

TESIS

**KESINTASAN PASIEN MIELOPROLIFERATIF NEOPLASMA PHILADELPHIA
NEGATIF DI MAKASSAR DAN FAKTOR-FAKTOR KLINIS YANG
MEMPENGARUHINYA**

**SURVIVAL OF PHILADELPHIA NEGATIVE MYELOPROLIVERATIVE
NEOPLASMS PATIENTS IN MAKASSAR
AND THE CLINICAL FACTORS THAT INFLUENCED IT**

Disusun dan diajukan oleh

MUH JUNAEDI

C101215204



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2020**

TESIS

**KESINTASAN PASIEN MIELOPROLIFERATIF NEOPLASMA PHILADELPHIA
NEGATIF DI MAKASSAR DAN FAKTOR-FAKTOR KLINIS YANG
MEMPENGARUHINYA**

**SURVIVAL OF PHILADELPHIA NEGATIVE MYELOPROLIVERATIVE
NEOPLASMS PATIENTS IN MAKASSAR
AND THE CLINICAL FACTORS THAT INFLUENCED IT**

Disusun dan diajukan oleh

MUH JUNAEDI

C101215204



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2020**

KARYA AKHIR

KESINTASAN PASIEN MIELOPROLIFERATIF NEOPLASMA PHILADELPHIA NEGATIF DI MAKASSAR DAN FAKTOR-FAKTOR YANG MEMPENGARUHINYA

*Survival Of Philadelphia Negative Myeloproliverative Neoplasms Patients
in Makassar and The Factors That Influenced It*

Disusun dan diajukan oleh :

MUHAMMAD JUNAEDI

Nomor Pokok : C101215204

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Akhir

Pada tanggal 04 Desember 2020

Dan dinyatakan memenuhi syarat

Menyetujui

Komisi Penasihat,

Dr. dr. A. Fachruddin Benyamin, Sp.PD, K-HOM
Pembimbing Utama

dr. Rahmawati Minhajat, Ph.D. Sp.PD, K-HOM
Pembimbing Anggota

Manajer Program Pendidikan Dokter Spesialis
Fakultas Kedokteran Unhas

dr. Uleng Bahrun, Sp.PK(K), Ph.D.
NIP. 196805181998022001



Dekan
Wakil Dekan Bidang Akademik, Riset
dan Inovasi Fakultas Kedokteran Unhas

Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes
NIP. 196711031998021001

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Muh Junaedi
NIM : C101215204
Program Studi : Ilmu Penyakit Dalam
Jenjang : Pendidikan Dokter Spesialis-1

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, Desember 2020

Yang menyatakan,



Muh Junaedi

KATA PENGANTAR

Puji syukur Saya panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa, atas segala rahmat dan karunia yang, dilimpahkan-Nya, sehingga Saya dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan tesis ini, yang merupakan karya akhir untuk melengkapi persyaratan penyelesaian pendidikan keahlian pada Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Pada kesempatan ini saya ingin menghaturkan penghargaan dan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. **Prof, DR. Dwia A. Tina Pulubuhu, MA**, Rektor Universitas Hasanuddin, atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis di Universitas Hasanuddin Makassar.
2. **Prof. Dr. Budu, Ph,D, Sp. M(K), M.MED.ED**, Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas kesempatan yang diberikan untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis di bidang Ilmu Penyakit Dalam.
3. **Dr. Uleng Bahrhun, SpPK(K), PhD** Koordinator PPDS-I Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin bersama staf, yang senantiasa memantau kelancaran program pendidikan Spesialis Bidang Ilmu Penyakit Dalam.
4. **DR. Dr. Andi Makbul Aman, SpPD-KEMD** dan **Prof. DR. Dr. Syakib Bakri, SpPD-KGH** Ketua dan mantan Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas kesediaan beliau untuk menerima, mendidik, membimbing dan memberi nasihat yang sangat berharga kepada saya dalam mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Dalam.

5. **DR. Dr. Hasyim Kasim, SpPD-KGH** selaku Ketua Program Studi bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing dan mengawasi kelancaran proses pendidikan selama saya mengikuti program pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam.
6. **Dr. dr, Fardah Aqil SpPD, KGEH** selaku Pembimbing Akademik di bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing dan mengawasi kelancaran proses pendidikan selama saya mengikuti program pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam.
7. Seluruh Guru Besar, Konsultan dan Staf pengajar di Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Tanpa bimbingan mereka, mustahil bagi saya mendapat ilmu dan menimba pengalaman di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.
8. **DR. Dr. A. Fachruddin Benyamin, Sp.PD-KHOM** selaku pembimbing penelitian senantiasa memberikan motivasi, membimbing, dan mengawasi kelancaran proses pendidikan selama saya mengikuti program pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam. Serta memberikan banyak pelajaran berharga baik akademis maupun non akademis yang sangat berharga dan tidak ternilai. Sosok Dokter dan Pengajar yang sangat berjasa bagaikan orang tua yang sangat saya hormati dan banggakan.
9. **Prof. DR. Dr. Haerani Rasyid, Mkes, SpPD-KGH, SpGK** selaku sekretaris program studi Departemen Ilmu Penyakit Dalam, atas bimbingannya, memberikan motivasi, dan mengawasi kelancaran proses pendidikan selama saya mengikuti program pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam. Sosok Dokter dan Pengajar yang menjadi panutan selama saya menempuh pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK-UNHAS.

10. **DR. Dr. Tutik Harjianti, SpPD-KHOM**, sebagai salah satu dokter dan pengajar yang memberikan motivasi, membimbing dan mengawasi kelancaran proses pendidikan selama saya mengikuti program pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam. Serta memberikan banyak pelajaran berharga baik akademis maupun non akademis yang sangat berharga dan tidak ternilai.
11. **DR. Dr. Harun Iskandar, SpP(K), SpPD-KP** selaku sekretaris Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK UNHAS atas bimbingannya selama saya menempuh pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.
12. **DR. Dr. Arifin Seweng, MPH** selaku konsultan statistik atas kesediannya membimbing dan mengoreksi sejak awal hingga hasil penelitian ini.
13. Para penguji: **Prof. DR. Dr. Syakib Bakri, SpPD-KGH, DR. Dr. A. Fachruddin, Sp.PD-KHOM, DR. Dr. Hasyim Kasim, SpPD-KGH, Dr. Rahmawati Minjahat, SpPD-KHOM, DR. Dr. Harun Iskandar, SpPD-KP, SpP (K), dr Satriawan SpPD -KIC, dan DR. Dr. Arifin Seweng, MPH.**
14. Para Direktur dan Staf Rumah Sakit di mana saya telah bekerja dan RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, RS UNHAS, RS Akademis Jauri, RS Islarn Faisal, RS Stella Maris, RS Ibnu Sina, RSUD PKT Prima Sangata, atas segala bantuan fasilitas dan kerjasamanya selama ini.
15. Para pegawai Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK-UNHAS: **Pak Udin, Ibu Vira, Tri, Maya, Yuyu dan Pak Aca**, paramedis, dan pekerja pada masing-masing rumah sakit, atas segala bantuan dan kerjasamanya selama ini.
16. Kepada **dr. Eliana Muis, SpPD-KP, dr. Akhyar Albaar, SpPD-KGH** yang menjadi mentor dan pembimbing saya sekaligus sebagai salah satu senior yang paling saya repotkan

selama pendidikan dan teman-teman angkatan Janauri 2016 **Dr. Asyura, Dr. Trina, Dr. Nurmila, Dr. Rini Marissangan, Dr. Andi Hakim, Dr Ivan, Dr. Vera Bahar, Dr. Kartika, Dr. St. Jamiatul, Dr. Resy Rosalina dan Dr Hari Setiawan**, atas jalinan persaudaraan, bantuan dan dukungan kalian memberikan semangat dalam menempuh pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK-UNHAS

17. Kepada seluruh teman-teman peserta PPDS-1 Ilmu penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas bantuan, Jalinan persaudaraan dan kerjasamanya selama ini.

Pada saat yang berbahagia ini, saya tidak lupa menyampaikan rasa hormat dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada orang tua saya yang sangat saya hormati **Alm. H. Djamiruddin, Almh. Hj Ramlyah**, Istri saya tercinta **dr. Melfa Irfaliza**, mertua saya **Ir. H. Irsal, MT, Hj Emiria Rufaidah**, kakak-kakak saya, **Rafiuddin Djamir, Roslyah Djamir, Nurlyah Djamir, Wahbawati Djamir, Amrianti Djamir, dan Rifka Irfainy**, semua rekan-rekan saya residen ilmu penyakit dalam yang sangat saya cintai dan hormati, yang dengan tulus dan penuh kasih sayang senantiasa memberikan dukungan, serta doa yang tidak henti-hentinya agar dapat menjadi manusia yang bermanfaat, serta seluruh keluarga besar atas segala dukungan, bantuan dan doanya selama saya mengikuti pendidikan ini.

Penulis menyadari bahwa tesis ini tidak luput dari kekurangan dan keterbatasan karena kesempurnaan hanya milik Allah SWT, olehnya itu kritikan dan saran membangun diharapkan dari berbagai pihak. Bila ada kesalahan dan kekhilafan, baik disengaja maupun tidak disengaja selama masa Pendidikan hingga selesainya tesis ini, dengan segenap kerendahan dan ketulusan hati, saya kiranya mohon dimaafkan.

Akhir kata, semoga dengan terbitnya tesis ini dapat bermanfaat untuk kepentingan ilmu pengetahuan dan aplikasi kepada masyarakat khususnya dalam bidang hematoonkologi

Makassar, Desember 2020

A handwritten signature in black ink, consisting of several loops and a long horizontal stroke extending to the right.

Muh Junaedi

ABSTRAK

Muh Junaedi: Kesintasan Pasien Mieloproliferatif Neoplasma Philadelphia Negatif Di Makassar dan Faktor-Faktor Klinis yang Mempengaruhinya (dibimbing oleh A. Fachruddin Benyamin)

Pendahuluan: Myeloproliferatif neoplasma dengan Philadelphia negatif merupakan bagian dari kelompok gangguan mieloproliferasi, termasuk didalamnya yaitu polisitemia vera (PV), thrombosis esensial (TE), dan myelofibrosis primer (MF). Di Indonesia khususnya Makassar, belum ada yang bisa menggambarkan bagaimana gambaran klinis dan kesintasan penyakit ini.

Metode: Studi cohort retrospektif dari tahun 2017-2020 yang terdaftar pada rekam medis sebagai pasien MPN di Makassar

Hasil: Didapatkan 82 subjek penelitian namun hanya 73 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi yang terbagi menjadi 36 (49.3%) orang kelompok PV, 28 (38.4%) orang kelompok TE dan 9 (12.3%) orang kelompok MF. Didapatkan rerata umur 57 tahun dengan mayoritas jenis kelamin adalah laki-laki. Suku yang paling dominan adalah Bugis (42.5%) kemudian makassar (30.1%), Toraja (11%), Jawa (11%), Mandar (4.1%), dan Tionghoa (2.7%). Splenomegali didapatkan pada 27.4% pasien, dengan kejadian thrombosis sebanyak 38.4%. Berdasarkan stratifikasi risiko IPSET dan IPSS didapatkan risiko tinggi pada 45.2% pasien kemudian moderat 34% dan risiko rendah 8.2%. Pada kelompok PV didapatkan yang meninggal 9 orang, TE 5 orang dan pada MF tidak didapatkan meninggal. Rerata kesintasan kelompok PV 43.4 bulan sedangkan TE 43.6 bulan. Setelah dilakukan analisa multivariat faktor yang paling berpengaruh pada kesintasan adalah adanya thrombosis walaupun secara penelitian tidak bermakna ($p=0.064$)

Kesimpulan: Pada penelitian ini tidak ada subjek MF yang meninggal dunia. Adapun kesintasan pasien TE lebih lama dibandingkan dengan pasien PV. Risiko kematian dipengaruhi oleh kejadian thrombosis, jenis kelamin laki-laki, usia >60 tahun memiliki komorbid dengan stratifikasi risiko tinggi.

Kata Kunci: Mieloproliferatif Neoplasma, Polisitemia vera, Trombositosis esensial, myelofibrosis, karakteristik klinis, kesintasan

ABSTRACT

Muh Junaedi: Survival Of Philadelphia Negative Myeloproliferative Neoplasms Patients in Makassar And The Clinical Factors That Influenced It (Supervised by A. Fachruddin Benyamin)

Background: Philadelphia negative Myeloproliferative neoplasm is part of myeloproliferation disorder, including polycythemia vera (PV), essential thrombocythemia (ET), and primary myelofibrosis (PMF). In Indonesia, especially Makassar no one is able to describe the clinical characteristics and survival of this disease.

Method: Retrospective cohort study from 2017-2020 listed in medical record as MPN patients in Makassar.

Results: From 82 subjects of the study, only 73 meeting the inclusion and exclusion criteria. They were divided into 36 (49.3%) in PV group, 28 (38.4%) into ET group, and 9 (12.3%) in PMF group. It was obtained the average age of 57 years old predominated by male. The most dominant tribe was Bugis (42.5%) followed by Makassar (30.1%), Toraja (11%), Java (11%), Mandar (4.1%), and Chinese (2.7%). Splenomegaly was 27.4% of the patients, with thrombosis occurrence of 38.4%. Based on the risk stratification of IPSET and IPSS, the highest risk was obtained at 45.2% of the patients and moderate with 34% and low risk at 8.2%. In PV group, 9 people deceased, 5 in ET group and no one in PMF group. The average survival was 43.4 months in PV group and 43.6 months in ET group. After multivariant analysis conducted, the most influential factor affecting survival was thrombosis even if it was insignificant ($p=0.064$).

Conclusion: In this study, no PMF subject deceased. Meanwhile, the survival of ET patients was longer than PB patients. Risk of death is affected by thrombosis occurrence, male, age > 60 years old and having comorbid with high-risk stratification.

Keywords: Myeloproliferative Neoplasms, Polycythemia vera, Essential Thrombocythemia, myelofibrosis, clinical characteristics, survival

DAFTAR ISI

JUDUL

KATA PENGANTAR	iv
ABSTRAK	x
DAFTAR ISI.....	xii
DAFTAR TABEL.....	xv
DAFTAR GAMBAR	xvi
DAFTAR PUSTAKA....	54

BAB I. PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang Penelitian	1
I.2 Perumusan Masalah Penelitian	4
I.3 Tujuan Penelitian	4
1.4 Manfaat Penelitian	5
1.4.1 Manfaat Akademik.....	5
1.4.2 Manfaat Klinis	5

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Myeloproliferative neoplasma Philadelphia Negatif	6
II.2 Patogenesis Myeloproliferative Neoplasma	7
II.3 Klasifikasi Myeloproliferative Neoplasma Philadelphia Negatif	13
II.3.1 Polisitemia Vera	13
II.3.2 Trombositosis Esensial	16
II.3.3 Myelofibrosis Primer	19
II.4 Splenomegali dan Trombositosis pada MPN	22

BAB III. KERANGKA TEORI

III.1 Kerangka Teori	25
----------------------------	----

III.2	Kerangka Konsep	25
III.3	Hipotesis	26
BAB IV. METODE PENELITIAN		
IV.1	Rancangan Penelitian.....	27
IV.2	Waktu Dan Tempat penelitian	27
IV.3	Populasi dan Sampel Penelitian.....	27
	IV.3.1 Populasi Penelitian.....	27
	IV.3.2 Sampel Penelitian.....	27
IV.4	Jumlah Sampel Penelitian	28
IV.5	Metode Pengumpulan Sampel.....	29
IV.6	Teknik Pengambilan Sampel	29
IV.7	Izin Penelitian dan Etik Penelitian	29
IV.8	Definisi Operasional dan Kriteria Obyektif,	30
IV.9	Analisis Data	35
IV.10	Alur Penelitian.....	35
BAB V. HASIL PENELITIAN		
V.1	Karakteristik Dasar Penelitian	36
V.2	Analisa Kesintasan	39
V.3	Analisa Kesintasan MPN dan Faktor-faktor yang mempengaruhi	40
BAB VI. PEMBAHASAN		
VI.1	Karakteristik Dasar Penelitian	44
VI.2	Kesintasan MPN.....	48

VI.3	Faktor yang Mempengaruhi Kesintasan	49
------	---	----

BAB VII. RINGKASAN PENELITIAN, KESIMPULAN DAN SARAN

VII.1	Ringkasan Penelitian	52
VII.2	Kesimpulan.....	52
VII.3	Saran.....	53

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Skoring IPSS Polisitemia Vera.....	16
Tabel 2.2 Skoring IPSET Trombositosis Esensial	19
Tabel 2.3 Skoring IPSS Myelofibrosis.....	22
Tabel 5.1 Karakteristik Klinis, Laboratorium, dan Stratifikasi Risiko Pasien PV, TE dan MF... 39	
Tabel 5.2 Rerata Kesintasan Pasien PV dan TE menurut Karakteristik Klinis dan Stratifikasi... 42	
Tabel 5.3 Hasil Analisis Multivariat Faktor Perancu terhadap Kesintasan MPN	44

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1 Gangguan mieloproliferatif negatif kromosom Philadelphia: klasifikasi berdasarkan William Dameshek.....	7
Gambar 2 Mutasi Sinyal pada MPN	12
Gambar 3 Frekuensi Mutasi pada Masing-masing Kasus MPN	13
Gambar 4 Kurva Kesintasan Pasien PV dan TE	41

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang Penelitian

Pada tahun 1965, William Demashek melaporkan kemiripan gejala klinis dan profil hematologi pada 4 entitas utama hyperproliferatif myeloid yaitu Chronic Myeloid Leukemia (CML), Polisitemia Vera (PV), Trombosis Esensial (TE), dan Myelofibrosis Primer (MF).⁽¹⁾ Keempat entitas ini oleh WHO pada tahun 2008 dikelompokkan menjadi kelompok Penyakit mieloproliferatif/myeloproliferative disorder/neoplasma mieloproliferative (MPN)^(2,3) yaitu sekelompok penyakit yang ditandai dengan proliferasi seluler dari satu atau lebih galur sel hematologik (yang berbeda dengan leukemia akut). Setelah ditemukannya kromosom philadelphia (Ph) sebagai penanda khas pada CML maka kelompok MPN terbagi menjadi MPN dengan kromosom Ph dan MPN Ph negative. Kelompok neoplasma mieloproliferatif klasik dengan Philadelphia negatif termasuk di antaranya polisitemia vera (PV), trombosis esensial (TE), dan myelofibrosis primer (MF).^(4,5)

Secara global insidensi sesungguhnya dari kelompok mieloproliferative neoplasma philadelphia negatif tidak diketahui dengan pasti.⁽⁶⁾ Di Amerika Serikat ditemukan 5-17 kasus PV/1 juta penduduk setiap tahunnya sementara insidensi penyakit TE 10 kasus/1 juta penduduk dan MF tidak diketahui dengan pasti. Sedangkan di Australia setiap tahunnya ditemukan 250 kasus PV, 200 kasus TE dan 150 kasus MF

setiap tahunnya.⁽⁷⁾ Myeloproliferatif neoplasma paling sering ditemukan pada laki-laki dibandingkan perempuan dengan usia 50-60 tahun, walaupun kadang-kadang ditemukan juga pada usia di bawah 50 tahun. Di Malaysia usia rerata penyakit MPN adalah 54 tahun sedangkan di Amerika Serikat berkisar antara 67-72 tahun.^(8,9)

Umumnya diagnosis MPN diketahui secara tidak sengaja pada pemeriksaan laboratorium, namun pada sebagian pasien, diagnosis ini diketahui karena adanya komplikasi trombosis seperti stroke iskemik atau transient iskemik attack (TIA), infark miokard, trombosis vena dalam atau terdapat keluhan yang berkaitan dengan gangguan mikrovaskular seperti sakit kepala, nyeri dada, gangguan penglihatan, atau eritromelalgia.^(10,11) Splenomegali merupakan salah satu manifestasi klinis yang dapat ditemukan pada pasien MPN, pada kelompok TE ditemukan 15.53% pasien dengan splenomegali sedangkan pada PV ditemukan 38.18%.^(5,12)

Pemeriksaan darah rutin, biopsi sumsum tulang dan pemeriksaan mutasi genetik JAK2V617F memiliki peranan penting dalam penegakan diagnosis pasien MPN berdasarkan kriteria WHO 2016. Di Indonesia pemeriksaan mutasi genetik belum dapat dilakukan pada seluruh pasien karena keterbatasan jumlah pemeriksaan sehingga dalam penegakan diagnosis di Indonesia masih berdasarkan pada manifestasi klinis, gambaran laboratorium darah rutin dan hasil biopsi sumsum tulang^(11,13,14)

Manajemen dan tatalaksana umum pada pasien PMN Philadelphia negatif bertujuan untuk menghindari kejadian trombosis tanpa meningkatkan risiko perdarahan dan menghindari komplikasi-komplikasi mikrovaskulaer lainnya. Adanya

kejadian trombosis dan perdarahan memiliki pengaruh yang buruk dalam kesintasan pasien MPN^(10,15)

Pada kelompok penyakit ini terdapat kesamaan dalam hal manifestasi patologik dan klinis penyakit dimana kelompok penyakit ini biasanya bersifat kronis yang sewaktu-waktu dapat berubah ke fase agresif menjadi leukemia akut yang kemudian dapat menimbulkan kematian. Prognosis pada pasien MPN relatif baik pada perawatan yang sesuai. Orang dengan trombositemia esensial biasanya memiliki usia harapan hidup sama dengan orang normal sedangkan pasien polisitemia vera atau myelofibrosis primer mungkin memiliki harapan hidup yang lebih pendek dari orang normal, dimana myelofibrosis memiliki harapan hidup yang paling rendah dibandingkan dengan myeloproliferative lainnya.^(11,16,17)

Setiap tipe dari MPN telah memiliki stratifikasi risiko yang dapat memberikan gambaran prognosis terhadap pasien, pada pasien polisitemia vera dan myelofibrosis terdapat skoring IPSS (*International Prognostic Scoring System*), sedangkan pada trombosis esensial terdapat skoring IPSET (*International Prognostic Score for ET: predicts survival*).^(11,17,18) Walaupun penyakit ini termasuk penyakit yang jarang ditemukan, MPN Philadelphia negatif memiliki prognosis yang kurang bagus terutama jika manajemen yang dilakukan kurang baik. Di Indonesia khususnya Makassar, sepengetahuan penulis, belum ada studi yang memberikan gambaran karakteristik klinis dan kesintasan pada kelompok pasien ini. Hal inilah yang membuat penulis tertarik

untuk melakukan studi gambaran klinis dan kesintasan pada pasien myeloproliferatif neoplasma Philadelphia negatif.

I.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut di atas, maka rumusan masalah yang dikemukakan adalah bagaimana kesintasan pasien myeloproliferative neoplasma Philadelphia negatif dalam hal ini Polisitemia Vera, Trombositosis Esensial, dan Mielofibrosis di Makassar dan faktor-faktor klinis yang mempengaruhinya ?

I.3 Tujuan Penelitian

Tujuan umum :

Mengetahui kesintasan pasien myeloproliferative neoplasma Philadelphia negatif dalam hal ini PV, TE, dan MF di Makassar dan faktor-faktor klinis yang mempengaruhinya

Tujuan khusus :

1. Mengetahui distribusi jenis kelamin pasien PV, TE dan MF.
2. Mengetahui distribusi usia pasien PV, TE dan MF.
3. Mengetahui distribusi suku pasien PV, TE dan MF.
4. Mengetahui distribusi kejadian trombosis pasien PV, TE dan MF.
5. Mengetahui distribusi kejadian splenomegali pasien PV, TE dan MF.
6. Mengetahui gambaran leukosit, hemoglobin, hematokrit dan trombosit pasien PV, TE dan MF.

7. Mengetahui distribusi skor prognostik pasien PV, TE dan MF.
8. Mengetahui kesintasan pasien PV, TE dan MF

I.4. Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Akademik

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai kesintasan pasien myeloproliferatif neoplasma di Makassar, dan faktor-faktor klinis yang mempengaruhinya agar dapat dijadikan acuan untuk penelitian lebih lanjut.

1.4.2 Manfaat Klinis

Dengan mengetahui gambaran klinis dan kesintasan pasien myeloproliferatif neoplasma di Makassar, diharapkan dapat menjadi referensi dalam mengoptimalkan penanganan pasien MPN.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

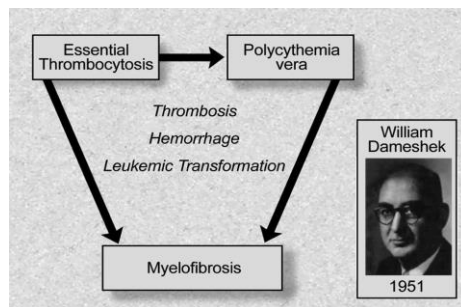
II.1 Myeloproliferatif Neoplasma Philadelphia Negatif

Gangguan myeloproliferatif neoplasma, juga disebut sebagai myeloproliferatif kronis, adalah sekelompok penyakit di mana ada peningkatan proliferasi satu atau lebih dari subtipe sel myeloid. Kompartemen myeloid terdiri dari leukosit myeloid, sel darah merah, dan trombosit^(19,20).

Salah satu jenis dari gangguan myeloproliferatif neoplasma yang dirumuskan oleh William Dameshek pada tahun 1951 adalah proliferasi sel-sel myeloid dengan kromosom Philadelphia negatif yang merupakan hasil dari translokasi timbal balik antara kromosom 9 dan 22. Pada jenis ini, terdapat 3 jenis penyakit, yaitu trombositemia esensial (ET), dimana terdapat trombositosis yang signifikan, polisitemia vera (PV), yang ditandai dengan eritrositosis yang cukup besar, dan myelofibrosis primer (PMF), dimana pemisahan retikulin *bone marrow* dan kolagen dominan. Hal ini serupa dengan pembagian oleh WHO pada tahun 2008 yang membagi Myeloproliferatif neoplasma dengan kromosom Philadelphia negatif menjadi trombositosis esensial, polisitemia vera, dan myelofibrosis primer⁽¹⁹⁻²¹⁾.

Ketiga jenis penyakit dari myeloproliferatif neoplasma dengan kromosom Philadelphia negatif dicirikan dengan terjadinya proliferasi berlebih dari sel eritroid, megakariosit, atau sel granulosit, yang sering menyebabkan komplikasi kejadian

tromboemboli serta kemungkinan terjadinya leukimia akut. Sehingga penyebab utama kematian dan komplikasi yang timbul dari ketiga penyakit ini adalah trombosis, perdarahan, dan transformasi menjadi myelofibrosis berat atau leukimia myeloid akut⁽²⁰⁾.



Gambar 1. Gangguan mieloproliferatif negatif kromosom Philadelphia: klasifikasi berdasarkan William Dameshek ⁽²⁰⁾

II. 2. Patogenesis Myeloproliferative Neoplasma

Patogenesis penyakit ini masih belum jelas sampai saat ini sementara data yang ada menunjukkan bahwa penyakit ini terutama terjadi pada kelompok usia 40- 60 tahun dan lebih banyak mengenai wanita (1,4 kali lipat dari pria). Pathogenesis dari MPN itu sendiri diduga karena oleh karena mutasi somatik pada 3 gen pendorong, yaitu, JAK2, CALR, dan MPL, mewakili kriteria diagnostik utama dalam kombinasi dengan kelainan hematologis dan morfologis. ⁽¹¹⁾

Berdasarkan hipotesis bahwa pensinyalan JAK / STAT merupakan patogenesis utama dari JAK2V617F-negatif MPN, dimana studi genomik telah mengidentifikasi

beberapa mutasi pada gen yang mengkode protein yang terlibat dalam jalur sinyal ini seperti leukemia mieloproliferatif (MPL), LNK, dan Casitas B-lineage limfoma (CBL), dan yang terbaru adalah pengkodean calreticulin (CALR).^(11,22)

A. Mutasi JAK2 dan MPN

Prevalensi Tinggi JAK2V617F di MPN. Mutasi JAK2V617F terletak di domain autoinhibitor pseudokinase protein, yang mengarah pada hilangnya interaksi regulasi negatif normal dengan domain kinase dan dengan demikian merupakan meningkatkan aktifitas dari enzim kinase.⁽²²⁾ Dengan adanya reseptor sitokin tipe 1 homodimerik, JAK2V617F autofosforilasi dan memediasi aktivasi jalur *downstream signalling* seperti STATs (STAT5, STAT3, dan STAT1), ERK / mitogen-activated protein kinase (MAPK), dan phosphoinositide 3-kinase (PI3K) / AKT / *mammalian target of Rapamycin* (mTOR).^(4,22)

JAK2V617F hadir dalam 95% PV, 65% ET, dan 60% hingga 50% PMF. Pertanyaan utama adalah bagaimana satu mutasi dapat memunculkan berbagai fenotipe. Bukti kuat menunjukkan bahwa pada manusia, ET terkait dengan perluasan klon JAK2V617F heterozigot sedangkan di sebagian besar PV klon JAK2V617F homozigot adalah lazim dan hasil dari disomi uniparental di lokus JAK2. Telah ditunjukkan bahwa tingkat ambang protein JAK2V617F harus dicapai untuk memungkinkan aktivasi konstitutif maksimum dari protein *downstream signaling*. Dalam model murine, kadar JAK2V617F yang rendah menghasilkan fenotipe seperti ET, sedangkan kadar tinggi dikaitkan dengan fenotipe seperti PV. Namun demikian,

komponen seluler lainnya berperan dalam menentukan fenotipe MPN seperti isoform STAT yang diaktifkan oleh JAK2V617F. Aktivasi STAT5 adalah faktor kunci dalam pengembangan PV, sedangkan aktivasi STAT1 dalam eritroid lineage telah dikaitkan dengan fenotip ET karena menghambat diferensiasi eritroid. Dengan demikian, ada kemungkinan bahwa penentu germ line termasuk jenis kelamin mungkin juga memainkan peran penting dalam fenotipe JAK2V617F MPN. ^(6,7,8)

B. Mutasi MPL

MPL adalah reseptor trombopoietin (TPO) yang termasuk kedalam famili reseptor sitokin tipe I homodimerik dan membutuhkan JAK2 untuk memediasi pensinyalannya. Model Murine telah menunjukkan bahwa overekspresi TPO mengarah pada trombositosis diikuti oleh pengembangan myelofibrosis, menunjukkan bahwa jalur reseptor TPO MPL / JAK2 memainkan peran sentral dalam pengembangan ET dan PMF. ⁽²²⁾

Pikman dkk mengurutkan MPL dan menemukan mutasi pada kodon 515 pada ekson 10. MPL berisi motif 5-amino asam amphipathic yang terletak di persimpangan domain transmembran dan sitoplasma, yang mencegah aktivasi MPL konstitutif. Pergantian W515 mengarah ke aktivasi reseptor. Lima mutasi MPL utama telah dilaporkan, semuanya hadir dalam ekson 10 dan mempengaruhi 2 asam amino: W515L, W515K, W515A, W515R, dan S505N. Mutasi yang paling umum adalah W515L dan W515K. Mereka hadir dalam 3% ET dan 5% hingga 10% PMF, tetapi tidak dalam PV. Mutasi S505N awalnya diidentifikasi dalam trombositosis dan juga

dilaporkan dalam kasus sporadis langka. Dalam model murine retroviral, MPL W515L menginduksi gangguan rekapitulasi myelofibrosis manusia. Sejumlah kecil pasien dengan mutasi JAK2 dan MPL telah dilaporkan, mungkin dalam klon yang berbeda. Mutasi langka lainnya di MPL juga dapat hadir di MPN.^(6,9,22)

C. Mutasi *Coding Calreticulin*

Baru-baru ini, exome sequencing dilakukan pada pasien MPN yang tidak mengalami mutasi JAK2V617F dan MPL. Kelainan genetik berulang ditemukan pada ekson 9 gen CALR. Mereka hadir dalam 60% hingga 84% sampel MPN dengan JAK2 dan MPL yang tidak dipetakan: sekitar 70% ET dan 56% hingga 88% PMF tetapi tidak umum ditemukan dalam PV. Hal ini juga ditemukan pada anemia refrakter dengan *Ringed Sideroblast with Thrombocytosis* (RARS-T) dan sangat jarang pada myelodysplasia lainnya.^(11,12,22)

Ditemukan hilangnya 52 pasangan basa (bp) (53%) dan insersi 5-bp (32%) pada ekson 9. Dalam kebanyakan kasus, mutasi CALR tidak dikaitkan dengan mutasi JAK2V617F dan MPL. Penghapusan 52-bp menghilangkan hampir semua asam amino bermuatan negatif dalam urutan yang dikodekan oleh ekson 9, sedangkan penyisipan 5-bp mempertahankan sekitar setengah dari asam amino bermuatan negatif, yang dapat menyiratkan bahwa 2 protein mutan tidak memiliki fungsi yang persis sama.^(6,12,22)

Protein CALR tipe wild hadir di retikulum endoplasma yang berperan dalam pelipatan glikoprotein yang tepat dan juga berkontribusi terhadap homeostasis kalsium. Hasil awal kontroversial mengenai lokalisasi mutasi CALR, yang tidak memiliki motif

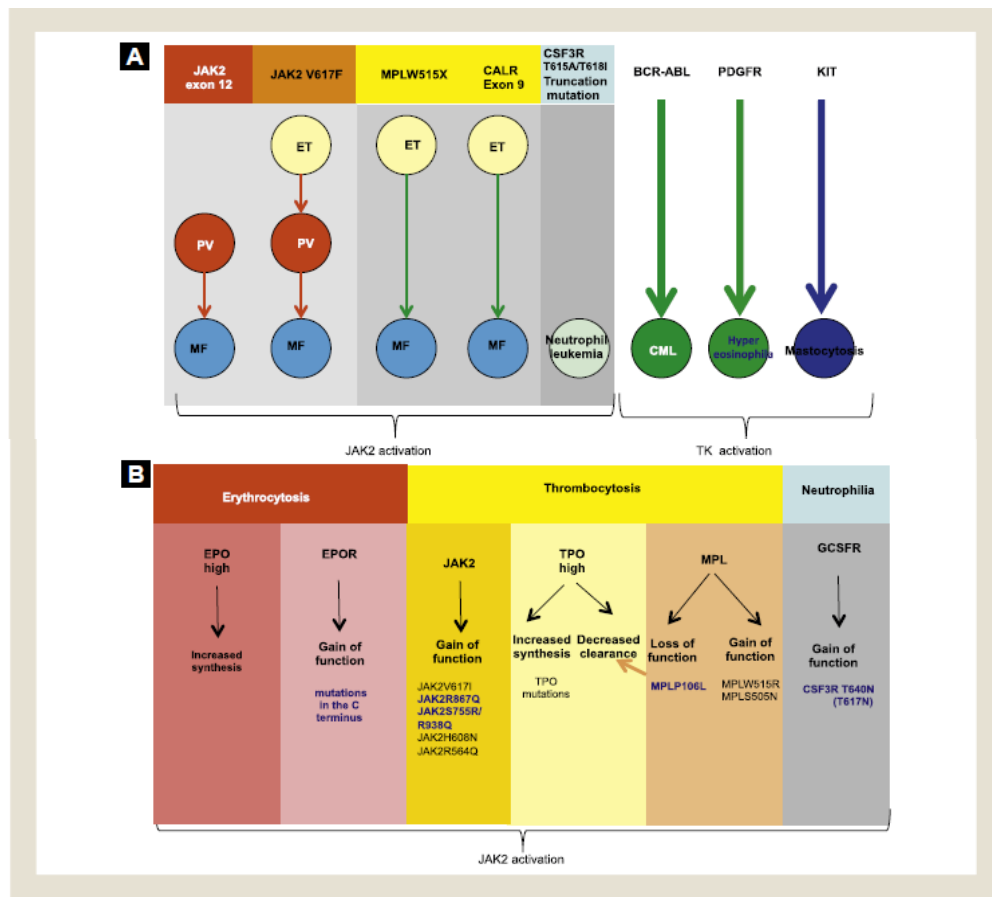
KDEL yang terlibat dalam pengambilan retikulum endoplasma. Hasil awal dalam sel Ba / F3 mengekspresikan penghapusan 52-bp menunjukkan pertumbuhan sitokin-independen. Selain itu, proliferasi sitokin-independen dari sel Ba / F3 mengekspresikan CALR mutan ditekan dengan pengobatan dengan inhibitor JAK2 kinase. Hasil ini menunjukkan bahwa jalur JAK / STAT diperlukan untuk proliferasi sitokin-independen yang diinduksi oleh mutan CALR. Peningkatan fosforilasi STAT5 dalam sel Ba / F3 mengungkapkan penghapusan 52-bp terdeteksi, konsisten dengan hipotesis ini. Namun, mekanisme tepat dimana protein mutan mengaktifkan jalur JAK / STAT saat ini tidak diketahui. ^(7,8,22)

Singkatnya, mutasi yang mengaktifkan jalur reseptor sitokin / JAK2 terdapat di sebagian besar MPN, yang mengarah ke berbagai kelainan klinis. Mutasi JAK2V617F dikaitkan dengan fenotipe *erythroid* dan megakariosit dan dengan demikian hadir dalam ET, PV, dan PMF. Mutasi SH2B3 juga mungkin terkait dengan 3 gangguan ini. JAK2 exon 12 dikaitkan dengan PV, yang, bagaimanapun, dapat berkembang menjadi myelofibrosis, dan mutasi MPL dan CALR dengan ET dan PMF dan juga dengan RARS-T dan beberapa gangguan trombotik (*splanchnic thrombosis*) seperti JAK2V617F. Namun, ada bukti bahwa mutasi JAK2V617F dan CALR menghasilkan gangguan yang berbeda. ^(7,8,22)

Pasien dengan ET CALR-positif berada pada risiko yang lebih rendah dari kejadian vaskular, dan menampilkan kelangsungan hidup secara keseluruhan lebih lama dibandingkan mereka dengan mutasi JAK2 atau MPL, sedangkan tidak ada

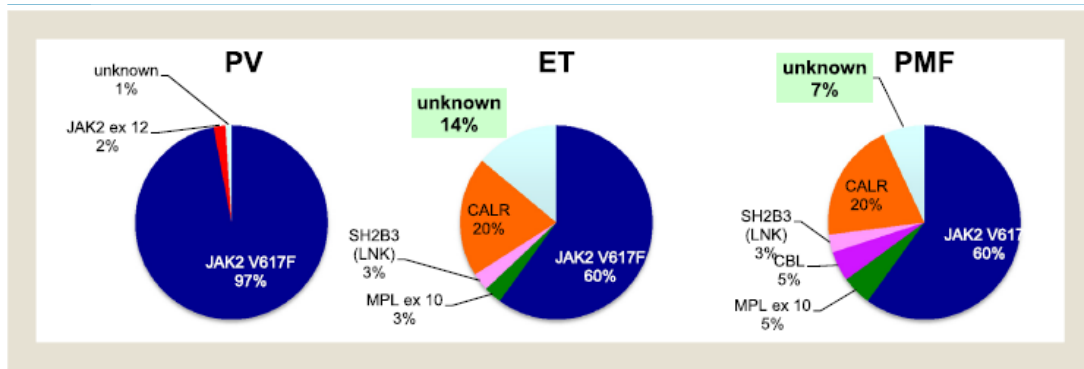
perbedaan yang signifikan diamati antara 2 subkelompok yang terakhir. Pada PMF, gambaran klinis dan prognosis lebih tergantung pada mutasi pada gen yang terlibat dalam jalur lain. Namun, seperti pada ET, tampaknya MF yang terkait dengan mutasi CALR memiliki prognosis yang lebih baik daripada yang lain. (7,8,22)

Saat ini, sekitar 10% hingga 15% PMF dan ET tidak menampilkan mutasi pada gen yang mengkode molekul pensinyalan dan disebut *triple-negative*. Saat ini tidak diketahui apakah grup ini masih heterogen. (6)



Abbreviations: CML = Chronic Myeloid Leukemia; EPO = Erythropoietin; EPOR = Erythropoietin Receptor; ET = Essential Thrombocythemia; GCSFR = Granulocyte colony stimulating factor receptor; MF = myelofibrosis; MPL = myeloproliferative leukemia; PV = Polycythemia Vera; TK = Tyrosine Kinase; TPO = Thrombopoietin.

Gambar 2: Mutasi Sinyal pada MPN



Abbreviations: ET = Essential Thrombocythemia; MPN = Myeloproliferative Neoplasms; PMF = Primary Myelofibrosis; PV = Polycythemia Vera.

Gambar 3: Frekuensi mutasi pada masing-masing kasus MPN

II.3. Klasifikasi Myeloproliferatif Neoplasma Philadelphia Negatif

II.3.1 Polisitemia Vera / PV

PV merupakan penyakit akumulasi sel yang seringkali bersifat indolen, familial dan berdurasi lama dengan angka mortalitas + 2 kali dari orang normal dan rata-rata usia harapan hidup + 12 tahun dari sejak terdiagnosa. Pada keadaan panmielosis, megakariosit merupakan galur sel yang berproliferasi dengan menonjol.

Tanda dan gejala yang timbul biasanya disebabkan oleh peningkatan hematokrit (menimbulkan gejala plethora), hiperviskositas (menimbulkan gejala sakit kepala, dizziness, vertigo, tinnitus, gangguan penglihatan, serangan stroke, angina pectoris, klaudikasio dan infark miokard), splenomegali, hepatomegali,

pruritus, urtikaria dan gout. Manifestasi trombotik dan perdarahan menjadi penyebab kematian yang biasa terjadi pada pasien penyakit ini. ^(2,9,12)

Stratifikasi risiko dalam PV, trombosisscore konvensional untuk PV didasarkan pada usia ≥ 60 tahun dan riwayat trombosis: adanya faktor yang menentukan pasien berisiko tinggi dan merupakan indikasi untuk pengobatan cytoreductive. ^(1,7,8)

Dalam penelitian internasional pada 1545 pasien PV, pasien yang bertahan hidup tidak akan terpengaruh oleh usia yang lebih tua, leukositosis, trombosis vena, dan kariotipe abnormal. Model prognostik yang termasuk 3 faktor risiko pertama identifikasi kelompok risiko ed 3 dengan survivals median berkisar antara 11 sampai 29 tahun. Kami sebelumnya telah melaporkan bahwa beban alel JAK2 (V617F) sangat bervariasi dalam PV, dan bahwa ini berkontribusi setidaknya sebagian untuk menentukan manifestasi fenotipik dan perjalanan klinis gangguan ini : khususnya, aJAK2 (V617F) alleleburden 50% ditemukan untuk mewakili faktor risiko untuk pengembangan menjadi myelofibrosis. ⁽¹⁶⁾

Penyakit ini dibagi menjadi 4 fase, yaitu:

1. Fase eritrositik yang ditandai dengan eritrositosis persisten yang memerlukan flebotomi regular selama 5-25 tahun.
2. Spent phase yang ditandai dengan periode remisi yang panjang, trombotosis dan lekositosis persisten, splenomegali dan fibrosis ringan sumsum tulang.

3. Fase mielofibrotik yang ditandai dengan peningkatan retikulin dan osteosklerosis sumsum tulang dan dapat disertai sitopenia sehingga menampilkan gambaran seperti MMM.
4. Fase terminal.(7,9)

Penatalaksanaan medis untuk pasien PV berupa:

1. Flebotomi yang ditujukan untuk menjaga kadar hematokrit pada kadar 45% pada laki-laki, 42% pada wanita dan 36% pada wanita hamil.
2. Terapi mielosupresif dengan menggunakan anagrelide, interferon- α , hidroksiurea, preparat fosfor radioaktif (^{32}P), alkilating agents dan pipobroman.
3. Pemberian aspirin dosis rendah sebagai anti platelet agent.
4. Terapi suportif terhadap hiperurisemia (dengan pemberian alopurinol), manifestasi perdarahan (dengan pemberian transfusi trombosit), manifestasi trombotik (dengan pemberian antikoagulan, antara lain : low molecular-weight heparin / LMWH dan warfarin), pruritus (dengan pemberian histamine blockers, preparat besi sulfat dosis rendah dan kolestiramin atau dengan psoralen-activated ultraviolet light therapy), splenomegali simptomatis.(8-10)

Hal penting yang harus diperhatikan dalam menghadapi pasien dengan PV, yaitu bahwa setiap intervensi pembedahan, termasuk splenektomi, pada pasien penyakit ini sebaiknya dihindari oleh karena bahaya komplikasi perdarahan dan trombotik.

Disamping itu, splenektomi pada PV dapat memicu hepatomegali progresif dan meningkatkan resiko transformasi menjadi LMA.1,4

Tabel 2.1
Skoring IPSS Polisitemia Vera

Risk Factor	Nilai
Usia > 67 tahun	5
Usia 57-66 tahun	2
Leukosit > 15x10 ⁹ /	1
Riwayat Trombosis	1

Interpretasi: Low Risk : 0
Medium risk : 1-2
High risk : >3 point

II.3.2. Trombositemia Esensial / TE

Nama lain untuk penyakit ini adalah trombositosis esensial, trombositemia hemoragika, trombositosis hemoragika, trombositemia idiopatik dan trombositosis idiopatik. Faktor etiologi yang berhubungan dengan penyakit ini adalah paparan terhadap tuff (suatu bahan bangunan yang biasa digunakan di Italia Tengah dan Italia Selatan) dan cat rambut warna hitam.(10,11)

Insidensi penyakit ini tidak diketahui dengan pasti. Jumlah kasus yang terdeteksi di Amerika adalah 6000 kasus / tahun dengan kemungkinan bahwa jumlah kasus yang sebenarnya mungkin beberapa kali lipat daripada yang

terdeteksi. Di Minnessota Tenggara didapatkan angka insidensi sebesar 238 kasus / 100.000 penduduk / tahun. Penyakit ini lebih banyak didapatkan pada usia tua dan hanya 20% yang terjadi pada usia < 40 tahun. Pada usia tua tidak ada perbedaan insidensi antara wanita dan pria sementara pada usia yang lebih muda wanita lebih banyak terkena. Usia harapan hidup 10 tahun (di Amerika) tidak berbeda bermakna dengan populasi normal dan kematian pada pasien ini biasanya disebabkan oleh komplikasi trombotik.⁽²³⁾

Manifestasi TE yang paling sering berupa peristiwa trombotik, embolik atau hemoragik, akan tetapi sebagian pasien (25-33%) tidak menunjukkan gejala pada saat terdiagnosa. Gejala neurologis berupa sakit kepala (paling sering) dan nyeri pada jari tangan dan kaki yang meningkat dengan adanya rangsang panas maupun dingin, disartria, vertigo, dizziness, migraine, sincope, skotoma dan kejang serta gejala lain berupa pruritus (10-15% kasus) juga dapat dijumpai.^(23,24)

Peningkatan faktor risiko trombosis didapatkan pada pasien berusia > 70 tahun, perokok berat, pernah mengalami komplikasi trombotik sebelumnya dan bila memiliki faktor risiko kardiovaskuler lain seperti hipertensi, obesitas dan lain-lain. Abortus pada trimester I (dikarenakan infark plasenta) terjadi pada 35% wanita pasien TE yang hamil, meskipun demikian, jarang terjadi manifestasi perdarahan pada pasien TE yang hamil dan penurunan jumlah trombosit dapat terjadi pada pasien TE yang dapat menjalani kehamilannya dengan baik. Lima puluh lima persen pasien TE berhasil “selamat” dalam menjalani kehamilannya.⁽²⁵⁾

Terdapat tiga prognostik sistem penilaian yang dikembangkan untuk pasien dengan ET. Menurut rekomendasi European LeukemiaNet, usia ≥ 60 tahun, riwayat komplikasi vaskular, dan trombosit ekstrem adalah 3 faktor risiko yang digunakan untuk mengklasifikasikan pasien dengan komplikasi darah rendah dan komplikasi kardiovaskular tinggi untuk memutuskan perawatan sitoreduktif.(20)

Skor Prognostik Internasional untuk Thrombocythemia Esensial (IPSET) - trombosis juga memperhitungkan faktor risiko kardiovaskular utama dan mutasi JAK2 (V617F), yaitu faktor tambahan yang menjadi prediktor independen dari prediktor dari trombosis. Model stratifikasi pasien ini menjadi 3 kelompok: rendah, menengah, dan tinggi risiko, dengan risiko trombosis masing-masing 1,03%, 2,35%, dan 3,56% dari pasien per tahun. Penelitian lain memiliki menunjukkan bahwa mutase MPN bervariasi berdampak pada risiko trombosis pada pasien dengan ET, dan bahwa JAK2 (V617F) adalah kuat trombofilik faktor. Memang, pasien dengan CALR-mutan ET memiliki risiko trombosis yang jauh lebih rendah daripada pasien dengan JAK2-mutan ET dan mereka dengan PV. Revisi praktek-relevan baru-baru ini ipset-trombosis berdasarkan 1019 pasien dengan WHO ditemukan ET telah menyebabkan 4-kelompok risiko stratifikasi : risiko yang sangat rendah (usia , 60 years, tanpa riwayat trombotosis, dan tidak ada mutasi JAK2); risiko rendah (usia , 60 tahun, tidak ada riwayat trombosis, dan adanya mutasi JAK2); risiko intermediate (usia ≥ 60 tahun, tidak ada riwayat trombosis, dan tidak adanya migrasi JAK2); dan risiko tinggi (usia ≥ 60 tahun riwayat

trombosit, dan adanya mutasi JAK2). (8-10) meningkatkan resiko transformasi menjadi LMA.^(4,20)

Tabel 2.2
Skoring IPSET Trombosis Esensial

Risk Factor	Nilai
Usia > 60 tahun	2
Riwayat Trombosis	1
Leukosit > $11 \times 10^9/L$	1

Interpretasi: Low Risk : 0
 Medium risk : 1-2
 High risk : 3-4 point

II.3.3. Mielofibrosis Primer

Nama lain penyakit ini adalah metaplasia myeloid agnogenic, mielofibrosis dengan metaplasia mieloid dan mielofibrosis idiopatik kronik. Proliferasi pada keadaan panmielosis yang terjadi pada penyakit ini didominasi oleh galur sel megakaryosit monoklonal dan fibroblast poliklonal. Faktor familial.^(23,26)

Tiga model prognostik saat ini digunakan dalam praktek klinis untuk prognostikasi dan pengambilan keputusan klinis di PMF: fitur utama mereka dirangkum dalam. Sistem Penilaian Prognostik Internasional (IPSS) dikembangkan pada tahun 2009 oleh Kelompok Kerja Internasional untuk Neoplasma Myeloproliferatif Penelitian dan Perawatan (IWG-MRT) dalam studi pada pasien yang dievaluasi pada saat diagnosis awal. IPSS menggunakan 5 prediktor

independen untuk kelangsungan hidup yang lebih rendah: usia ≥ 65 tahun, hemoglobin, 10 g / dL , jumlah WBC $0,25 \times 10^9 / \text{L}$, ledakan yang beredar $\geq 1\%$, dan adanya gejala konstitusional. Seperti ditunjukkan pada, skor menentukan 4 kelompok risiko (rendah, menengah 1, menengah 2, dan tinggi) dengan kelangsungan hidup rata-rata 11.3, 7.9, 4.0 dan 2.3 tahun. IWG-MRT kemudian mengembangkan Dynamic International Prognostic Scoring Sistem (DIPSS), yang menggunakan variabel prognostik yang sama tetapi menetapkan 2 poin bukan 1 untuk hemoglobin, 10 g / dL . DIPSS dapat diterapkan kapan saja selama perjalanan penyakit, dan modifikasi risiko DIPSS selama mengikuti pasien PMF juga dapat memprediksi risiko berbeda dari transformasi leukemia. DIPSS selanjutnya disempurnakan dengan memasukkan 3 DIPSS tambahan faktor risiko independen: kariotipe yang tidak menguntungkan, jumlah PLT lebih rendah dari $100 \times 10^9 / \text{L}$, dan persyaratan transfusi. model prognostik baru, DIPSS-plus, mengidentifikasi 4 kelompok risiko dengan kelangsungan hidup rata-rata berkisar antara 15 hingga 1,3 tahun.^(23,26,27)

Tanda dan gejala yang terjadi merupakan manifestasi anemia dan splenomegali. Serempak kasus bersifat asimtomatik dalam waktu lama meskipun tanpa terapi. Tanda dan gejala lain yang dapat ditemukan berupa demam, penurunan berat badan dan nyeri tulan. Beberapa sindroma yang dapat dijumpai pada penyakit ini adalah mielofibrosis akut (dikenal dengan LMA tipe M7), hipertensi portal, tumor-tumor hematopoitik ekstrameduler dan dermatosis

netrofilik. Usia harapan hidup berkisar antara 4-5 tahun sejak terdiagnosa dan kematian biasa diakibatkan oleh karena gagal jantung, infeksi, perdarahan (biasanya hanya terjadi pada stadium lanjut) dan transformasi menjadi LMA.⁽⁷⁻⁹⁾

Penatalaksanaan pasien terdiri dari terapi medis, transplantasi sumsum tulang, splenektomi dan terapi radiasi. Terapi medis sebaiknya tidak diberikan sampai pasien mengalami gejala oleh karena tidak memperbaiki angka kelangsungan hidup pasien. Bentuk terapi medis yang dimaksud adalah pemberian transfusi packed red cell / PRC, preparat androgen (dengan fluoxymesterone atau danazol), glukokortikoid (prednison), asam folat, eritropoitin, kemoterapi (dengan hidroksiurea dosis rendah, busulfan atau 6-tioguanin) dan thalidomide. Transplantasi sumsum tulang sebaiknya dipertimbangkan untuk pasien berusia < 40 tahun dan mempunyai saudara sekandung yang “histokompatibel”.

Splenektomi bermanfaat untuk mengatasi nyeri akibat splenomegali dan sitopenia, akan tetapi terapi ini harus dipertimbangkan dengan hati-hati oleh karena dapat mengakibatkan hepatomegali progresif dan meningkatkan resiko terjadinya transformasi blastik. Indikasi splenektomi adalah rasa tidak nyaman persisten oleh karena splenomegali / infark limpa, anemia hemolitik refrakter (dimanifestasikan dengan peningkatan frekuensi kebutuhan transfusi), trombositopenia refrakter yang tidak disertai tanda-tanda koagulasi intravaskuler diseminata, keadaan hiperkatabolik yang tidak responsive terhadap terapi mielosupresi dan hipertensi porta yang menyebabkan pecahnya varises.^(2-5,8)

Terapi radiasi dapat diberikan setiap hari dengan dosis kecil dan diindikasikan untuk keadaan splenomegali masif yang tidak dapat menjalani splenektomi dan sebagai terapi paliatif terhadap nyeri tulang akibat periostitis, tumor hematopoiesis ekstrameduler dan asites oleh karena metaplasia myeloid pada peritoneum. ^(3,6,8) meningkatkan resiko transformasi menjadi LMA.^{1,4}

Tabel 2.3
Skoring IPSS Myelofibrosis

Risk Factor	Nilai
Usia > 65 tahun	1
Gejala Konstitusional	1
Leukosit > 25x10 ⁹ /L	1
Hemoglobin <10 g/dl	1
Blast > 1%	1

Interpretasi: Low Risk : 0
 Intermediet risk 1 : 1
 Intermediet risk 2: 2
 High risk : >3 point

II.4 Splenomegali dan Trombosis pada Myeloproliferative Neoplasm (MPN)

Splenomegali merupakan salah satu manifestasi klinis mayor pada pasien dengan MPN. Splenomegali yang terjadi disebabkan oleh proses hematopoiesis ekstramedular (Extramedullary Hematopoiesis/EMH) pada lien. Terjadinya suatu kelainan regulasi pada sumsum tulang yang membuat proses klon sel hematopoietik

menjadi abnormal akan memberikan manifestasi splenomegali yang progresif. ⁽²⁸⁾ Splenomegali dapat mempengaruhi kualitas hidup pada pasien MPN yang terdiagnosis, splenomegali dapat dikaitkan dengan beratnya penyakit, sebagian besar dapat bersifat asymptomatic namun 10 % pasien dengan splenomegaly pada pasien MF menunjukkan gejala yang berat. ⁽¹²⁾

Beberapa data terbaru menjelaskan mekanisme dan peran dari beberapa sitokin pada kejadian splenomegali. Terjadinya perubahan jalur CXCL12/CXCR4 dapat menyebabkan EMH pada lien dengan cara membuat klon sel hematopoiesis berpindah dari sumsum tulang ke lien. Selain itu, ekspresi Gatal yang rendah dihubungkan dengan kejadian EMH lien secara bermakna. Pada pasien dengan myelofibrosis, adanya mutasi JAK2V617F homozigot diasosiasikan dengan ukuran lien yang besar. Selain itu, mutasi CALR pada pasien myelofibrosis memiliki status bebas splenomegali yang lebih lama. ⁽²⁸⁾

Munculnya splenomegali pada pasien MPN memberikan dampak yang lebih buruk pada gejala pasien, seperti rasa cepat kenyang, nyeri perut, inaktivitas, cepat lelah, dan bahkan dapat menyebabkan hipertensi portal serta sitopenia akibat sekuesterasi lien. Selain itu, adanya splenomegali pada pasien polisitemia vera dan thrombositosis esensial memberikan prognosis yang lebih buruk ditinjau dari tingginya kejadian trombosis serta tingkat kematian. ⁽¹²⁾

Trombosis merupakan komplikasi yang ditakutkan pada pasien MPN. Trombosis dapat bermanifestasi sebagai stroke iskemik, infark miokard akut, *Unstable*

Angina Pectoris, trombosis arteri perifer, trombosis vena dalam, *Transient Ischemic Attack*, dan oklusi arteri atau vena retina. (12) Hal ini tentunya akan meningkatkan angka morbiditas dan mortalitas pada pasien dengan MPN.⁽¹⁰⁾

Kejadian trombosis pada MPN lebih banyak ditemukan pada pasien Polisitemia Vera (PV) dibanding Thrombositosis Esensial (TE) dan Myelofibrosis. Sekitar 1/3 sampai 2/3 kasus PV dan TE memiliki komplikasi trombosis (Casini A, 2013). Kejadian trombosis dilaporkan lebih banyak ditemukan pada wanita dibanding pria, tetapi tingkat kematian akibat trombosis lebih rendah dibanding pria.⁽²⁹⁾

Adanya peningkatan produksi sel, utamanya eritrosit, platelet, dan leukosit akibat mutasi JAK2 serta gen-gen lain mengakibatkan terjadinya peningkatan viskositas pembuluh darah. Selain itu, tingginya produksi sel-sel tersebut dapat memicu perubahan biokimia pada membran sel dan pelepasan sitokin proinflamasi yang membuat terjadi agregasi platelet dan disfungsi endotel sehingga akan memperparah derajat dari trombosis. Aktivasi leukosit pada pasien MPN ditunjukkan dengan kelebihan ekspresi antigen CD11b dan meningkatnya kadar serine protease cathepsi G, elastase, dan myeloperoksidase pada plasma. Ekspresi integrin dan selektin meningkatkan adhesi leukosit pada endotel dan platelet, menstimulasi pembentukan thrombus dan terjadinya peningkatan Reactive Oxygen Species serta sitokin proinflamasi.⁽³⁰⁾