

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Polisitemia Vera (PV) adalah salah satu jenis keganasan mieloproliferatif . Pada penderita PV, terdapat produksi berlebih sel-sel darah akibat hipersensitifitas proses hematopoiesis sehingga didapatkan peningkatan hemoglobin dalam sel darah merah, leukosit granulosit, trombosit dan hematokrit.^{1,2} Polisitemia vera dan neoplasma mieloproliferatif lain belum diketahui pasti penyebabnya. Para peneliti menemukan bahwa penyakit ini dapat disebabkan oleh mutasi pada rantai sinyal komunikasi sel manusia^{3,4} Salah satunya adalah mutasi pada Janus Kinase 2 (*Jak2*), yaitu suatu tirosin kinase yang berperan dalam proses hematopoiesis.⁵

World Health Organization (WHO) memperkirakan bahwa insidensi dari penyakit ini mencapai 1/36.0000-1/100.000 dan prevalensinya mencapai 1/3.300 jiwa di seluruh dunia. Polisitemia vera umumnya menyerang semua usia namun ditemukan lebih banyak pada usia 50-70 tahun dan sangat sedikit pada anak-anak.³ Penderita polisitemia vera hampir semua (97%) mengalami mutasi gen yang disebut "*Jak2V617F*" (ditemukan dalam gen *Jak2*) dalam sel-sel hematopoetik. *Jak2V617F* juga ditemukan pada penderita keganasan mieloproliferatif lain seperti *Essential Thrombocytemia* (ET) / thrombosis esensial dan *Primary Myelofibrosis* (MF) / mielofibrosis primer,⁶ dengan distribusi *Jak2V617F* yang lebih rendah dibandingkan

dengan PV.^{2,7} Penemuan mutasi V617F pada *Jak2* ini merupakan petanda diagnosis awal pada eritrositosis, trombositosis, dan leukositosis, splenomegali, atau thrombosis vena abdominal yang penyebabnya tidak jelas diketahui.^{8,9}

PV sering menimbulkan keluhan yang tidak spesifik seperti sakit kepala, kelelahan, vertigo, gangguan penglihatan, dan rasa terbakar di epigastrium. Keluhan lain juga ditemukan seperti nyeri perut, pruritus, demam, dan melena.⁵ Komplikasi penyebab morbiditas dan mortalitas utama pada pasien penderita PV adalah timbulnya komplikasi kardiovaskular akibat trombosis. Pada trombosis, mutasi *Jak2* menyebabkan aktivasi dan interaksi leukosit dan trombosit yang menyebabkan inflamasi sehingga menyebabkan disfungsi endotel pembuluh darah. Sedangkan eritrositosis menyebabkan hiperviskositas darah yang memicu thrombosis.^{10,11} Komplikasi lain yaitu perdarahan dan risiko berkembangnya penyakit menjadi keganasan mieloid akut (*AML/Acute Myeloid Leukemia*)^{12,13}

Deteksi mutasi V617F pada gen *Jak2* merupakan kriteria diagnosis utama untuk penyakit keganasan mieloproliferatif yang sering digunakan saat ini. Pada PV, kriteria diagnosis ditambah dengan kriteria minor seperti penurunan serum eritropoetin, pemeriksaan sumsum tulang, dan pembentukan koloni eritroid endogen. Deteksi mutasi ini tidak hanya membantu diagnosis, tetapi juga membantu menentukan target terapi pada pasien.¹⁴ Setelah penemuan mutasi gen *Jak2*, kriteria diagnosis untuk PV tidak lagi hanya mengacu pada gejala klinis yang dialami pasien, namun penelitian klinik terhadap *Jak2* sebagai target terapi mulai dikembangkan dan telah berkembang terapi anti *Jak2* yang dilaporkan pada pertemuan *American Society*

of Hematology, salah satu anti *Jak2* yang digunakan adalah suatu Tirosin Kinase Inhibitor seperti Erlotinib dan Ruxolitinib.^{15,16}

Penelitian terhadap mutasi gen *Jak2* bisa mempermudah para peneliti, dokter dan para tenaga kesehatan lainnya dalam mendiagnosis polisitemia vera. Sehingga terapi yang diberikan lebih optimal, dan diharapkan akan meningkatkan harapan hidup penderita PV. Penelitian mengenai mutasi ini sudah cukup banyak dilakukan di negara berkembang namun di Indonesia hanya dilakukan di Laboratorium Pusat Riset Biomedik / *Center for Biomedical Research* (CEBIOR) Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro. Untuk itulah penulis tertarik melakukan penelitian terhadap gambaran gen *Jak2* penderita polisitemia vera di Pusat Riset Biomedik (*Center For Biomedical Research/CEBIOR*).

I.2 Rumusan Masalah

Bagaimana gambaran gen *Jak2* pada penderita polisitemia vera di CEBIOR?

I.3 Tujuan Penelitian

I.3.1 Tujuan umum

Mengetahui gambaran gen *Jak2* pada penderita polisitemia vera di laboratorium CEBIOR.

I.3.2 Tujuan khusus

1. Mengetahui distribusi positif *Jak2* pada beberapa diagnosis penyakit di Laboratorium CEBIOR.
2. Mengetahui insidensi PV di laboratorium CEBIOR

3. Mengetahui distribusi gen *Jak2* pada penderita polisitemia vera di Laboratorium CEBIOR berdasarkan usia
4. Mengetahui distribusi gen *Jak2* pada penderita polisitemia vera di Laboratorium CEBIOR berdasarkan jenis kelamin

I.4 Manfaat penelitian

1. Mendidik dan melatih peneliti agar lebih memahami pengetahuan mengenai gambaran gen *Jak2* pada penderita polisitemia vera
2. Hasil penelitian ini dapat menjadi bahan dasar penelitian lebih lanjut.

1.5 Keaslian Penelitian

Tabel 1. Keaslian Penelitian

No	Judul dan Penelitian	Metode dan Sampel	Hasil
1.	Fanti Saktini, “ <i>Cytogenetics and Jak2V617F analysis in myeloroliferative neoplasms</i> ” ¹⁷	Studi ini menggunakan desain cross sectional pada pasien Rumah Sakit Dr. Kariadi Semarang yang didiagnosis dengan keganasan hematologi (MPN/ <i>Mieloproliferatif Neoplasms</i>).	Kelainan sitogenetik pada MPN adalah 0%. Sedangkan prevalensi mutasi <i>Jak2V617F</i> pada MPN 73,68%. Prevalensi mutasi pada setiap penyakit PV=100%, ET=63,6% dan PMF=100%
2.	Robert Kralovics, Francesco P. et al. “ <i>A Gain-of-Function Mutation of Jak2 in Myeloproliferative Disorders</i> ” ¹⁸	Studi menggunakan desain chi-square pada 244 pasien dengan diagnosis keganasan mieloproliferatif	Proporsi <i>Jak2</i> pada 244 pasien diantaranya 128 pada PV, 93 pada ET dan 23 pada MF. Pasien + <i>Jak2</i> PV mempunyai proporsi lebih tinggi dan kejadian penyakit lebih lama.
3.	Y-M Shen, H-Y Chao, R Zhang, Y-F Feng et. al., “ <i>Quantitative Assay for Janus Kinase 2 (Jak2) Mutation in Chinese Patients with Chronic Myeloproliferative Disorders</i> .” ¹⁹	Desain cohort. 123 pasien terdiagnosa keganasan mieloproliferatif	Prevalensi <i>Jak2V617F</i> adalah 100% PV, 62,4% ET dan 66,7 MF. <i>Jak2V617F</i> 89,5% adalah homozigot dan 57,9% adalah heterozigot.

Penelitian ini berbeda dengan penelitian sebelumnya dalam hal waktu dan tempat penelitian dan pada penelitian ini tidak dilakukan analisis sitogenetika terhadap pasien.