.

Alat ukur : Rekam medis pasien.

Cara ukur : Observasi rekam medis pasien.

Hasil ukur : Rata-rata usia pasien dalam satuan tahun.

Skala ukur : Rasio.

2. Jenis Kelamin

- Definisi : Jenis kelamin pasien LGK yang tertera direkam medis.
Alat ukur : Rekam medis pasien.
Cara ukur : Observasi rekam medis pasien.
Hasil ukur : Hasil pengukuran dikategorikan menjadi :
- Perempuan
- Laki-laki

Skala ukur : Nominal.

3. Hasil Pemeriksaan *Direct Coomb's Test*

- Definisi : Hasil pemeriksaan *direct coomb's test* pada pasien LGK. Pemeriksaan *direct coomb's test* dilakukan setelah ditemukan terjadinya hemolisis pada pasien LGK.
Alat ukur : Rekam medis pasien.
Cara ukur : Observasi rekam medis pasien.
Hasil ukur : Hasil pengukuran dikategorikan menjadi :
- Positif
- Negatif
Skala ukur : Nominal

4. Derajat Anemia

- Definisi : Hasil pemeriksaan hemoglobin pada pasien LGK yang memiliki hasil *direct coomb's test*.
Alat ukur : Rekam medis pasien.
Cara ukur : Observasi rekam medis pasien.
Hasil ukur : - Anemia Ringan (11-11,9 g/dL)
- Anemia Sedang (8-10,9 g/dL)
- Anemia Berat (<8 g/dL)
- Tidak Anemia (Pr : 12 g/dL, Lk : 13 g/dL)⁵²
Skala ukur : Ordinal.

5. Retikulosit

Definisi	: Hasil pemeriksaan retikulosit pada pasien LGK yang memiliki hasil <i>direct coomb's test</i> .
Alat ukur	: Rekam medis pasien.
Cara ukur	: Observasi rekam medis pasien.
Hasil ukur	: - Kecil dari normal (0,5%) - Normal (0,5-1,5%) - Besar dari normal ($>1,5\%$) ⁵³
Skala ukur	: Ordinal.

6. Jenis Terapi

Definisi	: Nama obat yang digunakan untuk kemoterapi pada pasien LGK yang memiliki hasil <i>direct coomb's test</i> .
Alat ukur	: Rekam medis pasien.
Cara ukur	: Observasi rekam medis pasien.
Hasil ukur	: - Hidroksiurea - Imatinib - Tassigna - Belum ditatalaksana
Skala ukur	: Nominal.

3.6 Instrumen Penelitian

Instrumen penelitian ini adalah data sekunder berupa data rekam medis pasien LGK berdasarkan hasil *direct coomb's test* di RSUP. Dr. M. Djamil Padang.

3.7 Prosedur Penelitian dan Pengumpulan Data

3.7.1 Tahap Persiapan

Pengumpulan data diperoleh dari rekam medis pasien LGK yang memiliki hasil penelitian yang melakukan pemeriksaan *direct coomb's test* di RSUP. Dr. M. Djamil Padang. Dengan demikian, diperlukan rekomendasi tertulis dari Fakultas Kedokteran Universitas Andalas sebagai bentuk perizinan untuk melakukan pencatatan data dari rekam medis di RSUP. Dr. M. Djamil Padang.

3.7.2 Tahap Pelaksanaan

Data sekunder diperoleh melalui observasi rekam medis mengenai pasien LGK yang sudah melakukan pemeriksaan *direct coomb's test* yang memenuhi kriteria inklusi. Data yang diambil berupa usia, jenis kelamin, hasil pemeriksaan *direct coomb's test*, derajat anemia, hitung retikulosit, dan jenis terapi.

3.8 Cara Pengolahan Data dan Analisis Data

3.8.1 Pengolahan Data

Setelah data dikumpulkan dan disusun selanjutnya data akan diolah menggunakan program pengolahan data pada komputer. Langkah-langkah pengolahan data yang akan dilakukan adalah:

1. *Editing*

Data yang sudah dikumpulkan dan disusun akan diperiksa dengan teliti terlebih dahulu untuk melihat kelengkapan data sesuai dengan yang dibutuhkan.

2. *Coding*

Mengubah variabel data yang sudah dikumpulkan sebelumnya untuk diberi kode dengan tujuan mempermudah dalam pemasukan, pengelompokan, dan pengolahan data selanjutnya.

3. *Entry Data*

Selanjutnya, data yang sudah melalui tahap *editing* dan *coding* akan dimasukkan kedalam program pengolahan data di komputer lalu diproses.

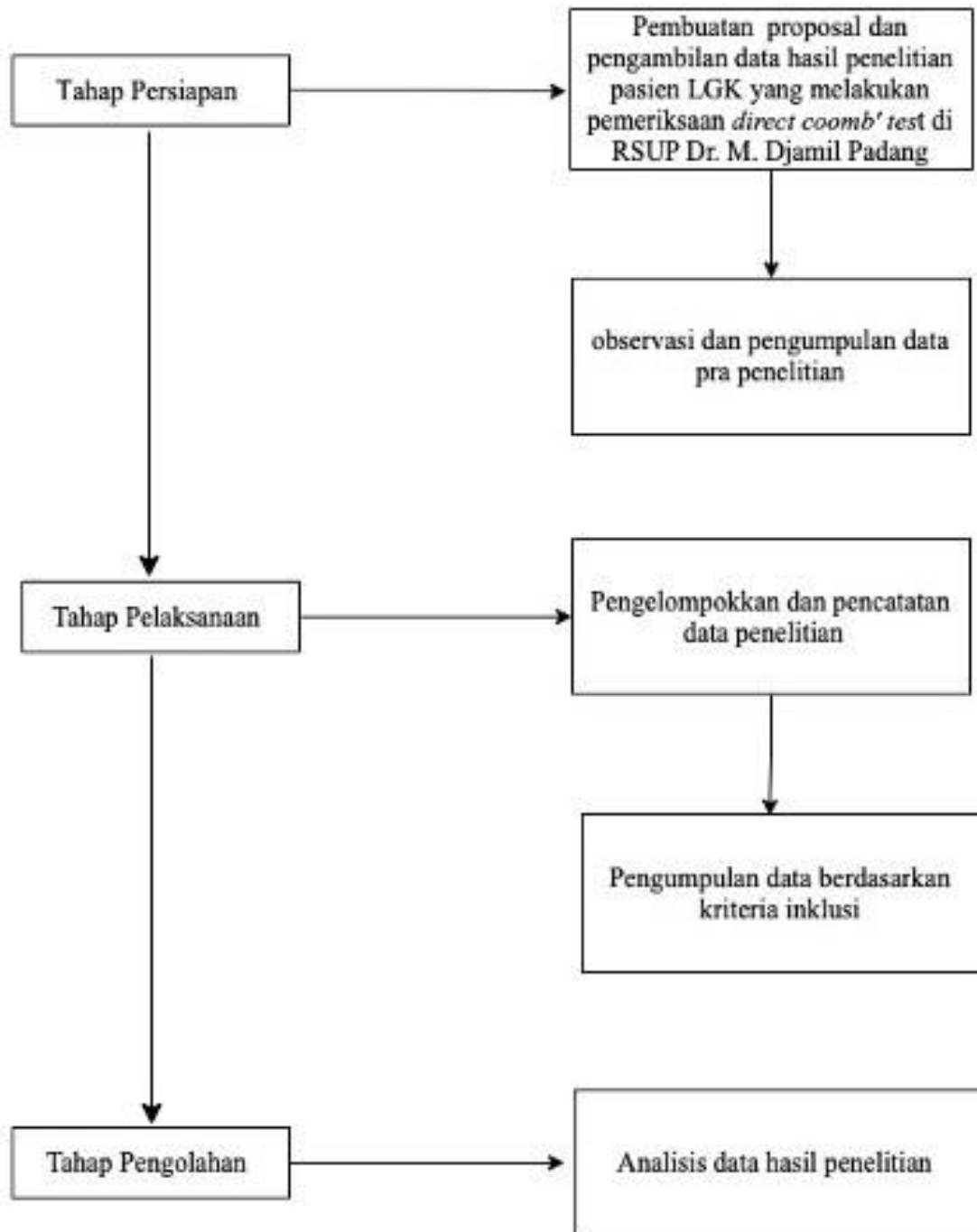
4. *Cleaning*

Kegiatan pemeriksaan dan memastikan data yang sudah dimasukkan telah bersih dari kesalahan agar data dapat diolah serta dianalisis dengan tepat dan benar.

3.8.2 Analisis Data

Data dari penelitian ini akan dilakukan pengolahan data dengan analisis univariat pada setiap variabelnya dengan bantuan menggunakan program pengolahan data di komputer. Data yang sudah dianalisis akan disajikan secara deskriptif dalam bentuk tabel distribusi frekuensi.

3.9 Alur Penelitian



BAB IV HASIL PENELITIAN

Penelitian ini dilakukan di Bagian Patologi Klinik dan Instalasi Rekam Medis dengan mengambil data sekunder, yaitu hasil penelitian payung bersama Dr. dr. Zelly Dia Rofinda, Sp.PK(K) dan data rekam medis pasien Leukemia Granulositik Kronik yang dilakukan Pemeriksaan *Direct Coomb's Test* di RSUP Dr. M. Djamil Padang. Teknik pengambilan sampel pada penelitian ini adalah *consecutive sampling*, yaitu dengan mengambil data rekam medis yang memenuhi kriteria inklusi.

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

Tabel 4. 1 Distribusi Pasien Leukemia Granulositik 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 4.1 pasien LGK lebih banyak ditemukan pada perempuan, yaitu 18 orang (60%).

4.2 Distribusi frekuensi Hasil *Direct Coomb's Test* Pada Pasien Leukemia Granulositik Kronik

Tabel 4.2 Distribusi Pasien Leukemia Granulositik Berdasarkan Hasil *Direct Coomb's Test*

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

Berdasarkan Tabel 4.2 pasien LGK lebih banyak ditemukan memiliki hasil positif dalam pemeriksaan *direct coomb's test*, yaitu 21 pasien (70%).

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

Tabel 4. 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)

Berdasarkan Tabel 4.3 pasien LGK dengan hasil *direct coomb's test* negatif paling banyak ditemukan anemia berat (55,6%).

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

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

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

Berdasarkan Tabel 4.4 pasien LGK dengan *direct coomb's test* positif ditemukan lebih banyak retikulosit besar dari normal sebanyak 18 pasien (85,7%)

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

Tabel 4. 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)

Berdasarkan tabel 4.5 pasien LGK yang memiliki hasil *direct coomb's test* positif paling banyak diterapi dengan hidroksiurea.

BAB V

PEMBAHASAN

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

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.⁵⁴ 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.⁴³ Selain itu, Novaretti *et al* juga melaporkan kasus pertama pasien LGK yang berkembang menjadi AIHA karena penggunaan imatinib berusia 45 tahun.¹¹ Penelitian sejalan juga dilakukan oleh Shikha Garg *et al* didapatkan pasien usia 43 tahun mengalami AIHA dengan riwayat LGK selama 15 tahun.⁵⁵ Penelitian sejalan lainnya juga dilakukan oleh Aydin Koksall *et al* melaporkan sebuah kasus pasien LGK yang berkembang menjadi AIHA setelah 5 tahun menjalani pengobatan dengan interferon berada pada usia 41 tahun.

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.⁴⁵ Terdapat penelitian yang tidak sejalan lainnya yang dilakukan oleh Norman I *et al* dengan ditemukannya sebuah kasus LGK dengan AIHA pada usia 84 tahun.⁵⁷ Usia terbanyak didapatkan dari beberapa penelitian berada pada usia 40-45 tahun dengan median 40 tahun.^{10,43} Hasil ini sejalan dengan penelitian ini dengan didapatnya rerata pasien LGK dengan AIHA yaitu 44 tahun.

Pada penelitian ini, dari 30 orang didapatkan lebih banyak perempuan dibandingkan dengan laki-laki yaitu, 18 orang perempuan (60%) dan 12 orang laki-laki (40%). Penelitian sejalan oleh Steegmann *et al* dari 46 kasus terdapat 26 laki-laki (40%) dan 20 perempuan.¹⁰ Berdasarkan beberapa laporan kasus didapatkan laki-laki lebih banyak dilaporkan dibandingkan perempuan.^{11,45,55-57} Penelitian lainnya yang

dilakukan oleh Hamamyh Tahseen *et al* didapatkan dari 26 kasus, perbandingan laki-laki dengan perempuan yang sama.⁴³

5.2 Distribusi 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 orang (65,1%) dengan 19 orang positif (82,6%) dalam pemeriksaan *direct coomb's test* dan 9 orang 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.^{12,14}

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 orang, 1 orang berada pada fase akselerasi dan 2 orang 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 alogenik dan kelompok pasien yang tidak menjalani transplantasi seperti hanya diobati dengan busulfan, interferon, atau imatinib.

Diduga etiologi AIHA pada kelompok HSCT alogenik 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 melatarbelakangi hal tersebut belum jelas. Dihipotesiskan bahwa mekanisme yang melatarbelakangi efek imatinib pada sel punca hematopoietik atau melalui interaksi dengan penyerapan atau metabolisme zat besi.⁴³

5.3 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 orang dengan anemia ringan (4,8%), 10 orang dengan anemia sedang (47,6%), dan 10 orang dengan anemia berat (47,6%). Pasien LGK dengan hasil *direct coomb's test* negatif 1 orang dengan anemia ringan (11,1%), 3 orang dengan anemia sedang (33,3%), 5 orang 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.⁶¹

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.⁴⁹ 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.¹¹

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.^{59,60}

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

Hitung retikulosit pada penelitian ini didapatkan pasien LGK dengan *direct coomb's test* positif 2 orang dengan hitung retikulosit normal (9,5%), 1 orang dengan hitung retikulosit kecil dari normal (4,8%), dan 18 orang dengan hitung retikulosit besar dari normal (85,7%). Pada pasien LGK dengan hasil *direct coomb's test* negatif 0 pasien dengan hitung retikulosit kecil dari normal, 2 orang dengan hitung retikulosit normal (22,2%), dan 7 orang dengan retikulosit besar 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.⁶² 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.^{11,62} Hasil penelitian ini juga didukung oleh sebuah

kasus yang dilaporkan Novaretti *et al* tentang adanya peningkatan retikulosit pada pasien LGK yang berkembang menjadi AIHA.¹¹

5.5 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 orang (33,3%) positif dalam pemeriksaan *direct coomb's test* dan 2 orang (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.¹¹ 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.⁴⁶

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.⁴⁸

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 tasisna, setelah 4 tahun menggunakan tasisna pasien terkonfirmasi AIHA melalui pemeriksaan *direct coomb's test*. Pada penelitian ini imatinib lebih mempunyai pengaruh atas terjadinya AIHA pada pasien tersebut.⁴⁵

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 orang (28,6%) positif dalam pemeriksaan *direct coomb's test* dan 1 orang (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.^{63,64}

5.6 Keterbatasan Penelitian

Keterbatasan dalam penelitian ini adalah :

1. Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif dan belum ada analisis terkait dengan karakteristik pasien leukemia granulositik kronik berdasarkan hasil *direct coomb's test* di RSUP Dr. M. Djamil Padang.
2. Data rekam medis banyak yang tidak lengkap.
3. Peneliti tidak mengetahui kondisi pasien sebelumnya seperti riwayat penggunaan obat sebelumnya dan riwayat autoimun sebelumnya.



BAB VI

PENUTUP

6.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan mengenai karakteristik pasien leukemia granulositik kronik berdasarkan hasil *direct coomb's test* di RSUP Dr. M. Djamil Padang di bagian patologi klinik dan instalasi rekam medis didapatkan kesimpulan sebagai berikut :

1. Hasil *direct coomb's test* pada pasien LGK didapatkan lebih banyak positif dibandingkan negatif.
2. Pasien LGK yang memiliki hasil *direct coomb's test* negatif lebih banyak mengalami anemia berat dibandingkan dengan pasien LGK yang memiliki hasil *direct coomb's test* positif.
3. Kadar retikulosit pada pasien LGK yang memiliki hasil *direct coomb's test* positif lebih banyak besar dari normal dibandingkan dengan pasien LGK dengan hasil *direct coomb's test* negatif.
4. Pasien dengan hasil *direct coomb's test* positif paling banyak diterapi dengan hidroksiurea.

6.2 Saran

Peneliti menyadari bahwa dalam penelitian ini masih banyak keterbatasan dan kekurangan. Oleh karena itu peneliti menyarankan beberapa hal sebagai berikut :

1. Penelitian ini dilanjutkan dalam bentuk analitik dengan variabel seperti hubungan riwayat pengobatan sebelumnya pada pasien LGK berdasarkan hasil *direct coomb's test* positif.
2. Untuk tenaga medis di RSUP Dr. M. Djamil yang memiliki tanggung jawab untuk mengisi rekam medis agar lebih ditulis dengan lengkap.

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. Fadjari 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. Steegmann JL, Requena MJ, Martín-Regueira P, De la Cámara R, Casado F, Rodriguez Salvanes F, et al. High incidence of autoimmune

- alterations in chronic myeloid leukemia patients treated with interferon- α . *Am J Hematol*. 2003;72(3).
11. 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).
 12. 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://jurnalmka.fk.unand.ac.id>
 13. Mulyantari N, Yasa I. *Laboratorium Pratransfusi Up Date*. 1st ed. Jiwa atmaja, editor. bali: Udayana University Press; 2016. 104–105 p.
 14. 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).
 15. Ning L, Hu C, Lu P, Que Y, Zhu X, Li D. Trends in disease burden of chronic myeloid leukemia at the global, regional, and national levels: a population-based epidemiologic study. *Exp Hematol Oncol*. 2020 Dec 1;9(1).
 16. *Cancer Stat Facts: Leukemia — Chronic Myeloid Leukemia (CML)*. National Cancer Institute.
 17. Reksodiputro AH, Atmakusuma TD, Hantoro IF, Rebecca R V. Poster Chronic Myeloid Leukemia in Indonesia.
 18. Baccarani M, Dreyling M. Chronic myeloid leukaemia: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2010;21(SUPPL. 5).
 19. Höglund M, Sandin F, Simonsson B. Epidemiology of chronic myeloid leukaemia: an update. Vol. 94, *Annals of Hematology*. Springer Verlag; 2015. p. 241–7.
 20. Rohrbacher M, Hasford J. Etiology and epidemiology of chronic myeloid leukemia. In: *Neoplastic Diseases of the Blood*. Springer New York; 2013. p. 11–7.
 21. Nuriy R, Iswandari AS, Sarwandi D. Science Midwifery Priapism in Chronic Myeloid Leukemia: A Rare Case [Internet]. Vol. 10, *Science*

- Midwifery. Online; 2022. Available from: www.midwifery.iocspublisher.orgJournalhomepage:www.midwifery.iocspublisher.org
22. Chereda B, Melo J V. Natural course and biology of CML. Vol. 94, *Annals of Hematology*. Springer Verlag; 2015. p. 107–21.
 23. Silver RT. Chronic myeloid leukemia. Vol. 17, *Hematology/Oncology Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2003. p. 1159–73.
 24. Shanmuganathan N, Branford S. The Hidden Pathogenesis of CML: Is BCR-ABL1 the First Event? Vol. 14, *Current Hematologic Malignancy Reports*. Springer; 2019. p. 501–6.
 25. Kang ZJ, Liu YF, Xu LZ, Long ZJ, Huang D, Yang Y, et al. The philadelphia chromosome in leukemogenesis. Vol. 35, *Chinese Journal of Cancer*. BioMed Central Ltd.; 2016.
 26. Tabassum N, Saboor M, Ghani R, Moinuddin M. Heterogeneity of breakpoint cluster region-Abelson (BCR-ABL) rearrangement in patients with chronic myeloid leukemia. *Pak J Med Sci*. 2014;30(4).
 27. Yaghmaie M, Ghaffari SH, Ghavamzadeh A, Alimoghaddam K, Jahani M, Mousavi SA, et al. Frequency of BCR-ABL fusion transcripts in Iranian patients with chronic myeloid leukemia. *Arch Iran Med*. 2008;11(3).
 28. Quintás-Cardama A, Cortes JE. Chronic myeloid leukemia: Diagnosis and treatment. In: *Mayo Clinic Proceedings*. Elsevier Ltd; 2006. p. 973–88.
 29. Kaushansky K, Prchal JT, Press OW, Lichtman MA, Levi M, Burns LJ, et al. *Williams Hematology*. 9th ed. McGraw Hill / Medical; 2015. 1460–1475 p.
 30. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2014 update on diagnosis, monitoring, and management. *Am J Hematol*. 2014;89(5).
 31. Dan L L. *Harrison's Hematology and Oncology*. 2nd ed. 2013. 175–181 p.

32. Sossa Melo CL, Orozco Orozco CA, Peña Castellanos AM, Rueda Perea MA, Porras Bueno CO, Romero Diaz CI, et al. Priapism as the first manifestation in chronic myeloid leukemia: A case report and focused review of literature. *Clin Case Rep*. 2021 Nov 1;9(11).
33. Etten RA Van. *Clinical manifestations and diagnosis of chronic myeloid leukemia*. 2022.
34. Hochhaus A, Saussele S, Rosti G, Mahon FX, Janssen JJWM, Hjorth-Hansen H, et al. Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2017;28:iv41–51.
35. Bakta IM. *Hematologi Klinik Ringkas*. Jakarta: EGC; 2006.
36. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2020 update on diagnosis, therapy and monitoring. *Am J Hematol*. 2020 Jun 1;95(6):691–709.
37. Sabatine MS. *Pocket Medicine*. 8th ed. Wolters Kluwer; 2022. 366–368 p.
38. Baccarani M, Pileri S, Steegmann JL, Muller M, Soverini S, Dreyling M. Chronic myeloid leukemia: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2012;23(SUPPL. 7).
39. Osman AEG, Deininger MW. Chronic Myeloid Leukemia: Modern therapies, current challenges and future directions. Vol. 49, *Blood Reviews*. Churchill Livingstone; 2021.
40. Kristina Gregory N, Hema Sundar O, Maness L, Buffett P, Mead M, Metheny L, et al. NCCN Guidelines Version 2.2022 Chronic Myeloid Leukemia Continue NCCN Guidelines Panel Disclosures Bone marrow transplantation Hematology/Hematology oncology Internal medicine Medical oncology Pathology [Internet]. 2021. Available from: <https://www.nccn.org/home/member->
41. Cortes J, Pavlovsky C, Saúzele S. Chronic myeloid leukaemia. Vol. 398, *The Lancet*. Elsevier B.V.; 2021. p. 1914–26.

42. Eden RE, Coviello JM. Cancer, Leukemia, Myelogenous, Chronic (CML, Chronic Granulocytic Leukemia). StatPearls. 2018.
43. Hamamyh T, Yassin MA. Autoimmune Hemolytic Anemia in Chronic Myeloid Leukemia. *Pharmacology*. 2020 Nov 1;105(11–12):630–8.
44. Wang M, Wang W, Abeywardane A, Adikarama M, McLornan D, Raj K, et al. Autoimmune hemolytic anemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Analysis of 533 adult patients who underwent transplantation at king's college hospital. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2015 Jan 1;21(1):60–6.
45. Hamamyh T, Yassin MA. Autoimmune Hemolytic Anemia After Relapse of Chronic Myeloid Leukemia: A Case Report. *Clin Med Insights Blood Disord*. 2019;12.
46. 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.
47. Wolf D, Tilg H, Rumpold H, Gastl G, Wolf AM. The Kinase Inhibitor Imatinib-An Immunosuppressive Drug? Vol. 7, *Current Cancer Drug Targets*. 2007.
48. Barcellini W. New insights in the pathogenesis of autoimmune hemolytic anemia. Vol. 42, *Transfusion Medicine and Hemotherapy*. S. Karger AG; 2015. p. 287–93.
49. 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.
50. Wardrop KJ, Wilkerson MJ, Mastroilli C. Testing for Immune-Mediated Hematologic Disease. In: *Schalm's Veterinary Hematology*, Seventh Edition. 2020.
51. Frazer R, Irvine AE, McMullin MF. Chronic myeloid leukaemia in the 21st century. Vol. 76, *Ulster Medical Journal*. 2007.


52. Vmnis. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity.
53. Walters MC, Abelson HT. Pediatric Hematology Interpretation of The Complete Blood Count.
54. Depkes. Klasifikasi Umur Menurut Kategori. Am J Res Commun. 2009;5(August).
55. 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.
56. 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.
57. Maldonado NI, Haddock J, Pérez-Santiago E. Autoimmune hemolytic anemia in chronic granulocytic leukemia. Blood. 1967;30(4).
58. Theis SR, Hashmi MF. Coomb's Test. 2023.
59. Jinna S, Khandhar PB. Hydroxyurea Toxicity. StatPearls. 2019.
60. Cornelisse AC, Bergkamp FJM, Griffioen-Keijzer A. Haemolytic anaemia: an unrecognised side effect of hydroxyurea? Vol. 188, British Journal of Haematology. 2020.
61. 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).
62. Suega K. Aplikasi Klinis Retikulosit. Jurnal Penyakit Dalam. 2010;11(3).
63. Ilander M, Mustjoki S. Immune control in chronic myeloid leukemia. Vol. 8, Oncotarget. 2017.
64. Curran EK, Godfrey J, Kline J. Mechanisms of Immune Tolerance in Leukemia and Lymphoma. Vol. 38, Trends in Immunology. 2017.

65. Oktomalioputri B, Mahata LE, Irrahmah M, Yulistini, Rusdji SR, Dermawati, et al, editors. Panduan Penulisan Skripsi Program Studi Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Andalas. Padang : Fakultas Kedokteran Universitas Andalas; 2022.



LAMPIRAN

Lampiran 1. Kajian Etik Penelitian


HEALTH RESEARCH ETHICS COMMITTEE
RSUP Dr. M. DJAMIL PADANG

KETERANGAN LOLOS KAJI ETIK
DESCRIPTION OF ETHICAL APPROVAL
"ETHICAL APPROVAL"

Nomor : LB.02.02/5.7/511/2021

Protokol penelitian yang diusulkan oleh :
The research protocol proposed by

Peneliti utama : dr. Zelly Dia Rofinda, SpPK (K)
Principal Investigator

Nama Institusi : Bagian Patologi Klinik FK UNAND /
Name of the Institution RSUP Dr. M. Djamil Padang

Dengan Judul :
Title

**"Hubungan Polimorfisme Gen HLA-DRB1 Dengan Antibodi Ireguler Eritrosit
Pada Pasien Transfusi Berulang Dengan Inkompatibilitas Crossmatch"**

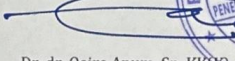
Dinyatakan layak etik sesuai 7 (tujuh) Standar WHO 2011, yaitu 1) Nilai Sosial, 2) Nilai Ilmiah, 3) Pemerataan Beban dan Manfaat, 4) Risiko, 5) Bujukan/Eksploitasi, 6) Kerahasiaan dan Privacy, dan 7) Persetujuan Setelah Penjelasan, yang merujuk pada Pedoman CIOMS 2016. Hal ini seperti yang ditunjukkan oleh terpenuhinya indikator setiap standar.


Declared to be ethically appropriate in accordance to 7 (seven) WHO 2011 Standards, 1) Social Values, 2) Scientific Values, 3) Equitable Assessment and Benefits, 4) Risks, 5) Persuasion/Exploitation, 6) Confidentiality and Privacy, and 7) Informed Consent, referring to the 2016 CIOMS Guidelines. This is as indicated by the fulfillment of the indicators of each standard.

Pernyataan Laik Etik ini berlaku selama kurun waktu Desember 2021 sampai dengan Desember 2022


This declaration of ethics applies during the period December 2021 until December 2022

Padang, 24 Desember 2021
Chairperson


Dr. dr. Qaira Anum, Sp. KFK, PINSDA, PAADV
NIP. 19681126 200801 2 014



Lampiran 2. Izin Penelitian

 **Kemenkes**

Kementerian Kesehatan
RS M. Djamil
Jalan Perintis Kemerdekaan Padang
(0751) 8956666
<https://rsdjamil.co.id>

NOTA DINAS
Nomor: DP.04.03/D.XVI.2.3/ *193* /2024

Yth. : Ka. Instalasi Rekam Medis

Dari : Asisten Manajer Penelitian
Hal : Izin Melakukan Penelitian
Tanggal : 06 Februari 2024

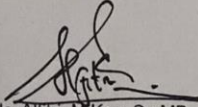
Sehubungan dengan surat Wakil Dekan Bidang Akademik dan Kemahasiswaan FK Universitas Andalas Nomor. B-200/UN16.02.WD1/PP/Prodi.Kedokteran/2024 tanggal 05 Januari 2024 perihal tersebut di atas, bersama ini kami kirimkan peneliti:

Nama : Aisyah Dhia Zahira
NIM/BP : 2010311015
Institusi : S1 Program Studi Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Andalas

Untuk melakukan penelitian di Instalasi yang Bapak/Ibu pimpin dalam rangka pembuatan karya tulis/skripsi/tesis dengan judul :

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

Demikianlah kami sampaikan, atas perhatian dan kerjasamanya diucapkan terima kasih.


Ns. Alitri, M.Kep., Sp.MB

Note : Mohon disampaikan kembali apabila yang bersangkutan telah selesai pengambilan data penelitian

Lampiran 3. Turnitin

