

Hubungan Gambaran Klinis dan Laboratorium Hematologis antara Leukemia Granulositik Kronik Ph (+)/BCR-ABL (+) dengan Bentuk Kelainan Ph/BCR-ABL Lainnya

Association of Clinical Features and Hematological Laboratories between Ph (+)/BCR-ABL (+) Chronic Myeloid Leukemia and Other Type of Ph/BCR-ABL Chronic Myeloid Leukemia

Wulyo Rajabto¹, A. Harryanto¹, Hilman Tadjoedin¹, Kuntjoro Harimurti²

¹Divisi Hematologi-Onkologi Medik, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

²Unit Epidemiologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Korespondensi

Wulyo Rajabto. Divisi Hematologi-Onkologi Medik, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo. Jln. Pangeran Diponegoro 71, Jakarta 10430, Indonesia. email: wulyo02@gmail.com

ABSTRAK

Pendahuluan. Berdasarkan pengamatan, pasien Leukemia Granulositik Kronik (LGK) fase kronik di Poliklinik Hematologi-Onkologi Medik Departemen Ilmu Penyakit Dalam Rumah Sakit Umum Pusat Nasional dr. Cipto Mangunkusumo (RSCM) Jakarta yang telah menjalani pemeriksaan sitogenetika dan/atau RT-PCR BCR-ABL, akan menunjukkan LGK Ph (+)/BCR-ABL (+) dan LGK bentuk kelainan Ph/BCR-ABL lainnya. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui hubungan gambaran klinis dan laboratorium hematologis antara LGK Ph (+)/BCR-ABL (+) dengan LGK bentuk kelainan Ph/BCR-ABL lainnya.

Metode. Studi potong lintang dilakukan pada pasien LGK yang dirawat di RSCM Jakarta. Sampel penelitian diambil dengan metode *consecutive* dan dianalisis menggunakan uji *Chi-square* dan regresi logistik dengan menggunakan SPSS 20 for windows. Hubungan antarvariabel dinyatakan bermakna apabila nilai $p < 0,05$.

Hasil. Dari total 80 subjek LGK fase kronik, didapatkan rerata usia yaitu 39,4 (simpang baku 13,1) tahun. Didapatkan perbandingan gambaran klinis dan laboratorium hematologis antara LGK Ph (+)/BCR-ABL (+) dan LGK bentuk kelainan Ph/BCR-ABL lainnya, yaitu: keluhan yang simptomatik 80,6% : 100%; splenomegali 82% : 92,3%; median Hb 10,3 g/dL : 10,3 g/dL; median leukosit 124.620 : 127.050, median trombosit 455.000 : 487.000. Namun demikian, hasil analisis bivariat dan multivariat menunjukkan tidak ada variabel gambaran klinis dan laboratorium hematologis yang berhubungan bermakna.

Simpulan. Tidak ada variabel gambaran klinis dan laboratorium hematologis yang berhubungan bermakna antara LGK Ph(+)/BCR-ABL (+) dengan LGK bentuk kelainan Ph/BCR-ABL lainnya.

Kata Kunci: Gambaran klinis, LGK, Laboratorium hematologis

ABSTRACT

Introduction. Patients with chronic phase Chronic Myeloid Leukemia (CML) at Hematology-Medical Oncology Clinic Department of Internal Medicine dr. Cipto Mangunkusumo National Hospital who have performed cytogenetic and RTPCR BCR-ABL examination showed: Ph (+)/BCR-ABL (+) CML and other type of Ph/BCR-ABL CML. This study aims to identify the clinical features and hematological laboratories of chronic phase CML, the proportion of Ph (+)/BCR-ABL (+) CML, and association of clinical features and hematological laboratories between Ph (+)/BCR-ABL (+) CML and other type of Ph/BCR-ABL CML.

Methods. This is a cross-sectional study. The samples were taken by consecutive method. We used Chi-square test and logistic regression analysis. Association between variables considered significant when p value < 0.05 .

Results. There were 80 subjects with chronic phase CML. Mean of age was: 39.4 (standard deviation 13.1) years. The comparison of clinical features and hematological laboratories between Ph (+)/BCR-ABL (+) CML and other type of Ph/BCR-ABL CML.

BCR-ABL CML were: Symptomatic 80.6% : 100%; splenomegaly 82% : 92.3%; median of Hb 10,3 g/dL : 10,3 g/dL; median of white blood cell 124.620 : 127.050; median of thrombocyte 455.000 : 487.000. Bivariate and multivariate analysis showed no significant association of clinical features and hematological laboratories between Ph (+)/BCR-ABL (+) CML and other type of Ph/BCR-ABL CML.

Conclusion. There was no significant association of clinical features and hematological laboratories between Ph (+)/BCR-ABL (+) CML and other type of Ph/BCR-ABL CML.

Keywords: CML, Clinical feature, Hematological laboratory

PENDAHULUAN

Leukemia Granulositik Kronik (LGK) adalah suatu penyakit myeloproliferatif yang disebabkan oleh mutasi kromosom berupa translokasi resiprokal antara kromosom 9 dan kromosom 22 membentuk kromosom Philadelphia t(9;22)(q34;q11) dan fusi gen BCR-ABL. Leukemia Granulositik Kronik (LGK) merupakan salah satu penyakit keganasan hematologi yang prevalensinya akan terus meningkat di masa depan. Hal ini disebabkan telah terjadi perkembangan yang sangat penting dalam diagnosis dan penatalaksanaan klinik pasien-pasien LGK. Dengan demikian, penyakit leukemia kronik yang pada awalnya bersifat fatal menjadi leukemia kronik yang bisa dikendalikan dengan ditemukannya obat-obatan *Tyrosine Kinase Inhibitor* (TKI).¹

Sebanyak 85-90% pasien LGK saat pertama kali terdiagnosis berada pada fase kronik. Dahulu, pengobatan terhadap pasien-pasien LGK fase kronik umumnya menggunakan hidroksiurea. Namun, saat ini telah terjadi perubahan sejak ditemukannya obat-obatan TKI yang menghambat fusi gen BCR-ABL, sehingga protein *Tyrosine Kinase* menjadi tidak aktif terus-menerus.¹⁻³

Pada penegakan diagnosis LGK secara definitif diperlukan pemeriksaan baku emas berupa pemeriksaan sitogenetika untuk mendeteksi kromosom Philadelphia. Selain itu, juga dapat melalui pemeriksaan *Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR) untuk mendeteksi transkrip gen BCR-ABL terhadap sampel aspirasi sumsum tulang.^{2,3} Namun demikian, teknik pemeriksaan sitogenetika dan RT-PCR BCR-ABL bukanlah pemeriksaan yang mudah, sehingga hanya sedikit pusat laboratorium yang mampu melakukan pemeriksaan tersebut. Harga pemeriksaan tersebut pun masih relatif mahal dan belum ditanggung oleh program pemerintah, sehingga tidak semua pasien mampu melaksanakannya.

Berdasarkan pengamatan, pasien-pasien LGK fase kronik di Poliklinik Hematologi-Onkologi Medik Departemen Ilmu Penyakit Dalam Rumah Sakit Umum Pusat Nasional dr. Cipto Mangunkusumo (RSCM) yang mampu menjalani pemeriksaan sitogenetika dan/atau RT-PCR BCR-ABL akan menunjukkan hasil yang beragam. Hasil tersebut meliputi: LGK kromosom Philadelphia/Ph (+), LGK BCR-ABL (+), LGK Ph (+) dan BCR-ABL (+), LGK Ph (-), LGK

BCRABL(-), dan LGK BCR-ABL (-). Sementara di luar negeri, berdasarkan studi pustaka mengenai pasien-pasien LGK fase kronik yang menjalani pemeriksaan sitogenetik dan/atau RT-PCR BCR-ABL, diketahui proporsi LGK Ph (+)/BCR-ABL (+) adalah 90-95%.

Sampai saat ini belum ada data proporsi LGK Ph (+)/BCR-ABL (+) di antara pasien-pasien LGK fase kronik yang berobat jalan di poliklinik Hematologi-Onkologi Medik RSCM yang telah menjalani pemeriksaan sitogenetika dan/atau RT-PCR BCR-ABL. Laporan penelitian yang membandingkan gambaran klinis dan laboratorium hematologis antara LGK Ph (+)/BCR-ABL (+) dengan LGK bentuk kelainan Ph/BCR-ABL lainnya juga belum ada. Begitu juga laporan penelitian mengenai hubungan gambaran klinis dan laboratorium hematologis antara LGK Ph (+)/BCR-ABL (+) dengan LGK bentuk kelainan Ph/BCR-ABL lainnya di Indonesia. Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan untuk memperoleh data tersebut.

METODE

Penelitian ini merupakan studi potong lintang pada pasien LGK fase kronik di poliklinik Hematologi-Onkologi Medik Departemen Ilmu Penyakit Dalam RSCM Jakarta. Studi dimulai pada September 2014 sampai Agustus 2015 dengan menggunakan data catatan rekam medis pasien LGK fase kronik yang berobat jalan di poliklinik Hematologi-Onkologi Medik RSCM sejak Januari 2005 sampai dengan Juni 2014. Sampel dipilih melalui metode *non-probability sampling* dengan teknik *consecutive sampling* sampai dengan target besar sampel terpenuhi. Kriteria inklusi sampel atau subjek penelitian adalah pasien LGK fase kronik yang telah melakukan pemeriksaan morfologi sumsum tulang dan telah menjalani pemeriksaan sitogenetika/RT-PCR BCR-ABL. Kriteria eksklusi subjek adalah pasien dengan data variabel bebas yang tidak lengkap yang meliputi keluhan pasien, ukuran limpa, kadar hemoglobin, kadar leukosit dan hitung jenis, kadar basofil, serta kadar trombosit.

Data yang telah terkumpul selanjutnya dianalisis menggunakan program SPSS 20 for Windows. Analisis bivariat dilakukan dengan analisis regresi dan *Chi-square* dengan perhitungan *odds ratio* (OR) dan interval kepercayaan. Selanjutnya, variabel dengan nilai $p < 0,25$

pada analisis bivariat dimasukkan dalam analisis multivariat.

Penelitian ini telah mendapatkan *ethical clearance* dari Panitia Etik Penelitian Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.

HASIL

Didapatkan 80 subjek yang terdiagnosis LGK fase kronik yang telah dilakukan pemeriksaan sitogenetika dan RT-PCR BCR-ABL dengan rerata usia yaitu 39,4 (13,1) tahun. Karakteristik subjek disajikan pada Tabel 1. Hasil analisis berbagai variabel disajikan dalam tabel-tabel berikut.

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian

Variabel	N=80
Usia , rerata (SB), tahun	39,4 (13,1)
Jenis kelamin pria, n (%)	40 (50)
Simtomatik, n (%)	67 (83,8)
Pemeriksaan limpa, n (%)	
Splenomegali	67 (83,8)
S1-3	28 (35,1)
S4-8	39 (48,7)
Limpa tidak teraba	13 (16,2)
Laboratorium hematologis	
Hb 8-12, n (%), g/dL	65 (81,3)
Leukosit >100.000/uL, n (%)	50 (62,5)
Blast, median (rentang)	3 (0-15)
Promielosit, median (rentang)	3 (0-36)
Mielosit, median (rentang)	5 (0-51)
Metamielosit, median (rentan)	5,5 (0-32)
Jumlah basofil, median (rentang)	3,5 (0-28)
Basofil >1%, n (%)	54 (67,5)
Eosinofil, median (rentang)	2 (0-14)
Batang, median (rentang)	6 (0-69)
Segmen, median (rentan)	50 (0-83)
Limfosit, median (rentang)	7 (0-49)
Monosit, median (rentang)	2 (0-14)
Trombosit >450.000, n(%)	42 (52,5)
LGK Ph (+)/BCR-ABL (+), n(%)	67 (83,8)

Tabel 2. Perbandingan proporsi LGK Ph (+)/BCR-ABL (+) dan LGK bentuk kelainan Ph/ BCR-ABL lainnya

Variabel	LGK Ph (+)/BCR-ABL (+), n (%)	LGK bentuk kelainan Ph/BCR-ABL lainnya, n (%)
Total	67 (83,8)	13 (16,2)
Ph (+)	7 (8,7%)	
Ph (+) dan BCR-ABL (+)	5 (6,3%)	
BCR-ABL (+)	55 (68,8)	
Ph (-)		6 (7,5)
Ph (-) dan BCR-ABL (-)		5 (6,2)
BCR-ABL (-)		2 (2,5)

Tabel 3 Karakteristik transkrip BCR-ABL pada LGK fase kronik dengan BCR-ABL (+)

Transkrip BCR-ABL	N=60, n (%)
e14a2	41 (68,4)
e13a2	16 (26,6)
e1a2	3 (5,0)
p210	57 (95,5)
p190	3 (5,0)

Tabel 4. Perbandingan berbagai karakteristik LGK Ph (+)/BCR-ABL (+) dan LGK bentuk kelainan Ph/ BCR-ABL lainnya

Karakteristik	LGK Ph (+)/BCR-ABL (+)	LGK bentuk kelainan Ph/BCR-ABL lainnya
Simtomatik, %	80,6	100
Splenomegali, %	82	92,3
Pemeriksaan darah perifer lengkap		
Hb 8-12 (g/dL), n (%)	54 (80,5)	12 (92,3)
Leukosit >100.000, n (%)	43 (64,1)	8 (61,5)
Trombosit >450.000, n (%)	34 (50,7)	5 (38,5)
Basofil		
>1%, n (%)	44 (65,7)	10(76,9)
Blas, median (rentang)	3 (0-15)	3 (0-8)
Promyelosit, median (rentang)	3 (0-36)	4 (0-7)
Myelosit, median (rentang)	5 (0-51)	7 (1-33)
Metamylosit, median (rentang)	5 (0-32)	6 (1-17)
Basofil, median (rentang)	3 (0-28)	6 (0-12)
Eosinofil, median (rentang)	2 (0-14)	2 (0-7)
Batang, median (rentang)	5 (0-69)	9 (0-58)
Segmen, median (rentang)	50 (0-83)	44 (0-77)
Limfosit, median (rentang)	7 (0-49)	6 (1-18)
Monosit, median (rentang)	2 (0-14)	2 (0-10)

DISKUSI

Karakteristik Subjek Penelitian

Subjek penelitian memiliki rerata usia yang lebih muda jika dibandingkan dengan beberapa penelitian di luar negeri. Pada penelitian ini, diketahui rerata usia subjek 39,4 (Simpang Baku 13,1) tahun, sedangkan di Amerika Serikat dan di Inggris dilaporkan bahwa usia puncak pasien LGK fase kronik masing-masing 40-60 tahun dan 50-70 tahun.^{4,5} Selain itu, beberapa penelitian di luar negeri melaporkan bahwa penderita LGK lebih sering ditemukan pada pria dibandingkan wanita,⁶ sedangkan pada penelitian ini jumlahnya sama (50%) (Tabel 1).

Sebagian besar subjek pada penelitian ini memiliki keluhan yang simtomatik (83,3%) berupa perut bengkak, lemas, begah, keringat malam dan benjolan di perut. Dominasi keluhan simtomatik tersebut mirip dengan penelitian di India namun berbeda dengan beberapa penelitian di Amerika Serikat dan Eropa yang lebih didominasi oleh keluhan asimtomatik.^{5,7,8} Namun demikian, secara keseluruhan jenis keluhan simtomatik yang ditemukan sama antara penelitian ini dengan penelitian di Amerika Serikat dan Eropa.

Analisis pemeriksaan laboratorium hematologis (Tabel 1) menunjukkan hasil yang tidak berbeda dengan hasil penelitian di Eropa dan Amerika Serikat. Penelitian-penelitian tersebut juga menemukan bahwa tanda utama diagnosis LGK fase kronik pada pemeriksaan laboratorium hematologis adalah leukositosis yang disertai basofilia dan granulosit imatur yaitu promielosit, mielosit, metamielosit dan sedikit blas, anemia ringan, serta trombositosis.^{8,9}

Tabel 5. Hasil analisis bivariat dan multivariat gambaran klinis dan laboratorium hematologis antara LGK Ph (+)/BCR-ABL (+) dan LGK bentuk kelainan Ph/BCR-ABL lainnya

Variabel	LGK		Bivariat		Multivariat	
	Ph (+)/BCRABL (+), n (%)	Ph/BCR-ABL lainnya, n (%)	Nilai p	PR	Nilai p	OR (IK 95%)
Gambaran klinis						
Simtomatik	54 (80,6)	13 (19,4)	0,112*	0,81		
Asimtomatik	13 (100)	0 (0,0)				
Perut bengkak						
Ya	35 (83,3)	7 (16,7)	0,915**	0,99		
Tidak	32 (84,2)	6 (15,8)				
Begah						
Ya	27 (75,0)	9 (25,0)	0,055**	0,83	0,180	2,423 (0,665-8,830)
Tidak	40 (90,9)	4 (9,1)				
Keringat malam						
Ya	25 (75,8)	8 (24,2)	0,104**	0,85	0,412	1,761 (0,455-6,821)
Tidak	42 (89,4)	5 (10,6)				
Benjolan di perut						
Ya	11 (78,6)	3 (21,4)	0,690*	0,93		
Tidak	56 (84,8)	10 (15,2)				
Lemas						
Ya	30 (88,2)	4 (11,8)	0,350**	1,10		
Tidak	37 (80,4)	9 (19,6)				
Splenomegali						
Ya	55 (82,1)	12 (17,9)	0,682*	0,89		
Tidak	12 (92,3)	1 (7,7)				
Laboratorium hematologis						
Hb						
8-12	53 (81,5)	12 (18,5)	0,443*	0,87		
>12	14 (93,3)	1 (6,7)				
Leukosit						
>100.000/uL	42 (84,0)	8 (16,0)	1,000*	1,01		
<100.000/uL	25 (83,3)	5 (16,7)				
Basofil						
>1%	44 (81,5)	10 (18,5)	0,531*	0,92		
0-1%	23 (88,5)	3 (11,5)				
Trombosit						
>450.000/uL	34 (81,0)	8 (19,0)	0,476	0,93		
<450.000/uL	33 (86,8)	5 (13,2)				

* Uji Fisher ** Uji Chi-square

Penelitian lainnya melaporkan bahwa pasien-pasien LGK fase kronik akan menunjukkan neutrofilia dan ditemukannya sel-sel mieloid imatur, anemia, dan trombositosis.^{3,4}

Pada penelitian ini, ditemukan pasien dengan LGK Ph (+)/BCR-ABL (+) adalah 83,8% dan LGK bentuk kelainan Ph/BCRABL lainnya adalah 16,3% (Tabel 2). Pada perkembangan selanjutnya, tiga dari enam subjek LGK Ph (-) yang dilakukan pemeriksaan RT-PCR menunjukkan BCR-ABL (+) dan dua dari lima subjek LGK Ph (-) dan BCR-ABL (-) hasil biopsi menunjukkan mielofibrosis. Sehingga, proporsi keseluruhan LGK Ph (+)/BCR-ABL (+) pada penelitian ini mencapai 90%. Paquette, dkk.¹⁰ melaporkan bahwa 90% pasien LGK fase kronik adalah LGK Ph (+) berdasarkan pemeriksaan sitogenetika rutin dan 10% lainnya adalah LGK Ph (-). Namun demikian, dari 10% LGK ph (-) tersebut, separuhnya setelah dilakukan pemeriksaan RT-PCR akan menunjukkan BCR-ABL (+). Temuan tersebut juga tidak jauh berbeda dengan laporan penelitian lainnya di luar negeri.¹¹

Sekitar 5% pasien-pasien LGK fase kronik akan menunjukan translokasi kromosom varian yang terdiri atas translokasi kromosom *simple* yang melibatkan kromosom 22 dan selain kromosom 9, serta translokasi kromosom *complex* yang melibatkan kromosom 9, 22, dan tambahan kromosom lainnya. Translokasi tersebut mungkin tidak terdeteksi pada pemeriksaan sitogenetika konvensional, namun masih dapat terdeteksi fusi BCR-ABL pada pemeriksaan RT-PCR.¹² Fusi BCR-ABL *cryptic* yang melibatkan kromosom 9 dan 22 namun bukan melibatkan *band* (q34;q11) juga tidak akan terdeteksi pada pemeriksaan sitogenetika konvensional, walaupun masih bisa terdeteksi pada pemeriksaan RT-PCR BCR-ABL.¹³

Gen fusi BCR-ABL akan melakukan transkripsi mRNA yang mengkode suatu protein yang mempunyai aktivitas *tyrosine kinase* lebih kuat dibandingkan gen ABL yang normal. Bergantung kepada lokasi *break point* pada gen BCR dengan gen ABL, sampai saat ini telah ditemukan tiga lokasi *break point* pada gen BCR. Pertama, apabila

break point terjadi pada M-BCR (*major break point cluster region*) maka lokasinya adalah intron ekson e13 dan ekson e14 dengan ekson a2 pada gen ABL (e13a2 dan e14a2) yang akan mengkode protein BCR-ABL p210. Kedua, *break point* yang terjadi pada *minor break point cluster region* lokasinya adalah intron ekson e1 yang bergabung dengan ekson a2 pada gen ABL (e1a) yang akan mengkode protein BCR-ABL p190. Ketiga, *break point* yang terjadi pada *micro break point cluster region*, maka lokasinya adalah intron ekson e19 dengan ekson a2 pada gen ABL (e19a2) yang akan mengkode protein BCR-ABL p230.⁸

Pada penelitian ini, dari total 60 subjek LGK BCR-ABL (+) yang telah menjalani pemeriksaan RT-PCR, menunjukkan transkrip e14a2 sebanyak 68,3% dan transkrip e13a2 sebanyak 26,7%. Keduanya menghasilkan p210 pada sebanyak 95% subjek, sedangkan sebanyak 5% dengan transkrip e1a2, seluruhnya menghasilkan p190 (Tabel 3). Temuan ini tidak berbeda dengan data kepustakaan di luar negeri. Dalam beberapa literatur disebutkan bahwa mayoritas LGK BCR-ABL (+) akan mengekspresikan transkrip e13a2 dan e14a2 yang mengkode protein p210^{BCR-ABL}. Hanya sedikit pasien LGK Ph (+)/BCR-ABL (+) yang mengekspresikan transkrip e1a2 yang mengkode p190^{BCR-ABL}. Lim, dkk¹¹ melaporkan bahwa dari 51 subjek suspek LGK yang dilakukan pemeriksaan RT-PCR BCR-ABL, menunjukkan sebanyak 73,3% konfigurasi e14a2, 24,4% konfigurasi e13a2, dan 2,2% konfigurasi e8a2.

Perbandingan Karakteristik Gambaran Klinis dan Laboratorium Hematologis LGK Ph (+)/BCR-ABL (+) dan LGK Bentuk Kelainan Ph/BCR-ABL Lainnya

Berdasarkan keluhan, subjek LGK bentuk kelainan Ph/BCR-ABL lainnya lebih sering dengan keluhan simtomatik (100% vs. 80,6%). Temuan ini berbeda dengan Kurzock, dkk.¹⁴ yang melaporkan bahwa jumlah subjek dengan keluhan simtomatik ditemukan pada sebanyak 36% subjek LGK Ph (-)/BCR-ABL dan 60-80% subjek LGK Ph (+)/BCR-ABL (+). Berdasarkan pemeriksaan limpa, pasien LGK bentuk kelainan Ph/BCR-ABL lainnya lebih sering mengalami splenomegali (92,3% vs. 82%) dibandingkan LGK Ph (+)/BCR-ABL (+). Temuan ini juga tidak berbeda dengan hasil penelitian Kurzock, dkk.¹⁴ yang melaporkan sebanyak 100% subjek LGK Ph (-)/BCR-ABL (-) mengalami splenomegali dibandingkan dengan subjek LGK Ph(+)/BCR-ABL (+) berdasarkan laporan Baccarani, dkk.⁸ yaitu sebesar >50-75%.

Pada Tabel 4 dapat dilihat adanya kemiripan hasil pemeriksaan laboratorium hematologis subjek LGK Ph (+)/BCR-ABL (+) dan LGK bentuk kelainan Ph/BCR-ABL

lainnya. Temuan ini tidak berbeda dengan data penelitian oleh Goldman⁵. Penelitian tersebut melaporkan bahwa pasien-pasien LGK fase kronik Ph (-) dan BCR-ABL (-) sering memperlihatkan gambaran hematologis yang sulit dibedakan dengan pasien-pasien LGK fase kronik Ph (+)/BCR-ABL (+).

Hubungan Gambaran Klinis dan Laboratorium Hematologis antara LGK Ph (+)/BCR-ABL (+) dengan LGK Bentuk Kelainan Ph/BCR-ABL Lainnya

Hasil analisis bivariat dan multivariat pada penelitian ini menunjukkan bahwa tidak terdapat variabel gambaran klinis dan laboratorium hematologis yang berhubungan bermakna dengan status Kromosom Philadelphia dan/atau BCR-ABL (Tabel 5). Hal ini disebabkan karena bukan hanya protein BCR-ABL yang berperan terhadap kelainan yang dapat ditimbulkan oleh LGK Ph(+)/BCR-ABL (+). Namun, masih banyak protein lain yang bisa terbentuk berdasarkan lokasi translokasi *break point* pada gen BCR dengan gen ABL. Kemungkinan penyebab lainnya adalah sejak awal penelitian, subjek yang masuk dalam kriteria penelitian sudah selektif termasuk ke dalam LGK fase kronik. Namun demikian, pada dasarnya sesuai dengan perjalanan penyakitnya, mayoritas pasien akan menunjukkan LGK Ph (+)/BCR-ABL (+) dan hanya sedikit yang menunjukkan LGK bentuk kelainan Ph/BCR-ABL lainnya. Sehingga, perbandingan besar sampel tidak sebanding antara LGK Ph (+)/BCR-ABL (+) dan LGK bentuk kelainan Ph/BCR-ABL lainnya.

SIMPULAN

Proporsi LGK Ph (+)/BCR-ABL (+), berdasarkan gambaran klinis dan laboratorium hematologis pada subjek LGK fase kronik yang dilakukan pemeriksaan sitogenetika dan/atau RT-PCR BCR-ABL adalah 90%. Tidak terdapat perbedaan gambaran klinis dan laboratorium hematologis antara LGK Ph (+)/BCR-ABL (+) dengan LGK bentuk kelainan Ph/BCR-ABL lainnya. Pada penelitian ini juga tidak ditemukan variabel gambaran klinis dan laboratorium hematologis yang memiliki hubungan bermakna secara statistik antara LGK Ph (+)/BCR-ABL (+) dengan LGK bentuk kelainan Ph/BCR-ABL lainnya.

DAFTAR PUSTAKA

1. Buyukaski Y, Haznedaroglu IC, Ilhan O. Chronic myeloid leukemia: Practical issues in diagnosis, treatment, and follow up. *Int J Hematol Oncol*. 2010;20(2 Suppl 1):1-12.
2. Pavlovsky C, Kantarjian H, Cortes JE. First line therapy for chronic myeloid leukemia: past, present, and future. *Am J Hematol*. 2009;84(5):287-293.
3. Erter JW, Garzon R. Current approach to treating chronic myeloid leukemia. *Hematology*. 2009;4:1-12

4. Appleby M, Burke E, Curran TE, Neary E. Chronic myeloid leukemia: molecular abnormalities and treatment option. TSMJ; 2007;6:45-51.
5. Goldman J. Chronic myeloid leukaemia. In: Provan D, ed. ABC of clinical haematology 2nd ed. London: BMJ Books; 2003. p.19-22.
6. Hofmann VS, Baccarani M, Hasford J, et al. THE EUTOS population-based registry: incidence and clinical characteristics of 2904 CML patients in 20 european countries. Leukemia. 2015;29(6):1336-43.
7. Kumar L. Chronic myelogenous leukemia (CML): An update. Natl Med J India. 2006;19(5):255-63.
8. Baccarani M, Pileri S, Steegmann JL, Muller M, Soverini S, Reyling M, on behalf of the ESMO guidelines working group. Chronic myeloid leukemia: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. Ann Oncol. 2012;23(Suppl 7):72-7.
9. Nguyen V, Rini BI. *Chronic myelogenous leukemia*. In: Bown CK, Rini BI, Connell PP, editors. Ontario: BD Decker Inc; 2005. p.532-45.
10. Paquette R, Hiller E, Munker R. The myeloproliferative syndromes. Contemporary hematology: Modern hematology: Biology and clinical management, 2nd Ed. New jersey: Humana press inc Totowa; 2007. p.137-54.
11. Lim TH, Tien SL, Lim P, Lim AST. The incidence and patterns of BCR-ABL rearrangements in chronic myeloid leukemia (CML) using fluorescence in situ hybridisation (FISH). Ann Acad Med Singapore. 2005;34(9):533-8.
12. Matti BF, Naji AS, Alwan AF. Evaluation of the safety of imatinib mesylate in 200 Iraqi patients with chronic myeloid leukemia in the chronic phase: single centre study. Turk J Haematol. 2013;30(4):387-93.
13. Tashfeen S, Ahmed S, Bhatti FA, Ali N. Real time polymerase chain reaction in diagnosis of chronic myeloid leukemia. J Coll Physicians Surg Pak. 2014;24(3):190-3.
14. Hernandez JM, Canizo MC, Garcia JL, Gutierrez NC, Gonzalez M, Castoldi G, et al. Clinical, hematological and cytogenetic characteristic of atypical chronic myeloid leukemia. Ann Oncol. 2000;11(4):441-4.