

PERUBAHAN GOLONGAN DARAH PADA PENDERITA LEUKEMIA MIELOBLASTIK AKUT

IW Losen Adnyana, K Suega
Bagian/SMF Ilmu Penyakit Dalam, FK Unud/RS Sanglah Denpasar
Email: losenadnyana@yahoo.com

ABSTRACT

We reported a case of acute leucemia (AML-M6) that experienced change of blood group. Leukemia is hematologic malignancy with differentiation abnormality at grades haematopoetic stem cell that can make progressive expansion from malignant clone cell in bone marrow and than spread to systemic circulation. In ABO blood system, group A with A antigen and anti B antibody, group B with B antigen and A antibody, O group without AB antigen and antibody. In this case, acute leukemia be confirmed with blood smear and bone marrow puncture. Changes of blood group known after remission induction chemotherapy according to AML-M6 regiment. Post chemotherapy, there was changes O to A blood group according to ABO system. On family examination showed result of subgroup A of blood group previously. On acute leucemia or other hematopoitic disease, there are two mechanism for explanation change of ABO blood system. The first hematologic malignancy induced loss of ABO antigen due to inactivity of transferae A and B as the result was loss or decreased of antigen A and or B with simulant increase of H antigen. Second, loss of ABH antigen in certain type of leucemia preceeding by loss of heterogenicity. ABO antigen will reversed after proper treatment of leucemia itself.

Keywords: Acute leukemia, changes of blood group, chemotherapy

PENDAHULUAN

Sejak ditemukannya sistem ABO oleh Landsteiner tahun 1900 sampai dengan tahun 1999, menurut International Society of Blood Transfusion (ISBT) terdapat 25 sistem golongan darah dan lebih dari 250 antigen golongan darah yang telah diidentifikasi. Sistem golongan darah yang diperiksa dalam pelaksanaan transfusi darah secara rutin adalah sistem ABO dan Rhesus. Untuk penggolongan darah sistem ABO dijabarkan sebagai berikut golongan darah A dengan antigen A dan antibodi anti B, golongan darah B dengan antigen B dan antibodi anti A, golongan darah AB dengan antigen A dan B dan tidak ada antibodi, serta golongan darah O tidak ada antigen dengan antibodi

anti A, anti B dan anti AB. Untuk sistem Rhesus dijabarkan sebagai berikut: anti Rh₀ (D) positif, dengan kontrol Rh negatif, tipe Rh adalah D+, untuk Rh₀ (D) negatif, dengan kontrol Rh negatif, tipe Rh adalah D-(d), bila anti Rh₀ (D) positif, kontrol Rh positif maka untuk menentukan tipe Rh harus diulang atau diperiksa dengan Rh₀ (D) *typing* (*saline tube test*).¹

Pada pasien dengan keganasan hematologi khususnya dari *myeloid lineage* bisa terjadi perubahan golongan darah terutama pada sistem ABO. Ini terutama diakibatkan lemah atau hilangnya beberapa antigen yang terdapat dalam sistem ABO yang selanjutnya disebut dengan ABH antigen.²

Lemah atau hilangnya A, B, dan H antigen dari permukaan sel darah merah bisa terjadi pada pasien

dengan keganasan hematologi, dan pertama kali dilaporkan oleh Van Loghem, *et al.* yang menjelaskan melemahnya antigen A pada pasien dengan Leukemia Mieloblastik Akut (LMA), dan selanjutnya terlihat normal kembali setelah perbaikan dari LMA tersebut. Kehilangan A dan B antigen terjadi pada 28 % pasien yang diamati (8/29) dimana 17% dari pasien (5/29), hilangnya A atau B antigen merupakan konsekuensi yang tidak langsung dari hilangnya prekursor H antigen.²⁻⁵

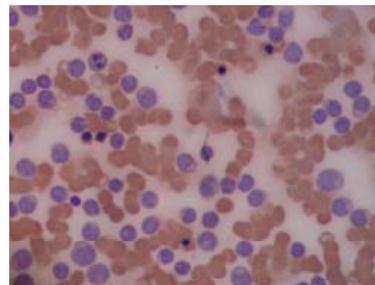
Pada laporan kasus ini diangkat sebuah kasus dimana terjadi kehilangan A antigen pada penderita leukemia mieloblastik akut dan kembali normal dengan perbaikan dari penyakitnya.

KASUS

Seorang wanita umur 58 tahun suku Bali, datang kerumah sakit tanggal 1 Agustus 2008 dengan keluhan badan pucat dan lemah. Keluhan dirasakan lebih kurang 1 bulan. Badan lemah dirasakan seperti sehabis melakukan aktivitas berat. Penderita juga merasakan cepat merasa lelah sehabis beraktivitas, mengeluh kepala pusing dan mata sering berkunang-kunang. Kepala pusing dirasakan seperti cekot-cekot dan sering berputar-putar. Beberapa minggu sebelum masuk rumah sakit penderita juga mengeluh panas badan yang dirasakan terus menerus. Panas terasa teras diseluruh badan dan hanya turun dengan obat penurun panas. Kadang-kadang penderita mengeluh gusi berdarah dan gusi bengkak tetapi berhenti dengan sendirinya. Jantung berdebar-debar, sesak napas dan berkeringat malam tidak dirasakan oleh penderita. Penderita tidak mengeluh kencing warna merah atau buang air besar (BAB) warna merah atau hitam. Penderita juga tidak mengeluh mual dan juga tidak muntah.

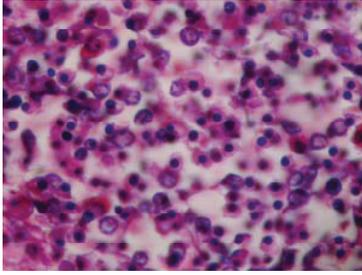
Tanggal 28 Januari 2008 penderita pernah dirawat di Rumah Sakit Sanglah dengan keluhan yang

sama. Penderita dicurigai menderita leukemia akut. Pada tanggal 30 Januari 2008 penderita dilakukan *bone marrow puncture* (BMP) di *spina iliaca postero superior* (SIPS) dextra, dan pada tanggal 9 Pebruari 2008 hasil BMP telah selesai diperiksa di Bagian/SMF Patologi Anatomi FK Unud/ RSUP Sanglah Denpasar dengan No. PB: 0281/PP/2008. Hasil diskripsi dari BMP tersebut secara mikroskopis didapatkan: sediaan pertama berupa trepin terdiri dari jaringan trabekula tulang dan sedikit jaringan sumsum tulang yang hiperseluler. Tipe sel pada sumsum sulit ditentukan karena morfologi sulit dievaluasi. Sediaan kedua dan ketiga terdiri dari banyak jaringan sumsum diantara sel sel eritrosit. Sumsum tulang tampak hiperseluler, dominan (> 50%) terdiri dari sel-sel normoblast dan normosit. Dari hasil pemeriksaan sitologi didapatkan gambaran sebagai berikut hapusan terdiri dari sebaran sel-sel normosit dan normoblast diantaranya tampak pula sel matur.



Gambar 1. Gambaran hapusan darah tepi saat pertama kali MRS (Januari 2008)

Dari gambaran hasil pemeriksaan BMP tersebut penderita disimpulkan menderita leukemia mieloblastik akut (LMA-M6), dan selanjutnya penderita akan direncanakan untuk dilakukan kemoterapi dengan pilihan regimen berupa “*three plus seven regiment*” yaitu dengan dounorubisin dan ara-C yang tentunya dengan terpenuhi persyaratan untuk dilakukan kemoterapi.



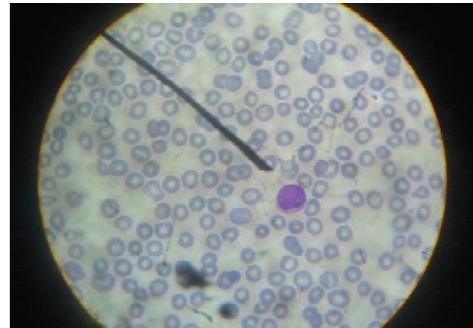
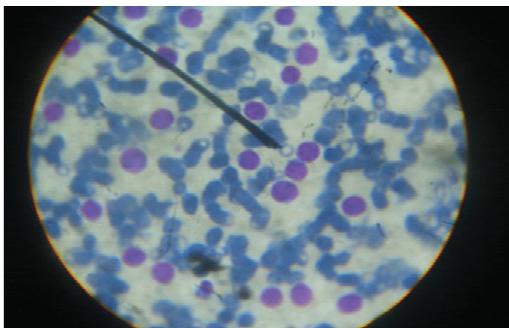
Gambar 2. Gambaran sumsum tulang pasien

Pada pemeriksaan Darah Lengkap (DL) tanggal 6 Februari 2008 didapatkan hasil: WBC 103 k/ul, neu 0,798 k/ul, lym 68,3 k/ul, mono 29,8 k/ul, eos 0,625 k/ul, baso 3,45 k/ul, Hb 6,95 g/dl, HCT 22,7 k/ul, MCV 91,2 fl, MCH 27,9 pg, PLT 10,3 k/ul. Dari data laboratorium ini penderita menderita anemia dan trombositopenia yang diakibatkan oleh leukemia, maka akan direncanakan pemberian transfusi darah berupa *Packed Red Cell* (PRC) dan transfusi *Thrombocyte Concentrate* (TC). Prosedur pemberian transfusi darah dilakukan yaitu darah penderita dilakukan *cross matching* di Palang Merah Indonesia (PMI) dan didapatkan dengan golongan darah O Rhesus (+). Sehingga selanjutnya penderita mendapatkan transfusi PRC dari donor dengan golongan darah O. Reaksi transfusi saat itu tidak ada.

Pada tanggal 12 Februari penderita dilakukan kemoterapi. Tanggal 25 Februari penderita diperbolehkan keluar rumah sakit karena kondisi dan persyaratan untuk dirawat poliklinik sudah terpenuhi.

Pada tanggal 1 Agustus seperti diatas penderita masuk rumah sakit lagi dalam kondisi anemia dan gusi bengkak. Dari pemeriksaan fisik didapatkan dengan kesan umum tampak lemah, pemeriksaan mata didapatkan kesan anemia, tidak ada ikterus, pemeriksaan thorak dengan suara jantung 1 dan 2 tunggal, murmur (-). Paru dengan suara napas vesikuler tidak ada ronki dan *wheezing*. Pada pemeriksaan abdomen tidak didapatkan distensi, bising usus normal, hepar dan lien tidak teraba. Dari pemeriksaan ekstremitas tidak ada edema, perdarahan kulit juga tidak ada.

Pada pemeriksaan laboratorium tanggal 31 Juli 2008 didapatkan gambaran WBC 74,03 k/ul, neu 12,88 k/ul, lym 1,58 k/ul, mono 56,65 k/ul, eos 0,31 k/ul, baso 1,10 k/ul, Hb 9,0 g/dl, HCT 27,1%, MCV 83,3 fl, MCH 27,5 pg, PLT 29 k/ul. Hemoglobin ulangan pada tanggal 2 Agustus 2008 adalah Hb 7,99 g/dl, HCT 24,5%, MCV 84,8 fl, MCH 27,2 pg, PLT 19,3 k/ul. Berdasarkan pemeriksaan kimia klinik didapatkan gambaran berupa SGOT 10,8 u/l, SGPT 9,9 u/l, bilirubin total 0,68 mg/dl, bilirubin direk 0,12 mg/dl, pemeriksaan thorak foto didapatkan kesan kardiomegali dan tidak tampak proses spesifik pada paru. Hapusan darah tepi didapatkan gambaran eritrosit kesan menurun, morfologi normokromik, normositer, poikilositosis. Leukosit kesan meningkat, dengan gambaran sel muda yaitu dominan mieloblast, trombosit dengan kesan menurun.



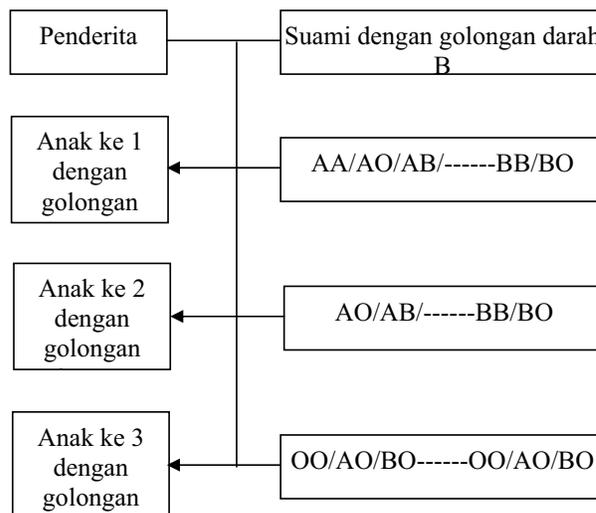
Gambar 3. Hapusan darah tepi pasien sebelum dan sesudah kemoterapi

Pada saat itu penderita akan direncanakan untuk dilakukan kemoterapi ulangan dengan regimen *three plus seven* (dounorubisin dan ara-C). Untuk terapi suportif mengatasi anemianya diberikan transfusi darah. Yang tentunya dilakukan *cross match* di PMI dengan hasil golongan darah penderita dengan sistem ABO adalah A. Karena pada Bulan Februari penderita golongan darah O jadi dilakukan *cross match* ulang dan hasilnya tetap sama yaitu golongan darah A dengan Rhesus (+).

Pada tanggal 4 Agustus penderita dikonsultasikan ke Patologi Klinik sub unit transfusi darah untuk tatalaksana terapi transfusi, dan hasil konsultasi diputuskan untuk dilakukan transfusi dengan golongan darah A Rhesus (+). Pada tanggal 6 Agustus 2008 penderita diberikan transfusi darah dari donor dengan golongan darah A, dan ada reaksi transfusi berupa urtikaria tetapi cepat menghilang tanpa dilakukan terapi spesifik.

Tanggal 11 Agustus 2008 dilakukan rapat tim medis dengan unit transfusi darah. Dari hasil rapat team itu disarankan untuk melakukan *family study* golongan darah dan uji cocok silang setiap amprah darah. Dari *family study* golongan darah hanya didapatkan secara horizontal karena orang tua penderita sudah meninggal. Jadi dilakukan penelusuran suami, dan anak-anak penderita. Dan didapatkan hasil sebagai berikut suami penderita mempunyai golongan darah B, anak ke pertama dengan golongan darah AB, anak ke dua dengan golongan darah B, dan anak ke tiga dengan golongan darah O. Dengan melihat data ini kemungkinan penderita sebelum mengalami penyakit leukemia ini mempunyai golongan darah A.

Tanggal 11 Agustus 2008 dilakukan kemoterapi. Pemeriksaan laboratorium saat itu dengan WBC 54,86 k/ul, Hb 10 g/dl, HCT 30%, MCV 84,6 fl, MCH 28,1 pg, PLT 17 k/ul, neu 8,42 k/ul, lym 2,18 k/ul, mono 41,9 k/ul, eos 0,18 k/ul, baso 0,60 k/ul, dan kemoterapi pun diberikan dengan regimen *three plus seven*. Pada hari terakhir perawatan penderita dilakukan hapusan



Gambar 4. Bagan *family study* keluarga pasien

darah tepi ulangan dengan didapatkan kesan eritrosit jumlah normal dengan gambaran normokromik normositer (N-N), lekosit kesan normal dengan blast masih positif dengan jumlah yang sudah sangat menurun, trombosit kesan menurun, keluhan-keluhan saat penderita masuk pun sudah mulai berkurang. Dengan mempertimbangkan keadaan tersebut penderita diperbolehkan rawat poliklinik.

PEMBAHASAN

Leukemia adalah keganasan hematologik akibat proses neoplastik yang disertai gangguan diferensiasi (*maturation arrest*) pada berbagai tingkatan sel induk hemopoitik sehingga terjadi ekspansi progresif dari kelompok (*clone*) sel ganas tersebut dalam sumsum tulang, kemudian sel leukemia beredar secara sistemik.^{5,6}

Leukemia akut merupakan leukemia dengan perjalanan klinis yang cepat, tanpa pengobatan rata-rata penderita meninggal dalam 2 – 4 bulan. Namun dengan pengobatan yang baik ternyata leukemia akut mengalami kesembuhan lebih banyak dibanding dengan leukemia kronik.^{2,6} Salah satu leukemia akut yang sering pada dewasa adalah leukemia mieloid

akut (LMA) yaitu suatu penyakit yang ditandai dengan transformasi neoplastik dan gangguan diferensiasi sel-sel progenitor dari seri myeloid.^{2,3,5-7}

Di Negara maju seperti Amerika Serikat LMA merupakan 32% dari seluruh kasus leukemia. Penyakit ini lebih sering ditemukan pada dewasa (85%) dibanding pada anak-anak (15%). Secara umum tidak didapatkan adanya variasi antar etnik tentang insiden LMA, meskipun pernah dilaporkan LMA tipe M3 lebih besar pada Ras Hispanik yang tinggal di Amerika Serikat dibanding dengan Ras Kaukasia.^{2,3}

Pada sebagian besar kasus etiologi LMA tidak diketahui secara pasti. Meskipun demikian ada beberapa faktor yang diketahui dapat menyebabkan atau setidaknya sebagai faktor predisposisi LMA pada populasi tertentu. Benzene suatu senyawa kimia yang banyak dipakai pada industri kulit diketahui sebagai zat leukomogenik.^{2-4,7}

Patogenesis utama LMA adalah adanya *maturity blockade* yang menyebabkan proses diferensiasi sel-sel seri myeloid terhenti pada sel-sel muda (blast) dengan akibat terjadinya akumulasi blast di sumsum tulang. Akumulasi blast ini akan menyebabkan gangguan hematoposis normal yang akhirnya akan menyebabkan sindrom kegagalan sumsum tulang yang akan ditandai dengan adanya sitopenia (anemia, leukopenia dan trombositopenia). Selain itu sel blast yang terbentuk juga mempunyai kemampuan untuk migrasi keluar sumsum tulang dan berinfiltrasi ke organ-organ lain seperti kulit, tulang, jaringan lunak dan sistem syaraf pusat serta merusak organ-organ tersebut dengan segala akibatnya.^{5,7}

Secara klasik diagnosis LMA ditegakkan berdasarkan pemeriksaan fisik, morfologi sel dan pengecatan sitokimia. Berdasarkan pemeriksaan morfologi sel dan pengecatan sitokimia, FAB pada tahun 1976 mengklasifikasikan LMA menjadi 8 sub type (M0 sampai dengan M7).^{3,5-7} Pengecatan sitokimia yang penting untuk pasien LMA adalah *Sudan Black B* (SSB) dan *Mieloperoxidase* (MPO). Kedua pengecatan sitokimia tersebut memberikan hasil positif pada pasien LMA type M1, M2, M3, M4 dan M6.⁵⁻⁷

Pada kasus ini penderita menurut FAB didiagnosis dengan LMA M6 berdasarkan dari pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang berupa hapus darah tepi dan pemeriksaan BMP. Sedangkan pemeriksaan sitogenetik dan *immunophenotyping* tidak dilakukan karena keterbatasan biaya.

LMA M6 adalah suatu keganasan hematologi yang sering pada orang dewasa. Merupakan penyakit yang jarang dan kejadiannya antara 5 – 6% dari kasus leukemia akut. LMA M6 ditandai dengan eritroblast berukuran sedang sampai besar dengan sitoplasma yang basopilik, dengan vacuola, inti bulat, kromatin halus dengan satu atau lebih nukleus. Gambaran *immunophenotype* M6 tergantung pada tahap diperensiasi dari eritroblast, adanya ekspresi dari glikoprotein A, hemoglobin A dan tidak ada *myeloperoxidase*. Marker myeloid yang lain seperti (CD13, CD33) sering dapat dideteksi pada LMA. Antigen yang terkait dengan megakariosit seperti (CD41 dan CD61) biasanya negatif.^{2,8-10} Sitogenetik kariotipe yang kompleks dengan beberapa kelainan struktural pada kromosom 5 dan 7 sering didapatkan. Salah satu yang paling penting adalah membedakan dengan hiperflasi eritroid karena kekurangan vitamin B12 dan asam folat yang mana pasien akan berespon dengan pemberian suplemen asam folat dan vitamin B12.^{3,6,8,10}

Secara umum tidak ada perbedaan terapi pada masing-masing subtipe LMA kecuali pada LMA-M3. Tujuan pengobatan pada pasien LMA adalah untuk mengeradikasi sel-sel klonal leukemia dan untuk memulihkan hematoposis normal didalam sumsum tulang. *Survival* jangka panjang hanya didapat pada pasien yang mendapatkan remisi komplrit. Untuk mencapai eradikasi secara maksimal diperlukan pendekatan terapi yang baik.⁴⁻⁶

Secara garis besar terapi untuk leukemia dapat digolongkan dalam 2 hal yaitu terapi spesifik seperti pemberian kemoterapi dan terapi suportif yaitu untuk mengatasi kegagalan sumsum tulang baik karena proses leukemia sendiri atau akibat terapi spesifik itu sendiri.⁵⁻⁷

Terapi spesifik yang sering yaitu dengan menggunakan kemoterapi. Tahapan pengobatan kemoterapi terdiri atas fase induksi remisi berupa kemoterapi intensif untuk mencapai remisi, yaitu suatu keadaan dimana gejala klinis menghilang, disertai blast dalam sumsum tulang kurang dari 5%. Dengan pemeriksaan morfologi tidak dapat dijumpai sel leukemia dalam sumsum tulang dan darah tepi. Berikutnya adalah fase postremisi, suatu fase pengobatan untuk mempertahankan remisi selama mungkin yang pada akhirnya akan menuju kesembuhan. Keadaan ini dapat dicapai dengan kemoterapi lanjutan yang terdiri atas terapi konsolidasi, terapi pemeliharaan, dan terapi intensifikasi lambat. Terapi dengan transplantasi sumsum tulang merupakan terapi konsolidasi yang memberikan kesembuhan permanen pada sebagian penderita terutama penderita yang berumur dibawah 40 tahun.^{5,6}

Terapi suportif pada penderita leukemia tidak kalah pentingnya dengan terapi spesifik karena akan menentukan keberhasilan terapi. Kemoterapi intensif harus ditunjang oleh terapi suportif yang intensif pula. Terapi suportif berguna untuk mengatasi akibat-akibat yang ditimbulkan oleh penyakit leukemia itu sendiri atau mengatasi efek samping dari obat. Macam-macam terapi suportif yang diberikan antara lain terapi untuk mengatasi anemia, untuk mengatasi infeksi dengan pemberian antibiotik yang sesuai, mengatasi akibat dari hiperkatabolik dan juga terapi untuk mengatasi perdarahan.⁵⁻⁷

Terapi untuk mengatasi anemia yaitu salah satunya dengan melakukan transfusi darah. Tetapi oleh karena transfusi mempunyai risiko yang cukup besar, maka pertimbangan risiko dan manfaat benar-benar harus dilakukan dengan cermat sebelum memutuskan untuk memberikan transfusi. Kesesuaian golongan darah sangat penting dilakukan sebelum pemberian transfusi.⁵⁻⁸

Beberapa prosedur perlu dilakukan sebelum melakukan transfusi ke penerima darah (resipien). Salah satunya adalah uji cocok silang (*cross match*) yaitu suatu uji kompatibilitas yang merupakan prosedur

yang paling penting dan paling sering dilakukan di laboratorium unit transfusi darah. Prosedur ini dilakukan sebelum transfusi untuk memastikan seleksi darah yang tepat untuk seorang pasien dan untuk menentukan antibodi iriguler dalam serum resipien yang akan mengurangi atau mempengaruhi ketahanan hidup sel darah merah donor setelah transfusi.^{1,5,7}

Terdapat dua jenis uji cocok silang yaitu uji cocok silang mayor dan uji cocok silang minor. Uji cocok silang mayor yaitu menguji antara sel darah merah donor dengan serum resipien dan uji cocok silang minor yaitu menguji reaksi antara serum donor dengan sel darah merah resipien. Uji cocok silang mayor dilakukan pada tes pra transfusi menggunakan metode yang akan menunjukkan antibodi aglutinasi, sensitisasi, dan hemolisis, juga tes antiglobulin.¹

Pada kasus ini penderita menderita anemia dan trombositopenia sehingga memerlukan transfusi beberapa komponen darah. Salah satunya adalah sel darah merah dan trombosit. Uji cocok silang dilakukan pada saat MRS untuk pertama kalinya ternyata penderita adalah golongan darah O, sehingga diberikan transfusi dengan golongan darah O, dan pada saat MRS yang kedua penderita juga dengan kondisi anemia sehingga dilakukan uji cocok silang pra transfusi tetapi penderita didapatkan dengan golongan darah A. Dilakukan uji cocok silang ulang dan tetap dengan golongan darah A. Sehingga penderita pun diberikan transfusi dengan golongan darah A. Reaksi transfusi sempat terjadi berupa urtikaria tetapi ringan dan cepat menghilang tanpa diterapi spesifik.

Pada keganasan hematologi terutama pada pasien dengan keganasan dari seri myeloid kadang-kadang terjadi perubahan golongan darah berdasarkan sistem ABO. Hal ini dikarenakan melemah atau hilangnya antigen A, B dan H pada permukaan sel darah merah. Antigen A, B, dan H ini merupakan suatu kompleks karbohidrat yang terdiri dari glikoprotein dan glikolipid yang terdapat pada permukaan eritrosit, sel endotel, dan banyak juga terdapat pada sel epitel.¹⁻³

Pembentukan ABO yang selanjutnya disebut ABH antigen merupakan hasil dari interaksi dua glycosyl transferase. Enzim yang pertama yaitu H transferase menambahkan suatu fukose ke terminal galaktose yang merupakan suatu prekursor substance. Substansi H yang dihasilkan ini merangsang penambahan N-acetylgalactosamine pada A transferase (A antigen) dan Galactose pada B transferase (B antigen). Dan pada O terjadi ketidakaktifan (inaktif) dari transferase ini. Hilangnya antigen A,B, H dari permukaan sel darah merah baru dikenali setelah dilakukan pengamatan yang berulang pada keganasan hematologi.^{1-3,9-11}

Pada leukemia atau kelainan hematopoietik yang lain, dua mekanisme yang ada dapat menjelaskan lemahnya atau hilangnya ABO antigen. Yang pertama, yaitu A dan B transferase tidak aktif. Dimana hasilnya adalah melemahnya atau hilangnya A dan/atau B antigen bersamaan dengan meningkatnya H antigen. Sebab H antigen tidak lagi mengkonversi A dan B antigen. Yang kedua, yaitu hilangnya ABH pada beberapa kasus leukemia didahului dari hilangnya *heterosigosity*. Ini terlihat pada tidak aktifnya H transferase yang mengkode kromosom 19q13 ini mungkin karena penurunan dari substance H sehingga menghasilkan penurunan dari substance A dan atau B. Gen yang mengkode A dan B transferase lokasinya pada kromosom 9q34, Sedangkan H antigen pada kromosom 19q13. Pada keganasan seri myeloid sering terjadi penghapusan pada gen 9q23 – 31 bahkan kadang meluas sampai 9q34. *Break point* untuk translokasi kromosomal terjadi yang pada akhirnya translokasi ini dapat merusak gen sehingga mencegah ekspresi H transferase.^{1,2,11}

Perubahan antigen ABH pada keganasan hematologi pertama kali dilaporkan oleh Loghem, *et al.* yang menggambarkan sangat lemahnya ekspresi dari antigen A pada sel darah merah seorang pasien dengan AML yang sebelumnya menunjukkan ekspresi antigen normal. Hilangnya antigen ABH juga terlihat dibanyak sel tumor termasuk kandung kemih, paru-paru, leher

rahim dan tiroid, juga berkaitan dengan stadium tumor, potensi metastase dan prognosis yang jelek. Mengenai mekanismenya perlu penjelasan lebih lanjut.^{1,2,12,13}

Tidak seperti keganasan epitel, dimana hilangnya antigen ABH pada keganasan myeloid hanya terlihat pada sel darah merah karena kebanyakan hematopoiesis yang terjadi tidak mengekspresikan antigen ABH. Pendapat ini didukung oleh Salmon, *et al.* dengan menunjukkan bahwa sel darah merah yang kekurangan antigen A dan B menunjukkan juga aktivitas dari transferase juga menurun dengan perubahan genetik pada gen ABO pada permukaan sel atau membran precursor.^{1,2}

Cara yang sistematis menentukan perubahan antigen dengan *flowcitometry* 2 warna. Dimana merupakan metode yang sensitif untuk menentukan kehilangan ekspresi antigen karena dapat menentukan kehilangan secara penuh atau sebagian dari ekspresi dan juga sering dapat mengukur jumlah sel yang terlibat. Saron dan fibac melaporkan bahwa penggunaan *flowcitometry* pada individu yang sehat dapat membedakan secara lebih jelas masing-masing antigen sehingga dipastikan bahwa *flowcitometry* dapat digunakan untuk mendeteksi ekspresi antigen serta genotipe lainnya.^{1,2,14}

Perubahan ekspresi gen pada pasien leukemia ada tiga kelompok yang berbeda. Kelompok yang pertama adalah pasien yang mengalami penurunan ekspresi H dan hilangnya antigen A atau B karena penyebab sekunder. Atau adanya ekspresi salah satu atau kedua alel gen yang mengkode antigen H dalam prekursor eritroid meskipun ada kemungkinan kehilangan dapat terjadi pada prekursor H atau bahkan mungkin karena masking dari epitope H. Pada kelompok yang kedua yaitu pasien memiliki penurunan secara intrinsik atau hilangnya aktivitas antigen A atau B, hal ini dapat dilihat dari adanya peningkatan aktivitas H, tetapi keadaan ini sangat jarang terjadi. Pada kelompok yang terakhir pasien mengalami penurunan atau kehilangan dari H antigen atau A dan B antigen.^{1-3,15}

Pada kasus ini didapatkan penderita saat terdiagnosis pertama kali dengan leukemia akut, penderita telah kehilangan A antigen sehingga dari

pemeriksaan dengan sistem ABO penderita didapatkan dengan golongan darah O.

Hilangnya ABO antigen merupakan hal yang menarik. Ada beberapa kasus hilangnya atau melemahnya ABO antigen telah terdeteksi sebelum diagnosis leukemia ditegakkan. Telah disarankan identifikasi dari hilangnya ABO antigen harus mengarahkan pada pencarian penyakit hematopoietik yang mendasarinya.

Akhirnya perubahan dari ABO antigen terutama pada keganasan hematologi yang mengalami perubahan golongan darah dan kembali ke golongan darah semula merupakan cerminan dari tingkat remisi penyakitnya. Ekspresi dari H antigen pada A dan B kembali normal dengan perbaikan dari klinis dan laboratorium pada penyakit yang mendasarinya.^{1,2}

Pada kasus ini didapatkan penderita leukemia akut dengan golongan darah A setelah mendapatkan terapi spesifik berupa kemoterapi. Dimana sebelum dilakukan terapi spesifik penderita didapatkan dengan golongan darah O, dan dari *family study* memang sebenarnya penderita merupakan golongan darah A.

RINGKASAN

Telah dilaporkan satu kasus leukemia akut (LMA-M6) yang mengalami perubahan golongan darah. Sesuai dengan *family study* terhadap keluarga pasien, sebenarnya penderita sebelumnya mempunyai golongan darah A. Karena pasien menderita keganasan hematologi berupa leukemia akut sehingga terjadi kehilangan dari ABO antigen dimana kehilangan ABO antigen ini bisa terjadi sebelum diagnosa LMA ditegakkan. Pada leukemia atau kelainan hematopoietik yang lain, dua mekanisme yang ada dapat menjelaskan lemahnya atau hilangnya ABO antigen. Pertama karena A dan B *transferase* tidak aktif, dimana hasilnya adalah melemahnya atau hilangnya A dan atau B antigen berbarengan dengan meningkatnya H antigen. Kedua karena hilangnya ABH pada beberapa kasus leukemia

didahului dari hilangnya *heterosigosity*. Hilangnya ABO antigen akan kembali normal dan menunjukkan golongan darah yang penderita miliki sebelumnya akan sejalan dengan perbaikan dari penyakit yang mendasarinya.

DAFTAR RUJUKAN

1. Zubairi D. Dasar-dasar transfusi darah. In: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S, editor. Buku ajar Ilmu Penyakit Dalam 4th ed. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 2006.p.682-4.
2. Bianco T, Belinda JF, Robert E, Sage, Dobrovic A. Loss of red cell A, B, and H antigen is frequent in myeloid malignancies. *Blood* 2001;97:3633-9.
3. Winter JL, Howard DS. Red blood cell antigen changes in malignancy: case report and review immunohematology. *Journal of Blood Serology and Education* 2001;17:1-8.
4. Dover GJ, Boyer SH, Zinkham WH, Kazazian HH, Pinney DJ, Sigler A. Changing erythrocyte populations in juvenile chronic myelocytic leukemia: evidence for disordered regulation. *Blood* 1997;49:355-65.
5. Bakta IM. Hematologi klinik ringkas. 1st ed. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC; 2007. p.1-75.
6. Kurniada J. Leukemia mieloblastik akut. In: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S, editor. Buku ajar Ilmu Penyakit Dalam. 4th ed. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 2006.p.716-9.
7. Everington T, Liesner RJ, Goldstone AH. The acute leukemias. In: Everington T, editor. ABC of clinical haematology. London: BMJ publishing; 2003.p.23-8.
8. Patnayak R, Paul TR, Uppin SG, Gayathri K, Rajappa S, Rao DR. Acute erythroid leukemia (AML-M6) is it rare? *Turk J Hematol* 2009;26: 38-9.

9. Domingo-Claros A, Larriba I, Rozman M, Irriguiñe D, Vallespi T, Aventin A, et al. Acute erythroid neoplastic proliferations: a biological study based on 62 patients. *Haematologica* 2002;87:148-53.
10. Novaretti AE, Domingues R, Manhani EM, Pinto PE, Dorlhiac L, Chamone. ABO genotyping in leukemia patients reveal new ABO variant alleles. *Genet Mol Res* 2008;7(1):87-94.
11. Bartova A, Novotny Z, Slepicka J. Changes in the group A antigen in a case of acute myeloblastic leukemia. *Blood* 1962;19:566-72.
12. Inoue M, Araki M, Furuta M, Yamada K, Kaneko T, Matsumoto N. Acute myeloblastic leukemia with erythrophagocytosis and ABO blood type changes. *Bull Yamaguchi Med Sch* 1989;36(2):17-9.
13. Kuhn WJ, Oliver RT, Watkins WM, Greenwell P. Leukemia induced alterations of serum glycosyltransferase enzymes. *Cancer Research* 1980;40:268-75.
14. Reid ME, Bird GW. Associations between human red cell blood group antigens and disease. *Transfus Med Rev* 1990;4:47-55.
15. Yoshida A, Kumazaki T, Dave V, Blank J, Dzik WH. Suppressed expression of blood group galactosyltransferase in a preleukemic subject. *Blood* 1985;66:990-2.