



Weak Antigen dan Mixed Field Agglutination pada Pasien Diduga Chronic Myeloid Leukemia

Wandani Syahrir, Rachmawati Muhiddin, Mansyur Arif
Departemen Ilmu Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
Makassar, Indonesia

ABSTRAK

Seorang wanita, 24 tahun, masuk rumah sakit dengan keluhan utama lemah sejak 1 minggu. Pasien didiagnosis suspek *chronic myeloid leukemia* (CML) sejak 4 bulan. Pada pemeriksaan fisik ditemukan kesan anemis, splenomegali masif, dan hepatomegali. Pemeriksaan laboratorium mendapatkan kadar hemoglobin 6,6 g/dL, eritrosit 1.480.000/mm³, leukosit 629.080/mm³, dan trombosit 149.000/mm³. Golongan darah A (positif-2/*weak antigen*), *rhesus* negatif, dan *incompatibility minor mixed field*. Pada CML terjadi *injury* DNA, yaitu translokasi pada kromosom 9 dan 22. Translokasi pada kromosom 9 diduga menyebabkan *weak/missing* antigen pada eritrosit, terkait *incompatibility minor mixed field*. Pada kasus ini darah dapat ditransfusikan karena *incompatibility minor mixed field* sama dengan *auto-control indirect antihuman globulin test*. Perlu informasi diagnosis dan riwayat penyakit sebelumnya pada pemeriksaan pre-transfusi.

Kata kunci: CML, *mixed field*, uji silang serasi, *weak antigen*

ABSTRACT

A 24-year-old woman was hospitalized with chief complaint general weakness since the previous week. She had been suspected with *chronic myeloid leukemia* (CML) since 4 months ago. The patient was anemic, with massive spleen, and liver enlargement. Laboratory examination found hemoglobin 6.6 g/dL, RBC 1,480,000/mm³, leukocyte 629,098/mm³, and platelet 149,000/mm³. Blood group is A (positive-2, weak antigen), negative rhesus, and mixed field minor incompatibility. In CML, there is DNA injury which is translocation of chromosomes 9 and 22. Translocation of chromosome 9 is correlated with weak/missing antigen on the erythrocytes related to mixed field minor incompatibility. In this case, the blood could be transfused because the minor incompatibility was equal with the auto-control indirect antihuman globulin test. Information of diagnosis and previous medical history is necessary in the pre-transfusion examination. **Wandani Syahrir, Rachmawati Muhiddin, Mansyur Arif.** Weak Antigen and Mixed Field Agglutination in Suspected Chronic Myeloid Leukemia Patient

Keywords: CML, cross match test, mixed field, weak antigen

PENDAHULUAN

Transfusi didahului dengan prosedur pra-transfusi yang terdiri atas dua tes, yaitu tes penentuan golongan darah dan tes uji silang serasi.¹ Tes penentuan golongan darah terdiri dari *forward grouping* untuk identifikasi antigen pada eritrosit dan *backward grouping* untuk identifikasi antibodi pada serum. Pada keadaan normal, ada kesesuaian antara identifikasi eritrosit dan identifikasi antibodi pada serum (**Gambar 1**).^{2,3}

Pada permukaan eritrosit terdapat berbagai jenis glikoprotein dan glikolipid yang diatur secara genetik. Substansi seluler merupakan produk gen spesifik dan juga imunogenik, sehingga mampu merangsang pembentukan *alloantibody* spesifik bila masuk ke dalam

tubuh seseorang yang tidak memiliki substansi tersebut. Substansi ini dikenal sebagai antigen golongan darah. Antigen eritrosit biasanya stabil seumur hidup, tetapi pada beberapa keadaan antigen ini dapat berubah. Salah satu perubahan adalah *weak/missing* antigen, yaitu reaksi lemah atau bahkan tidak bereaksi sama sekali dengan anti-sera-A atau anti sera-B pada pemeriksaan *forward grouping*. Keadaan ini dapat terjadi akibat melemahnya ekspresi antigen A atau antigen B karena keadaan patologis.^{4,5}

Tes uji silang serasi (*compatibility test*) adalah reaksi silang *in vitro* antara darah pasien dan darah donor yang akan ditransfusikan. Tes ini untuk mengetahui kesesuaian antara antigen eritrosit donor dan antibodi serum pasien.^{1,4}

Tes uji silang serasi terdiri dari:^{1,4}

1. Reaksi silang mayor: eritrosit donor + serum resipien
Memeriksa ada tidaknya aglutinin resipien yang mungkin dapat merusak eritrosit donor saat pelaksanaan transfusi
2. Reaksi silang minor: serum donor + eritrosit resipien
Memeriksa ada tidaknya aglutinin donor yang mungkin dapat merusak eritrosit resipien. Reaksi ini dianggap kurang penting dibanding reaksi silang mayor, karena aglutinin donor akan sangat diencerkan oleh plasma di dalam sirkulasi darah resipien.

Salah satu reaksi yang dapat terjadi pada uji silang serasi yaitu *mixed-field agglutination*. Reaksi ini dapat terjadi karena sebagian

LAPORAN KASUS



eritrosit pasien memiliki dua jenis antigen, yaitu antigen yang sesuai dengan darah yang diujikan dan antigen yang tidak sesuai dengan darah yang diujikan.⁶

Chronic myeloid leukemia (CML) merupakan salah satu bentuk leukemia yang ditandai dengan peningkatan dan pertumbuhan sel mieloid yang tidak teratur di sumsum tulang. *Chronic myeloid leukemia* merupakan kelainan klonal sel punca pluripoten. Penyakit ini dijumpai pada sekitar 15% kasus leukemia.^{7,8}

Pada *chronic myeloid leukemia* terjadi *injury* pada DNA, yaitu translokasi pada kromosom 9 dan 22, akibatnya bagian dari onkogen ABL1 berpindah ke gen BCR pada kromosom 22 dan bagian kromosom 22 berpindah ke kromosom 9. Kromosom 22 abnormal merupakan kromosom *Philadelphia* (Gambar 2).^{7,8}

Prosedur transfusi pasien CML dengan *weak/missing* antigen eritrosit dikaitkan dengan antigen A dan antigen B yang terletak di kromosom 9, yang dapat menghasilkan uji silang serasi dengan hasil *mixed field*.^{7,8}

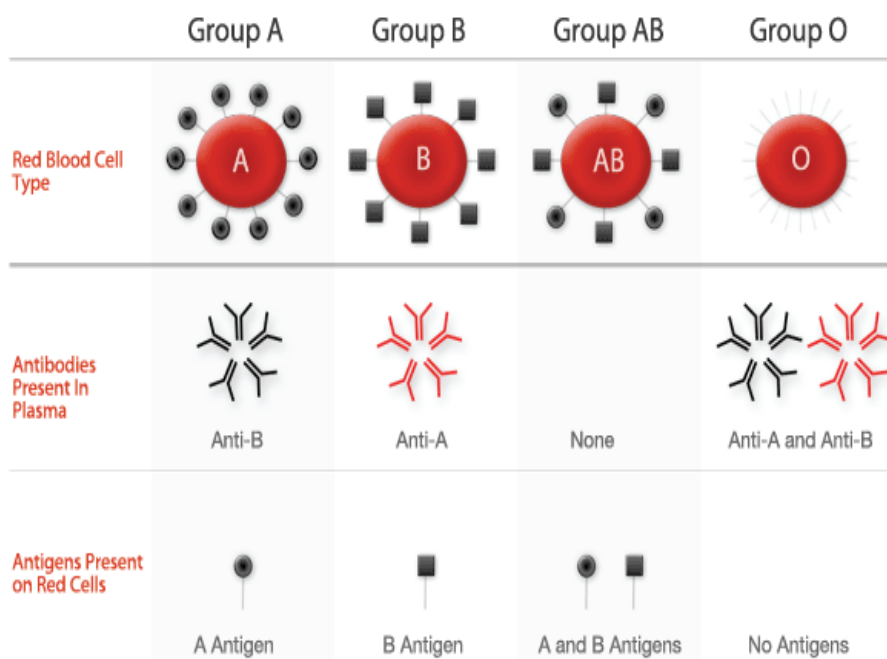
LAPORAN KASUS

Seorang wanita, 24 tahun, masuk rumah sakit dengan keluhan lemah sejak 1 minggu. Pasien juga merasa pusing dan mual serta perut makin membesar sejak 10 bulan yang lalu. Pasien telah didiagnosis suspek *chronic myeloid leukemia* (CML) sejak 4 bulan. Pasien mendapatkan terapi *hydroxyurea* 2 x 500 mg, namun terhenti sejak 2 minggu yang lalu. Tidak ada riwayat penyakit lain.

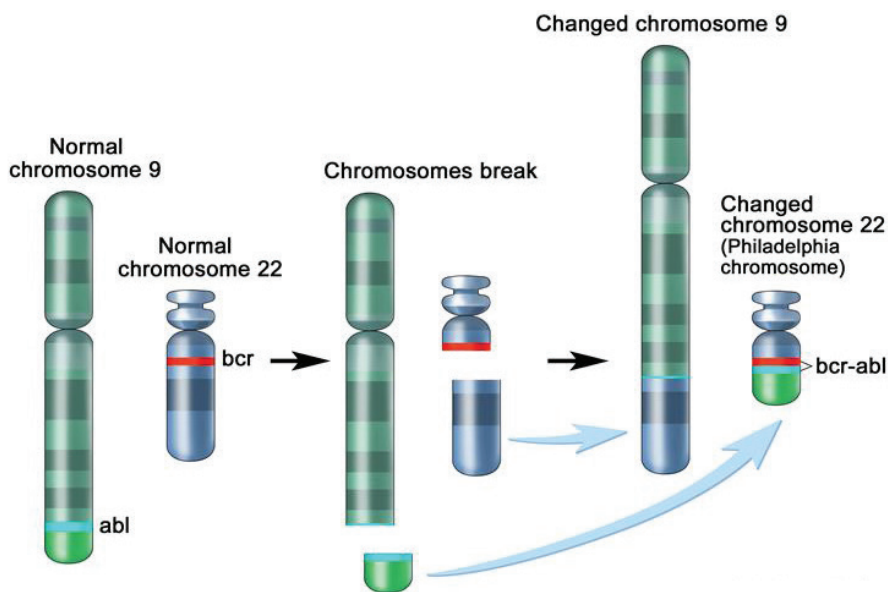
Pasien gizi kurang, *compos mentis*. Tekanan darah 100/70 mmHg, nadi 84x/menit, pernapasan 20x/menit, dan suhu 36,9°C.

Pada pemeriksaan fisik didapatkan kesan anemis, hepar teraba 2 jari bawah *arcus costa*, kenyal, permukaan rata, nyeri tekan, tepi tajam. Lien teraba *schuffner* 7-8, permukaan rata, nyeri tekan tidak ada. Pemeriksaan lain dalam batas normal.

Hasil pemeriksaan laboratorium (07/08/2015) yang didapatkan antara lain: Hemoglobin (Hb) 6,6 g/dL, eritrosit 1,480,000/mm³, leukosit 629,080/mm³, hematokrit 15,4%, *mean corpuscular volume* (MCV) 104,1 fl, *mean corpuscular hemoglobin* (MCH) 44,6 pg, *mean*



Gambar 1. Pemeriksaan golongan darah ABO²



Gambar 2. Translokasi kromosom 9 dan 22 (Sumber: www.cancer.gov)

Tabel 1. Hasil pemeriksaan golongan darah ABO dan *rhesus* pasien

Inkubasi	Forward Grouping			Reverse Grouping	
	Anti-A	Anti-B	<i>Rhesus</i>	Sel A1	Sel B
	+1	0	+4	0	3+
Suhu 24°C (30 menit)	+2	0	+4	0	3+

Kesan: golongan darah A *rhesus* positif dengan *weak antigen*.

corpuscular hemoglobin concentration (MCHC) 42,9 g/dL, trombosit 149.000/mm³, *red blood cell distribution width-cell volume* (RDW CV) 23,0%, *red blood cell distribution width-*

standard deviation (RDW-SD) 83,6 fl. Hitung jenis: limfosit 7,1%, monosit 8,8%, neutrofil 68,1%, eosinofil 9,6%, dan basofil 6,4%. Pada pemeriksaan kimia darah (07/08/2015)



didapatkan: gula darah sewaktu 79 mg/dL, ureum 17 mg/dL, kreatinin 0,7 mg/dL, SGOT 16 U/l, SGPT 4 U/l, dan asam urat 8,9 mg/dL. Evaluasi darah tepi (April 2015) diduga *chronic myeloid leukemia* (CML). Diagnosis utama: Diduga CML dengan diagnosis sekunder yaitu gizi kurang dan *hiperuricemia*.

Terapi saat masuk rumah sakit antara lain rehidrasi NaCl 0,9% 45 tetes per menit, *hydroxyurea* 500 mg/12 jam/oral, rencana transfusi *packed red cell* (PRC) 2 kantong, dan pemeriksaan *bone marrow aspiration* (BMP).

Hasil pemeriksaan golongan darah ABO dan *rhesus* tertera pada tabel 1.

Tes uji silang serasi metode gel hasilnya sesuai gambar 3.

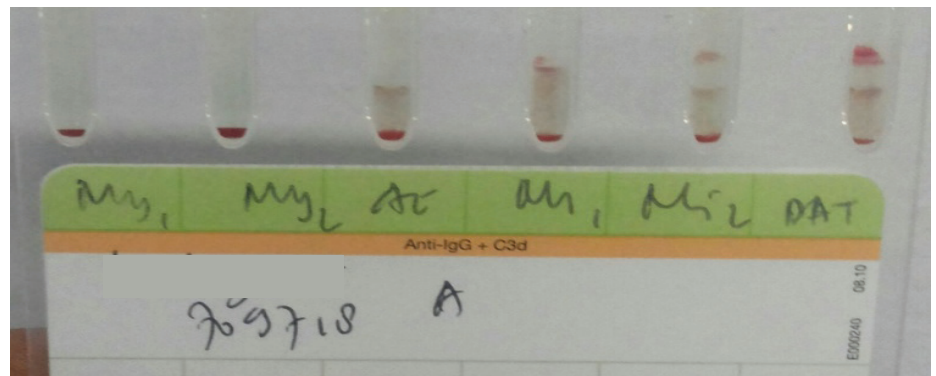
DISKUSI

Pada pasien ini, hasil pemeriksaan golongan darah⁹ dapat dilihat pada tabel 1. *Forward grouping* eritrosit pasien menunjukkan aglutinasi minimal (+1) dengan *reagen* anti-A dan tidak terjadi aglutinasi pada reagen anti-B, *reverse grouping* serum pasien menunjukkan hasil reaksi dengan sel B positif (3+).

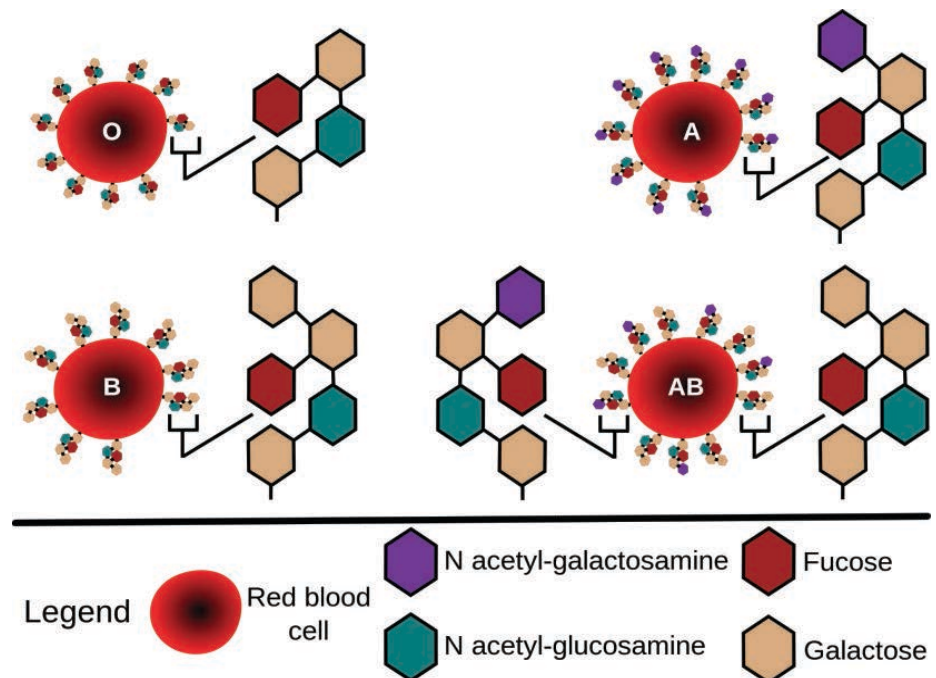
Aglutinasi yang terjadi pada *forward* dan *reverse grouping*, memberi kesan pasien golongan darah A, tetapi hasil aglutinasi lemah. Konfirmasi golongan darah dilakukan dengan inkubasi eritrosit dan antisera terlebih dahulu selama 30 menit pada suhu kamar (24°C), memberi kesan golongan darah A namun mengalami *weak antigen* pada *forward grouping*.^{3,9}

Weak antigen pada *forward grouping* dapat disebabkan oleh dua hal, yaitu ABO *subgroup* atau kondisi patologi, misalnya leukemia dan beberapa tumor *solid*. Kondisi ABO *subgroup* jarang ditemukan. *Subgroup A* hanya terdapat <1% populasi golongan A, sedangkan *subgroup B* lebih jarang lagi. Penurunan alel alternatif pada lokus ABO menyebabkan berkurangnya jumlah epitop per eritrosit, mengakibatkan melemahnya reaksi dengan reagen anti-A dan anti B, atau bahkan tidak ada reaksi sama sekali.^{3,4}

Kondisi patologi seperti leukemia, khususnya CML pada pasien ini, dapat juga memberikan gambaran *weak antigen* pada *forward grouping*.



Gambar 3. Hasil uji silang serasi pasien (Sumber: Dokumentasi pribadi)
(Keterangan: My: uji silang mayor donor 2; My2: uji silang mayor donor 2; Mn1: uji silang minor donor 1; Mn2: uji silang minor donor 2; AC: *auto-control*; DAT: *direct anti-globulin test*)
Kesan: Mayor 1 dan 2: negatif; Minor 1 dan 2: *mixed-field*; *Auto-control*: *mixed-field*; *Direct anti-human globulin test*: *mixed-field*.



Gambar 4. Ilustrasi skematik struktur oligosakarida dari antigen A, B, dan H.⁴

Pembentukan gen A, B, dan H adalah hasil interaksi gen-gen pada 3 lokus yang terpisah (ABO, Hh, dan Se).^{3,4} Gen ini tidak mengkode pembentukan enzim *glycosyltransferase* yang berfungsi melekatkan gugus gula pada substansi prekursor dasar. Antigen A, B, dan H dibentuk dari bahan dasar yang sama (disebut *paragloboside* atau *glycan*), gugus gula akan dilekatkan sebagai respons terhadap enzim transferase khusus yang dikode oleh gen yang diturunkan. Antigen H merupakan prekursor antigen A dan B. Penurunan gen H menyebabkan pembentukan antigen H. Gen H dan Se berhubungan erat dan terletak pada kromosom 19, berlawanan dengan gen ABO yang terletak pada kromosom 9. Gen H dan

gen Se bukan merupakan bagian dari sistem golongan darah ABO, namun penurunannya mempengaruhi ekspresi antigen A dan antigen B. Gen H harus diturunkan untuk membentuk antigen ABO pada eritrosit dan gen Se harus diturunkan untuk membentuk gen ABO pada cairan sekresi. Pada golongan darah A, setelah gen H mengkatalis penambahan *L-fucose* pada rantai, maka gen A mengkode untuk produksi *galactosaminyl transferase* yang mengkatalis penambahan *N-acetylgalactosamine* pada rantai tersebut.^{3,4}

Proses ini terganggu pada pasien CML, karena pada CML terjadi translokasi kromosom 9 dan 22 (kromosom *Philadelphia*), sedangkan gen



A terletak pada kromosom 9 (9q34.2). Hal ini sangat mungkin mengganggu produksi *galactosaminyl transferase* gen A, sehingga *N-acetylgalactosamine* gagal ditambahkan pada rantai gen H, menyebabkan terjadinya *weak/missing* antigen.³⁻⁵ Pasien dengan golongan darah A *weak antigen rhesus* negatif, dengan dua ekspresi antigen menyebabkan *mixed field agglutination*.

SIMPULAN

Hasil penentuan golongan darah pasien positif lemah (+2) dan uji silang serasi yang *mixed field*, dapat berubah seiring dengan banyaknya antigen eritrosit yang melemah/hilang. Pada pasien ini, dengan hasil uji silang serasi mayor negatif; minor, auto-kontrol, dan DAT *mixed field agglutination*, serta melihat latar belakang kondisi di atas, darah dapat ditransfusikan dengan pengawasan.⁵

SARAN

Informasi diagnosis dan keadaan pasien merupakan hal yang penting, sehingga saat menemukan *weak antigen* pada penentuan golongan darah dan *mixed field agglutination* pada uji silang serasi, kita dapat menentukan penyebab dari kondisi ini. Dengan menemukan dan menentukan latar belakang dari kondisi ini, maka kita dapat memutuskan apakah darah dapat ditransfusikan atau tidak.

DAFTAR PUSTAKA

1. British Committee for Standards in Haematology, Milkins C, Berryman J, Cantwell C, Elliott C, Haggas R, et al. Guidelines for pre-transfusion compatibility procedure in blood transfusion laboratories. *Transfus Med*. 2013;23(1):3-35. doi: 10.1111/j.1365-3148.2012.01199.x.
2. Australian Red Cross Blood Service. ABO and RhD [Internet]. 2016 Nov 18. Available from: www.transfusion.com.au.
3. Dalimoenthe NZ. Diskrepansi golongan darah ABO. In: *Sistem golongan darah ABO*. 1st ed. Bandung: Divisi Hematologi Klinik Dept/SMF Patologi Klinik FK Unpad/RSHS; 2014. p. 6-43
4. Bethesda DL. Blood groups and red cell antigen [Internet]. 2014. Available from: www.ncbi.nlm.nih.gov/books.
5. Winters JL, Howard DS. Red blood cell antigen change in malignancy: Case report and review. *Immunohematology J Blood Serol Edu*. 2001; 17(1):1-9
6. Shastry S, Murugesan M, Bhat S. Mixed field agglutination: Unusual causes and serological approach. *Asian J Transfusion Sci*. 2014;8(1):4
7. Hoffbrand AV, Moss PAH. *Essential haematology*. In: *Leukemia myeloid kronis*. 6th ed. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC; 2013. p. 177-81.
8. Leukemia and Lymphoma Society. Chronic myeloid leukemia [Internet]. 2014. Available from: www.lls.org.
9. New Foundland Labrador. Standard operating procedure for resolving ABO & Rh blood group discrepancies [Internet]. 2012. Available from: www.health.gov.nl.ca.