

INDONESIAN JOURNAL OF
**Clinical Pathology and
Medical Laboratory**

Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik

IJCP & ML (Maj. Pat. Klin. Indonesia & Lab. Med.)	Vol. 20	No. 1	Hal. 1-71	Surabaya November 2013	ISSN 0854-4263
---	---------	-------	-----------	---------------------------	-------------------

Diterbitkan oleh Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Klinik Indonesia

Published by Indonesian Association of Clinical Pathologists

Terakreditasi No: 66b/DIKTI/KEP/2011, Tanggal 9 September 2011

INDONESIAN JOURNAL OF
**CLINICAL PATHOLOGY AND
MEDICAL LABORATORY**

Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik

**Susunan Pengelola Jurnal Ilmiah Patologi Klinik Indonesia
(*Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory*)**

Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Klinik Indonesia Masa Bakti 2010–2013

(surat keputusan pengurus pusat PDSPATKLIN Nomor 06/PP-PATKLIN/VIII/2011 Tanggal 29 Agustus 2011)

Pelindung:

Ketua Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Klinik Indonesia

Ketua:

Prihatini

Wakil Ketua:

Maimun Z. Arthamin

Sekretaris:

Dian Wahyu Utami

Bendahara:

Bastiana Bermawi

Anggota:

Osman D. Sianipar

Penelaah Ahli:

Riadi Wirawan, AAG Sudewa, Rustadi Sosrosumihardjo, Rahayuningsih Dharma

Penyunting Pelaksana:

Yuly Kumalawati, Ida Parwati, FM Yudayana, Krisnowati, Tahono,
Nurhayana Sennang Andi Nanggung, Sidarti Soehita, Purwanto AP, Jusak Nugraha,
Endang Retnowati, Aryati, Maimun Z. Arthamin, Noormartany, M. Yolanda, Proboboehodo

Berlangganan:

3 kali terbit per tahun

Anggota dan anggota muda PDSPATKLIN mulai Tahun 2011 gratis setelah melunasi iuran

Bukan Anggota PDSPATKLIN: Rp 175.000,-/tahun

Uang dikirim ke alamat:

**Bastiana Bermawi dr. SpPK,
Bank Mandiri KCP SBY PDAM
No AC: 142-00-1079020-1**

Alamat Redaksi:

d/a Laboratorium Patologi Klinik RSUD Dr. Soetomo Jl. Mayjend. Prof. Dr Moestopo 6–8 Surabaya.

Telp/Fax. (031) 5042113, 085-733220600 E-mail: majalah.ijcp@yahoo.com

INDONESIAN JOURNAL OF
**CLINICAL PATHOLOGY AND
 MEDICAL LABORATORY**

Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik

DAFTAR ISI

PENELITIAN

Angka Banding Lipid di Infark Miokard (<i>Lipid Ratio in Myocardial Infarction</i>) Liong Boy Kurniawan, Ulang Bahrun, Darmawaty ER	1-5
Efek Sinergis Klorokuin dan N-acetyl Cysteine terhadap Penurunan Parasitemia dan Penurunan Kadar Malondyaldehyde Eritrosit Mencit yang Diinfeksi Plasmodium Berghei (<i>The Synergic Effect of Chloroquine and N-acetyl Cysteine in Decreasing Parasitemia and Erythrocyte Malondyaldehyde Level in Balb/c Mice Infected with Plasmodium Berghei</i>) Agustin Iskandar, Sudjari	6-11
Albumin Serum dalam Sirosis Hati (<i>Serum Albumin in Liver Cirrhosis</i>) Windu Nafika, Leonita Anniwati, Soehartini	12-15
Asam Hidroksiindolasetik 5 (5-hiaa) Air Kemih di Kanker Kolorektal (<i>Urine 5 Hydroxyindolacetic (5-hiaa) Acid in Colorectal Cancer</i>) Mansyur Arif, Yosep F. Tallulembang, Burhanuddin Bahar, Ibrahim Abd. Samad, Ibrahim Labeda	16-19
Kuman dan Uji Kepekaan Antibiotik di Kaki Diabetik (<i>Microrganisms and Antibiotic Sensitivity Tests of Diabetic Foot</i>) Ari Sutjahjo	20-24
Keluarga Disulfid Protein Isomerase Anggota 4(PDIA4) di Kanker Payudara dengan Metastasis (<i>Protein Disulfide Isomerase Family A Member 4 (PDIA4) in Metastatic Breast Cancer</i>) Stefanus Lembar, Sheella R. Bororing, Lilis	25-28
Angka Banding Apo B/apo A-I pada Gejala Koroner Akut (<i>Apo B/apo A-I Ratio in Acute Coronary Syndrome</i>) Sienny Linawaty, Jb. Suparyatmo, Tahono	29-33
Pneumocystis Pneumonia (PCP) pada Penderita HIV dan AIDS dengan Kelainan Paru (<i>Pneumocystis Pneumonia (PCP) in HIV and AIDS Patients with Pulmonary Symptom</i>) R. Heru Prasetyo	34-37
Aktivitas CKMB dan CKMB Masa dalam Gejala Koroner Akut (<i>CKMB Activity and its CKMB Mass as Well as Cardiac Troponin-I in Acute Coronary Syndrome</i>) Tonang Dwi Ardyanto, Tahono	38-42
Jumlah Platelet pada Penderita Pre-Eklampsia (<i>Platelet Count in Pre-Eclampsia Patients</i>) M. Arif Muchlis, Suci Aprianti, Hj. Darmawati ER	43-46
Fusi Gen Breakpoint Cluster Region Abelson Kinase (BCR-ABL) dan Uji Hematologis Rutin (<i>Fusion of Gen Breakpoint Cluster Region Abelson Kinase (BCR-ABL) and Routine Haematological Test</i>) Delita Prihatni, Ida Parwati, Rahmat Sumantri, Rully Ma. Roesli, Nurizzatun Nafsi	47-50

TELAAH PUSTAKA

Kelebihan Zat Besi Sekunder Berkaitan dengan Saturasi Transferin dan Ferritin
(*Secondary Iron Overload Related with Transferrin Saturation and Ferritin*)

Isabella Valentina, Ninik Sukartini..... 51-58

LAPORAN KASUS

Acquired β -Thalassemia in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)
(*Talasemia- β di Penderita Pengidap Leukemia Limfoblastik Akut (LLA)*)

Maria Christina Shanty Larasati, Mangihut Rumiris, Mia Ratwita Andarsini, I Dewa Gede Ugrasena, Bambang Permono..... 58-63

MANAJEMEN LABORATORIUM

Analisis Beban Kerja di Instalasi Laboratorium
(*Workload Analysis in Laboratory Installation*)

Amiroh Kurniati, Tahono..... 64-69

INFO LABORATORIUM MEDIK TERBARU.....

70-71

Ucapan terimakasih kepada penyunting Vol 20 No. 1 November 2013

M. Yolanda Probahoosodo, Sidarti Soehita, Endang Retnowati, Nurhayana Sennang AN,
Jusak Nugraha, Riadi Wirawan, Krisnowati

FUSI GEN BREAKPOINT CLUSTER REGION ABELSON KINASE (BCR-ABL) DAN UJI HEMATOLOGIS RUTIN

(Fusion of Gen Breakpoint Cluster Region Abelson Kinase (Bcr-Abl) and Routine Haematological Test)

Delita Prihatni¹, Ida Parwati¹, Rahmat Sumantri², Rully MA. Roesli², Nurizzatun Nafsi¹

ABSTRACT

Chronic myeloid leukemia (CML) is a type of Chronic myeloproliferative disorders in pluripotential stem cell haematopoiesis cell disease caused by somatic mutation chromosomal translocation of the Abelson (ABL) and Breakpoint Cluster Region (BCR) genes on chromosomes 9 and 22. The Breakpoint Cluster Region Abelson Kinase (BCR-ABL) gene encodes different fusion transcripts of messenger Ribo Nucleic acid (mRNA)/type of fusion gene that vary in size depending on the breakpoint in the BCR gene. The majority of CML cases have been shown to have either b3a2 or b2a2 fusion gene. This research is a preliminary study designed to know how to identify a quantification BCR-ABL gene and expression fusion of gene and its relation to routine haematological parameters. The researchers analyzed 12 adults who were positive using a quantification ratio BCR-ABL and Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase (G6PDH) as a house keeping gene by real-time quantitative polymerase chain reaction (RQ PCR) of chronic phase of CML patients, qualitative of translocation of BCR-ABL gene by gel agarose and routine haematological tests by a haematologic analyzer. The average quantification ratio of BCR-ABL gene and G6PDH was 0.0881, 50% patients had b3a2 fusion gene, 41.6% had b2a2 dan 0.4% had e1a1. Fusion gene b3a2 showed a quantification ratio, haemoglobin level and leukocyte count higher compared to b2a2 fusion gene.

Key word: BCR-ABL, fusion gene, routine haematological test

ABSTRAK

Chronic myeloid leukaemia (CML) merupakan kelainan mieloproliferatif tertentu di pluripotensial sel punca hematopoiesis yang disebabkan oleh mutasi somatik translokasi kromosom gen Abelson Kinase (ABL) dan gen Breakpoint Cluster Region (BCR) di kromosom 9 dan 22. Gen Breakpoint Cluster Region Abelson Kinase (BCR-ABL) yang menyandi berbagai transkripsi messenger Ribo Nucleic acid (mRNA)/jenis fusi gen yang mempunyai berat molekul berbeda, bergantung lokasi titik putus (breakpoint) di gen BCR. Sebagian besar penderita CML mempunyai fusi gen b3a2 dan b2a2. Penelitian ini merupakan kajian pendahuluan untuk mengetahui hubungan kuantifikasi gen BCR-ABL dan ekspresi berbagai fusi gen dengan tolok ukur hematologis yang rutin. Penelitian ini melibatkan 12 orang penderita CML dewasa tingkatan kronik yang dinyatakan positif pada pemeriksaan angka banding kuantifikasi gen BCR-ABL dan Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase (G6PDH) sebagai house keeping gene dengan real-time quantitative polymerase chain (RQ PCR), pemeriksaan qualitative translocation gen BCR-ABL dengan gel agarosa dan pemeriksaan hematologik rutin menggunakan haematological analyzer. Rerata angka banding kuantifikasi gen BCR-ABL dengan G6PDH didapatkan 0,0881, 50% penderita CML mempunyai fusi gen b3a2, sebanyak 41,6% berfusi gen b2a2 dan 0,4% berfusi gen e1a1. Fusi gen b3a2 berangka banding kuantifikasi gen BCR-ABL/G6PDH, kadar hemoglobin dan jumlah leukosit yang lebih tinggi bila dibandingkan dengan fusi gen b2a2.

Kata kunci: BCR-ABL, fusi gen, pemeriksaan hematologi rutin

PENDAHULUAN

Chronic myelogenous leukemia atau Chronic myeloid leukemia (CML) merupakan kelainan mieloproliferatif tertentu di pluripotensial sel punca (stem cell) hematopoiesis yang ditandai dengan proliferasi dan diferensiasi galur mieloid di semua tahapan maturasi. Kejadian CML di dunia antara 1–2 kasus per 100.000 orang setiap tahun, dengan angka banding antara laki-laki dan perempuan 2:1. Menurut statistik kasus CML terjadi pada pertengahan umur antara 30–50 tahun dan akan meningkat seiring dengan bertambahnya

usia. Kasus ini merupakan 15–20% dari seluruh kejadian leukemia di orang dewasa, dan bila terjadi di anak-anak disebut Juvenile CML.¹⁻³

Di Indonesia kejadian CML merupakan kasus yang paling sering ditemukan bila dibandingkan dengan kasus leukemia jenis lainnya. Penyakit ini sebagian besar tidak diketahui penyebabnya, tetapi diduga disebabkan oleh pajanan radiasi, obat sitotoksik, dan bahan kimia seperti benzena. Kasus CML meningkat setelah peristiwa bom atom Nagasaki dan Hiroshima di Jepang dan setelah reaktor atom Chernobil meledak di Rusia.^{1,4}

¹ Departemen/SMF Patologi Klinik FKUP/RSHS Bandung. E-mail: delitapri@yahoo.com

² Departemen/SMF Ilmu Penyakit Dalam FKUP/RSHS Bandung

Chronic myelogenous leukemia merupakan kelainan tertentu pertama yang dihubungkan dengan jejas genetik yang khas. Pada tahun 1960 mulai diketahui terdapat kelainan kromosom dalam keganasan dengan ditemukannya kelainan kromosom di penderita CML.¹ Pada tahun 1973 Rowley⁵ menemukan kromosom Ph yang terbentuk akibat ada translokasi antara bagian 3' gen *ABL* (*Abelson Kinase*) yang merupakan tempat pembuatan RNA dan bersifat sebagai proto onkogen di lengan panjang kromosom 9, yang terpecah di *band* q34 (9q34) dengan bagian 5' gen *BCR* (*Breakpoint Cluster Region*) di kromosom 22 yang terpecah di *band* q11:22 (22q11), sehingga menghasilkan gen *BCR-ABL*.^{3,5-7}

Gabungan gen *BCR* dan *ABL* disebut sebagai gen *BCR-ABL* yang diduga sebagai penyebab CML. Antara 90–95% penderita CML mempunyai kromosom Ph atau Ph (+). Gen *BCR-ABL* mempunyai aktivitas tirosin kinase (TK) di regio *ABL* yang dapat mempengaruhi transduksi sinyal enzim TK, sehingga menyebabkan peningkatan pembuatannya. Sebagai akibat hal tersebut, terjadi proliferasi sel mieloid dan penurunan jumlah sel apoptosis darah yang berlebihan.^{7,8}

Terdapat berbagai ragam lokasi *breakpoint* di kromosom 22 (*BCR*), tetapi lokasi tersebut di kromosom 9 (*ABL*) tetap keberadaannya, sehingga gen *BCR-ABL* mempunyai berat molekul (BM) yang berbeda-beda, antara 185–230 kilo Dalton (kD). Sedangkan protein yang normal dari *ABL* mempunyai BM 160 kD. Sebagian besar penderita CML mempunyai BM 210 kD yang disebut p210.^{3,7}

Lokasi *breakpoint* gen *BCR* terjadi kira-kira di regio intron 5,8 kb yang disebut sebagai *major breakpoint cluster region* (M-bcr). Di samping M-bcr, daerah *breakpoint* yang lain adalah m-bcr dan μ -bcr. Translokasi terjadi antara ekson ke 1 dari 3 area di gen *BCR* dan ekson ke-2 dari gen *ABL*, sehingga fusi gen tersebut dinamakan sebagai b3a2, e112, e19a2 dan seterusnya. Saat ini telah diketahui delapan (8) fusi gen transkripsi, dan terbanyak ditemukan adalah fusi gen b2a2 dan b3a2.⁹

Manifestasi klinis CML terdiri atas tingkatan kronik yang biasanya dialami penderita selama 3–5 tahun, tingkatan percepatan yang dapat berlangsung selama beberapa bulan dan terjadi tingkatan kekurangan sel muda (blas). Ketiga tingkatan tersebut dapat dilihat dari manifestasi laboratoris. Penderita CML biasanya datang di tingkat kronik. Perbedaan mendasar antara tingkat kronik dan percepatan terletak pada perbedaan peningkatan jumlah sel basofil atau sel blas, jumlah trombosit yang abnormal, dan adanya evolusi klon. Pada tingkat kronik terjadi pengembangan besar bagian sel mieloid, dan tetap mempertahankan fungsi diferensiasi secara normal. Gejala yang ditemukan

pada umumnya ringan, sebagian besar pasien asimtomatis (30%), kadang-kadang baru terdiagnosis ketika memeriksa penyakit lain.¹

Penderita CML tingkat kronik yang menjalani pengobatan mengalami kekurangan sel blas. Hal tersebut akibat resistensi terhadap obat-obatan.⁸ Tingkatan kekurangan sel blas bergejala klinis dan laboratoris menyerupai leukemia akut. Tujuan penelitian ini sebagai penelitian pendahuluan untuk mengetahui dengan melihat berbagai ekspresi fusi gen dan hubungannya dengan gambaran hematologis yang rutin di penderita CML tingkat kronik.

METODE

Subjek

Penelitian ini merupakan kajian deskriptif untuk mengetahui berbagai ekspresi jenis gen *BCR-ABL* di penderita CML dengan melihat berbagai tampilannya. subjek penelitian adalah 12 orang penderita CML dewasa yang telah dinyatakan positif pemeriksaan kuantifikasi gen *BCR-ABL*-nya di laboratorium Patologi Klinik RS. Dr. Hasan Sadikin Bandung. Sampel diambil berupa tiga (3) mL darah EDTA setelah dilakukan persetujuan pelaksanaan tindakan.

Persiapan sampel

Darah EDTA diambil sebanyak 500 μ L, kemudian sel dilisiskan menggunakan 1 mL *Red Blood Lysis Buffer*, selanjutnya dipusingkan selama lima (5) menit pada 2500 RPM, buang supernatan dan tambahkan lagi satu (1) mL *Red Blood Lysis Buffer*. Pusingkan kembali selama tiga (3) menit, supernatan dibuang lalu di pelet ditambahkan 200 μ L *Phosphate Buffer Saline* (PBS) sehingga diperoleh sel leukosit.

Penyarian RNA.

Leukosit yang telah dilarutkan PBS diambil, lalu tambahkan trizol dengan perbandingan 1:1, lalu ditambah kloroform. Setelah diinkubasi selama tiga (3) menit, lalu dipusingkan dengan kecepatan 12.000 RPM selama 15 menit pada 4° C, sehingga akan terbentuk tiga (3) lapisan. Kemudian lapisan paling atas diambil sebanyak 450 μ L, selanjutnya dipindahkan ke dalam tabung baru dan diinkubasi dengan 188 μ L isopropanol selama 10 menit. Sesudah itu dipusingkan dengan kecepatan 12.000 RPM selama 10 menit pada 4° C, kemudian supernatan dibuang, selanjutnya ditambah 200 μ L etanol 70%. Pemusingan dilakukan kembali dengan kecepatan 7500 RPM pada suhu 4° C selama lima (5) menit. Supernatan kemudian dibuang dan pellet dikeringkan serta ditambahkan 75 μ L *RNAse* bebas air.

Complementary Deoxyribo Nucleic Acid (c DNA)

RNA yang telah berhasil disarikan, didenaturasi setinggi 65° C, selama 10 menit, kemudian ditambah *Master mix reverse transcriptase*. Sesudah itu masukkan ke dalam mesin PCR lalu diinkubasi pada suhu 37° C, selama satu (1) jam dan suhu 56° C, selama 10 menit. Hasil cDNA yang diperoleh dijadikan sebagai pengacu untuk pemeriksaan angka banding menurut kuantitatif gen *BCR-ABL/G6PDH* dan pemeriksaan fusi gen.

RQ PCR

Pemeriksaan kuantifikasi gen *BCR-ABL* dilakukan dengan menggunakan *LC t(9,22) quantification Kit* di *Light Cycler 1,5* untuk menilai angka banding gen *BCR-ABL/Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase (G6PDH)* sebagai *house keeping gene* yang stabil di manusia. Hasil dinyatakan positif apabila didapatkan nilai *Cycle threshold (Ct)* <40 dan angka banding gen target (*BCR-ABL*) dibandingkan dengan *G6PDH* >0,0001.

Multiplex PCR

Setelah sampel dinyatakan positif, di pengacu *cDNA*, PCR diperiksa mutu translokasi gen *BCR-ABL*-nya menggunakan *Multiplex PCR* dengan *Seplex® Leukemia BCR-ABL detection kit* untuk menentukan bentuk fusi gen. Hasil PCR di elektroforesis menggunakan gel agarosa, sehingga didapatkan pola fusi gen.

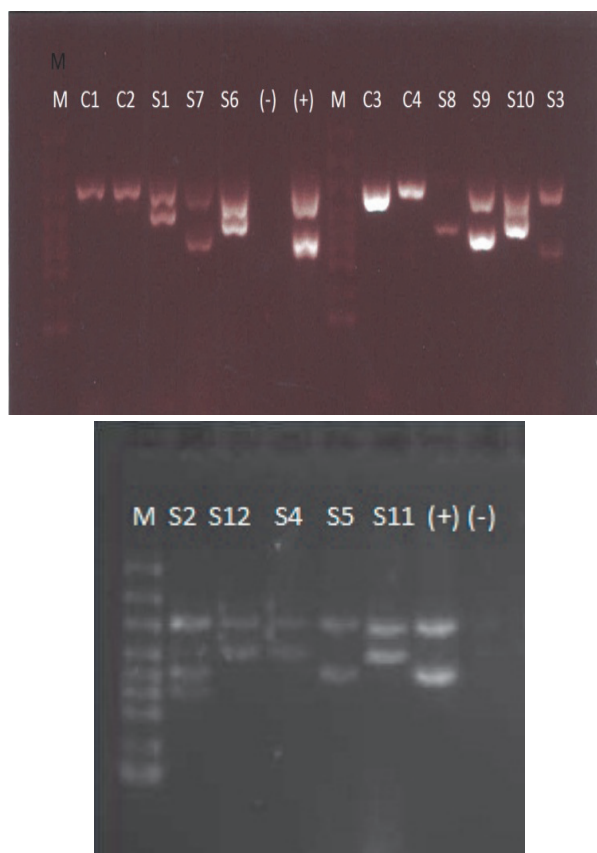
Hematologi

Sebagian subjek diperiksa hematologi rutin dengan *haematological analyzer Sysmex XE 5000* terdiri atas pemeriksaan Hemoglobin (Hb), jumlah leukosit dan trombosit.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Ciri subjek penelitian ini terdiri atas orang laki-laki (50%) dan enam (6) orang perempuan (50%) dengan rentang usia antara 24–82 tahun dan rerata 40 tahun. Rerata angka banding kuantifikasi gen *BCR-ABL/G6PDH* secara keseluruhan 0,0881, laki-laki 0,04725 dan perempuan 0,1289. Fusi gen yang ditemukan di subjek terdiri atas b3a2 sebanyak enam (6) orang (50%), b2a2 sebanyak lima (5) orang (41,6%) dan e1a1 sebanyak satu (1) orang (0,4%).

Rerata angka banding kuantifikasi fusi gen b3a2 adalah 0,12621 dan yang gen b2a2 adalah 0,05881. 12 subjek penelitian sebanyak enam (6) orang yang masing-masing terdiri atas tiga (3) orang (50%) yang mempunyai fusi gen b3a2 dan 3 b2a2 yang



Gambar 1. Hasil pemeriksaan elektroforesis gel agarosa

Keterangan: C1,C2, C3, C4: hasil kendalian negatif pasien
(-) : kendalian negatif *PCR Template*
(+) : kendalian positif *PCR Template*
M : *Marker band*
S : subjek/pasien

hematologisnya secara rutin diperiksa. Subjek dengan fusi gen b3a2 mempunyai kadar Hb 11,9 g/dL, leukosit 216.303/ μ L dan trombosit 349.333/ μ L. Sedangkan penderita dengan fusi gen b2a2 mempunyai rerata Hb 7,9 g/dL, leukosit 338.853 μ L dan trombosit 297.333/ μ L (lihat Tabel 1).

Didasari telitian ini dibuktikan bahwa gen *BCR-ABL* berperan dalam hilangnya kendalian proliferasi sel atau penghalang penurunan jumlah apoptosis sel, karena aktivitas kinase yang tidak terkendali, sebagai akibat gangguan dari interaksi protein ABL dengan berbagai efektor protein. Dalam hal ini yang memengaruhi adalah BCR, dan menjadi ciri CML Protein ABL. Bahan tersebut terdapat dalam inti dan berperan sebagai protein pemicu penurunan jumlah sel (proapoptotik), sebaliknya dengan *BCR-ABL* yang bersifat sebagai pencegah penurunan jumlah sel (anti apoptotik). Protein *BCR-ABL* yang terdapat dalam sitoplasma dapat mengaktivasi TK.^{7,10,11}

Pada penelitian ini didapatkan rerata angka banding kuantifikasi gen *BCR-ABL* dengan *G6PDH* perempuan lebih tinggi dari laki-laki. Tipe fusi gen

yang ditemukan paling banyak adalah b3a2 dan b2a2, dan rerata angka banding kuantifikasi gen *BCR-ABL/G6PDH* pada fusi gen b3a2 lebih tinggi bila dibandingkan dengan tipe fusi gen b2a2. Hal tersebut menimbulkan pemikiran apakah antara kuantifikasi dan jenis fusi gen ada kaitannya serta diperlukan penelitian lebih lanjut. Didasari telitian sebelumnya yang membuktikan bahwa terjadi *additional breakpoints* *BCR-ABL*, sehingga terjadi fusi protein baru dengan ukuran yang berbeda, salah satu penyebab adalah mutasi gen. Kaitan klinis dan perbedaan *breakpoint* tidak dapat diketahui dengan jelas, yang telah ditemukan adalah fusi gen b3a2 mempunyai jumlah trombosit yang lebih tinggi bila dibandingkan dengan yang terjadi di fusi gen b2a2.¹ Menurut telitian Ikkal dkk.,¹² bahwa perbedaan fusi gen dapat dipengaruhi oleh letak yang berhubungan dengannya (geografis), faktor lingkungan dan ragam pembelahan (*splicing*).¹² Fusi gen e6a2 ditemukan dengan tanda basofil.¹³ Sifat biologis ini berimplikasi terhadap peramalan dan penatalaksanaan yang akan tercapai, tetapi hal ini masih diperdebatkan.^{7,12-14} Namun, Goldman⁷ menyatakan bahwa perbedaan fusi gen tidak terkait dengan prognostik yang bermakna.⁷ Dua pertiga (2/3) pasien dewasa mempunyai fusi gen b3a2 dan mempunyai jumlah trombosit yang lebih tinggi, sedangkan di anak-anak memiliki yang terkait b2a2.^{1,12,14} Telitian yang dilakukan Balatzenko dkk.¹⁴ menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan bermakna antara kadar hemoglobin, jumlah sel leukosit dan trombosit di penderita CML.^{6,14} Komplikasi dapat terjadi di penderita CML akibat jumlah leukosit yang sangat tinggi yaitu papiledema, kebutaan dan stroke, selain itu jumlah trombosit yang sangat tinggi mengakibatkan trombosis. Bila terjadi gangguan fungsi trombosit dapat mengakibatkan perdarahan. Pada penelitian ini ternyata, kadar Hb dan trombosit di fusi gen b3a2 lebih tinggi daripada yang di gen b2a2. Hal ini sesuai dengan telitian terdahulu bahwa fusi gen b3a2 mempunyai jumlah trombosit yang lebih tinggi. Berbeda dengan Hb dan trombosit, ternyata leukosit di fusi gen b2a2 mempunyai jumlah leukosit yang lebih tinggi bila dibandingkan dengan yang di fusi gen b3a2.¹

SIMPULAN

Fusi gen b3a2 mempunyai angka banding kuantifikasi gen *BCR-ABL/G6PDH*, dan kadar

hemoglobin serta leukosit lebih tinggi bila dibandingkan dengan yang di fusi gen b2a2.

DAFTAR PUSTAKA

1. Larson R, Wolf SN. Chronic Myeloid Leukemia. Dalam: Lee R, editor. *Wintrobe Clinical Hematology*. Ed ke-10. Philadelphia, Lipincot Williams & Wilkins, 2003; 2342-79.
2. Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, O'Brien S. The Biology of Chronic Myeloid Leukemia. *The New England Journal of Medicine*. 1999; 341(3):164-72.
3. Bhatia R, Radich JP. Chronic Myeloid Leukemia. Dalam: Hoffman R, Benz EJ, Shattil S, Furie B, Silberstein LE, McGlave P, et al., editor. *Hematology Basic Principles and Practice*, Philadelphia, Elsevier Churchill Livingstone, 2008; 1247-54.
4. Lemmon MA, Schlessinger J. Cell Signaling by Receptor Tyrosine Kinases. *Cell. Review*. 2010; 141: 1117-34.
5. Kurzrock R, MDMK, MD, Druker BJ, MD, and Talpaz M, MD. Philadelphia Chromosome-Positive Leukemias: From Basic Mechanisms to Molecular Therapeutics. *Annals of Internal Medicine*. Review. 2003;138(10): 819-31.
6. Deininger MWN, Druker BJ. Specific Targeted Therapy of Chronic Myelogenous Leukemia with Imatinib. *Pharmacological Reviews*. 2003; 55: 401-23.
7. Goldman JM, Melo JV. Chronic Myeloid Leukemia-Advances in Biology and New Approaches to Treatment. *The New England Journal of Medicine*. Review Article 2003; 349: 1451-64.
8. Cortes I, AQS-CaJ. Molecular biology of bcr-abl1-positive chronic myeloid leukemia. *Blood* 2009; 113(8): 1619-30.
9. Goh H-G, Hwang J-Y, Kim S-H, Lee Y-H, Kim Y-L, Kim D-W. Comprehensive analysis of *BCR-ABL* transcript types in Korean CML patients using a newly developed multiplex RT-PCR. *Translational Research*. 2006; 148(5): 249-56.
10. Wagner AJ and Benz EJ Jr. Anatomy and Physiology of the Gene. Dalam: Hoffman R, Benz EJ, Shattil S, Furie B, Silberstein LE, McGlave P, et al., editors. *Hematology Basic Principles and Practice* Ed ke-5. Philadelphia, Elsevier Churchill Livingstone, 2008; 3-15.
11. Kaufman RJ, Popolo L. Protein synthesis, Processing, and Trafficking. Dalam: Hoffman R, Benz EJ, Shattil S, Furie B, Silberstein LE, McGlave P, et al., editor. *Hematology Basic Principles and Practice*, Ed ke-5, Philadelphia, Elsevier Churchill Livingstone, 2008; 25-33.
12. Iqbal Z, Manzoor F, Iqbal M, Ali S, Sheikh N, Khan M, et al. Frequency of *Bcr-Abl* Fusion Oncogene Splice Variants Associated with Chronic Myeloid Leukemia (CML). *Journal of Cancer Therapy* 2011; 2: 176-80.
13. Rohon P, Divoka M, Calbkova L, Mojzickova R. Identification of e6a2 *BCR-ABL* fusion in Philadelphia Positive CML with Marked Basophilia: Implication for Treatment Strategy 2011. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2011 Jun; 155(2): 187-190.
14. Balatzenko G, Vundinti BR, Margarita G. Correlation between the type of *bcr-abl* transcripts and blood cell counts in chronic myeloid leukemia—a possible influence of *mdr1* gene expression. *Hematology Reports* 2011; 3(e3): 5-9.