

GAMBARAN GEN *JAK2* PADA PENDERITA POLISITEMIA VERA DI LABORATORIUM *CENTER FOR BIOMEDICAL RESEARCH (CEBIOR)* SEMARANG

Kamelia D Sihombing¹, Sultana MH Faradz², Fanti Saktini³

¹Mahasiswa Program Pendidikan S-1 Kedokteran Umum, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

² Staf Laboratorium Sitogenetik dan Pusat Penelitian Biomedik Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

³ Staf Pengajar Histologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

Jl. Prof. H. Soedarto, SH., Tembalang -Semarang 50275, Telp. 02476928010

ABSTRAK

Latar belakang: Polisitemia vera (PV) adalah salah satu jenis keganasan mieloproliferatif. Mutasi *Jak2V617F* ditemukan kurang lebih 96% pada PV. Mutasi pada gen *Jak2* menyebabkan protein *Jak2* teraktivasi sehingga terjadi hiperproduksi sel-sel darah. Penemuan mutasi *Jak2V617F* telah membantu dokter dalam mendiagnosis dan menentukan target terapi pada pasien PV. Penelitian mengenai mutasi ini sudah cukup banyak dilakukan di negara berkembang namun di Indonesia hanya dilakukan di Laboratorium Pusat Riset Biomedik / *Center for Biomedical Research (CEBIOR)* Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui gambaran gen *Jak2* pada penderita PV di Laboratorium *CEBIOR* Semarang pada periode Mei 2012-April 2015.

Metode: Penelitian ini menggunakan desain cross-sectional yang bersifat deskriptif retrospektif observasional. Penelitian ini dilakukan pada pasien dengan diagnosis PV yang dirujuk untuk pemeriksaan *Jak2V617F* di laboratorium *CEBIOR* pada periode Mei 2012-April 2015.

Hasil: Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat 138 pasien yang dirujuk untuk pemeriksaan *Jak2V617F* di laboratorium *CEBIOR* pada periode Mei 2012-April 2015 dan didapatkan 50 penderita PV dan insidensi PV meningkat setiap tahun.. Hasil pemeriksaan menunjukkan positif *Jak2V617F* sebanyak 30 pasien (60%).

Kesimpulan: Pemeriksaan *Jak2V617F* dilakukan pada 50 pasien PV dan didapatkan mutasi *Jak2V617F* pada 30 pasien. Tingginya angka kejadian PV di Laboratorium *CEBIOR* menunjukkan pentingnya deteksi mutasi *Jak2V617F* dalam mendiagnosis PV.

Kata Kunci: Polisitemia Vera, *Jak2V617F*

ABSTRACT

GAMBARAN GEN *JAK2* PADA PENDERITA POLISITEMIA VERA DI LABORATORIUM *CENTER FOR BIOMEDICAL RESEARCH (CEBIOR)* SEMARANG

Background: Polycythemia vera (PV) is one of the myeloproliferative malignancies. The *Jak2V617F* mutation is found in approximately 96 percent of people with PV. *JAK2* gene mutation results in the production of an activated *JAK2* protein, which appears to increase the production of blood cells. The identification of *Jak2V617F* mutation on Polycythemia Vera assists the doctors in diagnosing and determining the target of therapy. This molecular diagnosis is quite common in the developed countries but in Indonesia only Center for Biomedical Research (Cebior) Medical Faculty of Diponegoro University conducts it. The study aims to know the distribution of *Jak2* gene on polycythemia vera's patients at Cebior in Semarang from May 2012 to April 2015.

Subject and method: The research employs descriptive retrospective observational cross-sectional design. The subject of the study were all patients suspected PV who were referred to Cebior for Jak2V617F examination during May 2012 to April 2015.

Result: Out of 138 patients who were referred for Jak2V617F examination at Cebior, 50 patients with referral diagnosis of PV and the incidence of PV increased every year. The result of the examination showed that 30 patients (60%) were positive of Jak2V617F.

Conclusion: The identification of Jak2V617F mutation was done to 50 subjects and identified Jak2V617F mutation in 30 patients. The relatively high incidence of PV in CEBIOR further suggests the importance of the identification of Jak2V617F mutation to established the diagnoses of PV.

Key words: Polycythemia vera, Jak2V617F

PENDAHULUAN

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

World Health Organization (WHO) memperkirakan bahwa insidensi dari penyakit ini mencapai 1/36.0000-1/100.000 dan prevalensinya mencapai 1/3.300 jiwa di seluruh dunia. Polisitemia vera umumnya menyerang semua usia namun ditemukan lebih banyak pada usia 50-70 tahun dan sangat sedikit pada anak-anak.³ Penderita polisitemia vera hampir semua (97%) mengalami mutasi gen yang disebut "*Jak2V617F*" (ditemukan dalam gen *Jak2*) dalam sel-sel hematopoetik. *Jak2V617F* juga ditemukan pada penderita keganasan mieloproliferatif lain seperti *Essential Thrombocytemia* (ET) / trombosis esensial dan *Primary Myelofibrosis* (MF) / mielofibrosis primer,⁶ dengan distribusi yang lebih rendah dibandingkan dengan PV.^{2,7} Penemuan mutasi V617F pada *Jak2* ini merupakan petanda diagnosis awal pada eritrositosis, trombositosis, dan leukositosis, splenomegali, atau trombosis vena abdominal yang penyebabnya tidak jelas diketahui.^{8,9}

PV sering menimbulkan keluhan yang tidak spesifik seperti sakit kepala, kelelahan, vertigo, gangguan penglihatan, dan rasa terbakar di epigastrium. Keluhan lain juga ditemukan seperti nyeri perut, pruritus, demam, dan melena.⁵ Komplikasi penyebab morbiditas dan

mortalitas utama pada pasien penderita PV adalah timbulnya komplikasi kardiovaskular akibat trombosis. Pada trombosis, mutasi *Jak2* menyebabkan aktivasi dan interaksi leukosit dan trombosit yang menyebabkan inflamasi sehingga menyebabkan disfungsi endotel pembuluh darah. Sedangkan eritrositosis menyebabkan hiperviskositas darah yang memicu trombosis.^{10,11} Komplikasi lain yaitu perdarahan dan risiko berkembangnya penyakit menjadi keganasan mieloid akut (*AML/Acute Myeloid Leukemia*)^{12,13}

Deteksi mutasi V617F pada gen *Jak2* merupakan kriteria diagnosis utama untuk penyakit keganasan mieloproliferatif yang sering digunakan saat ini. Pada PV, kriteria diagnosis ditambah dengan kriteria minor seperti penurunan serum eritropoetin, pemeriksaan sumsum tulang, dan pembentukan koloni eritroid endogen. Deteksi mutasi ini tidak hanya membantu diagnosis, tetapi juga membantu menentukan target terapi pada pasien.¹⁴ Setelah penemuan mutasi gen *Jak2*, kriteria diagnosis untuk PV tidak lagi hanya mengacu pada gejala klinis yang dialami pasien, namun penelitian klinik terhadap *Jak2* sebagai target terapi mulai dikembangkan dan telah berkembang terapi anti *Jak2* yang dilaporkan pada pertemuan *American Society of Hematology*, salah satu anti *Jak2* yang digunakan adalah suatu Tirosin Kinase Inhibitor seperti Erlotinib dan Ruxolitinib.^{15,16}

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

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian dengan data yang bersifat retrospektif dan prospektif. Penelitian ini dilaksanakan di laboratorium CEBIOR FK Undip Semarang pada Mei 2012 – April 2015 dengan sampel penelitiannya semua pasien suspek PV yang datang untuk pemeriksaan *Jak2* di laboratorium CEBIOR pada tahun 2012- April 2015.

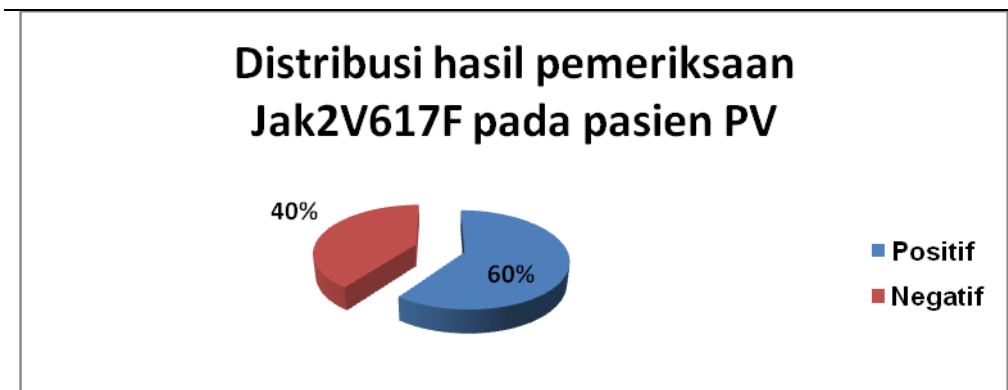
Analisis data pada penelitian ini yaitu secara deskriptif dengan menggambarkan karakteristik *Jak2V617* pada pasien polisitemia vera.

HASIL

Berdasarkan catatan medik di Laboratorium Pusat Riset Biomedik (CEBIOR) pada periode Mei 2012 – April 2015 terdapat 138 pasien yang dirujuk untuk pemeriksaan *Jak2V617F*. Seluruh pasien tersebut dirujuk dengan diagnosis yang berbeda-beda. Rekam medik dengan diagnosis Polisitemia Vera (PV) terdapat 50 kasus sedangkan yang non PV didapatkan 88 kasus.

5.1 Karakteristik *Jak2V617F* pada Penderita Polisitemia Vera di Laboratorium CEBIOR

Berikut adalah jumlah pasien PV yang datang untuk pemeriksaan Jak2 di laboratorium CEBIOR periode Mei 2012 – April 2015. Distribusi hasil pemeriksaan Jak2 pada pasien PV dikelompokkan berdasarkan hasil positif dan negatif.

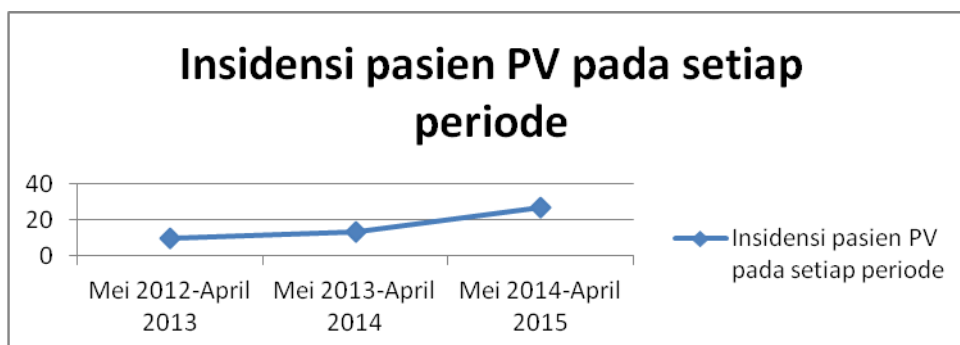


Gambar 1. Distribusi pemeriksaan *Jak2V617F* pada pasien PV

Grafik di atas menunjukkan bahwa hasil pemeriksaan *Jak2V617F* positif lebih banyak dibandingkan hasil pemeriksaan negatif.

5.2 Insidensi penderita PV di laboratorium CEBIOR

Berikut gambaran grafik insidensi pasien PV di Laboratorium CEBIOR periode Mei 2012-April 2015



Gambar 2. Insidensi pasien PV di Laboratorium CEBIOR periode Mei 2012-April 2015

Berdasarkan grafik tersebut didapatkan bahwa insidensi penyakit PV di laboratorium CEBIOR pada periode Mei 2012-April 2014 meningkat setiap tahunnya dan insidensi tertinggi yaitu pada periode April 2014-Mei 2015.

5.3 Karakteristik pasien PV di Laboratorium CEBIOR berdasarkan usia

Berdasarkan usia, penderita PV dikelompokkan menjadi beberapa rentang usia. Dimana usia terendah penderita PV adalah 18 tahun dan usia tertinggi penderita PV adalah 70 tahun.

Tabel 1. Kelompok usia pasien PV di Laboratorium CEBIOR periode Mei 2012 – April 2015.

Kelompok Usia (tahun)	Jumlah pasien
<20	1
21-30	3
31-40	5
41-50	6
51-60	23
>60	12
Total	50

Berdasarkan data dari tabel tersebut didapatkan angka kejadian PV paling tinggi pada umur 51-60 tahun dengan jumlah 23 pasien (46%), dan paling rendah pada usia dibawah 20 tahun dengan jumlah 1 pasien (2%).

5.4 Karakteristik *Jak2V617F* pada pasien PV berdasarkan Jenis kelamin

Berikut ini dapat dilihat distribusi pasien PV berdasarkan jenis kelamin di laboratorium CEBIOR periode 2012-April 2015.

Tabel 2. Distribusi pasien PV berdasarkan jenis kelamin

	Laki-laki	Perempuan
Positif <i>Jak2V617F</i>	12	18
Negatif <i>Jak2V617F</i>	18	2
Total	30	20

Berdasarkan data pada tabel diatas, diketahui bahwa penderita PV laki-laki lebih banyak dibandingkan perempuan. Sedangkan hasil pemeriksaan positif *Jak2V617F* terbanyak pada perempuan.

PEMBAHASAN

6.1 Karakteristik *Jak2V617F* pada penderita Polisitemia Vera di Laboratorium CEBIOR

Berdasarkan data hasil penelitian didapatkan hasil pemeriksaan positif *Jak2V617F* pada Polisitemia Vera yaitu sebanyak 30 pasien dari 50 kasus PV (60%). Berdasarkan data hasil penelitian yang telah dilakukan di Eropa menunjukkan bahwa distribusi mutasi *Jak2V617F* pada pasien PV juga paling tinggi diantara kelainan mieloproliferatif lain yaitu 90-100% dan pada ET dan PMF yaitu sekitar 50-60%.^{2,6,7,17} Pada penelitian ini, hasil pemeriksaan *Jak2V617F* didapatkan hasil positif sebanyak 30 kasus (60%) dan negatif sebanyak 20 kasus (40%). Hasil negatif pada pemeriksaan *Jak2V617F* bisa menunjukkan adanya mutasi lain seperti mutasi *Jak2* exon 12 dan mutasi MPL serta faktor lain yang belum diketahui penyebabnya. Berdasarkan penelitian sebelumnya, mutasi *Jak2* exon 12 ditemukan pada 15 dari 409 (3,7%) pasien suspek PV tanpa mutasi *Jak2V617F*.¹⁸ Pada penelitian lain, 2 dari 20 pasien suspek PV tidak mengalami mutasi *Jak2* baik V617F maupun exon 12 sesuai dengan kriteria WHO (2008), namun mengalami mutasi gen MPL.¹⁹

6.2 Insidensi PV di Laboratorium CEBIOR periode Mei 2012-April 2015

Berdasarkan data hasil penelitian, insidensi dari kasus PV di Laboratorium CEBIOR periode Mei 2012-April 2015 mengalami peningkatan setiap periode. Hasil yang sama juga didapatkan pada penelitian sebelumnya di Eropa pada tahun 2014. Penelitian tersebut mendata pasien PV dari tahun 2000 hingga 2012 pada beberapa Negara di Eropa menunjukkan bahwa insidensi PV mengalami peningkatan setiap tahunnya yaitu 0,4-2,8/100.000 penduduk per tahunnya. Sementara penelitian sebelumnya di Eropa juga menunjukkan hal yang sama dimana insidensi penyakit PV meningkat setiap tahunnya yaitu 0,68-2,6/100.000 penduduk per tahunnya.²⁰ Peningkatan insidensi kejadian PV di laboratorium CEBIOR bisa dijelaskan oleh karena semakin meningkatnya pengetahuan masyarakat tentang penyakit dan diagnosis PV yang lebih pasti melalui pemeriksaan *Jak2V617F* telah membantu mendeteksi kejadian PV pada masyarakat.

6.3 Hubungan antara umur dengan kejadian PV

Berdasarkan data pasien PV yang didapatkan di laboratorium CEBIOR angka prevalensi tertinggi menurut umur didapatkan pada rentang umur 51-60 tahun yaitu 23 pasien atau 43,47% diikuti rentang umur >60 tahun sebanyak 12 pasien atau 26,08%, kemudian diikuti rentang usia 31-40 tahun dan 41-50 tahun yakni masing-masing 5 pasien atau 10,87%,

kemudian pada rentang usia 21-30 tahun yakni 3 pasien atau 6,52% dan prevalensi terkecil yaitu dibawah 20 tahun dengan jumlah 1 pasien atau 2,17%. Data tersebut menunjukkan bahwa PV paling banyak terjadi pada usia antara 51-60 tahun dan dominan terjadi pada usia 57 tahun. Hal ini relevan dengan penelitian sebelumnya yang mengatakan bahwa penyakit PV banyak menyerang usia 50-70 dan sangat sedikit pada anak-anak dan remaja.^{3,28} Polisitemia Vera pada batas usia diatas 60 tahun biasanya cenderung akan mengalami transformasi menjadi leukemia sekitar 3-10% dan risiko mengalami thrombosis sekitar 20%.⁴³ Penyakit PV paling banyak ditemukan pada usia tua, hal tersebut bisa dijelaskan bahwa peningkatan beban alel semakin meningkat seiring bertambahnya usia serta munculnya gejala klinis dan komplikasi tidak langsung terlihat setelah onset mutasi tetapi mutasi tersebut membutuhkan waktu kurang lebih 12 tahun hingga menimbulkan gejala dan komplikasi.²¹

6.4 Hubungan *Jak2V617F* dengan kejadian PV berdasarkan jenis kelamin

Berdasarkan hasil penelitian diketahui bahwa penderita PV laki-laki lebih banyak dibandingkan perempuan namun hasil pemeriksaan positif *Jak2V617F* terbanyak pada perempuan. Hasil penelitian tersebut sedikit berbeda dengan hasil sebuah penelitian dimana didapatkan prevalensi kejadian mutasi *Jak2* pada PV lebih tinggi pada laki-laki yaitu 51% dibandingkan pada perempuan yaitu 49%.⁶⁴ Jenis kelamin berpengaruh terhadap variasi beban alel pada mutasi *Jak2V617F*. Besarnya beban alel lebih banyak pada laki-laki dibandingkan perempuan. Meskipun mekanisme pengaruh jenis kelamin terhadap alel *Jak2V617F* ini belum bisa diperjelas secara biologis, namun terdapat spekulasi bahwa semakin sedikit beban alel (homozigot) pada *Jak2V617F* mencerminkan bahwa akan semakin sedikit kejadian rekombinasi mitosis yang menghasilkan ekspansi klonal pada *Jak2V617F* homozigot.²² Hal inilah yang menyebabkan semakin banyak laki-laki yang mengalami polisitemia vera dibandingkan perempuan jika ditelaah dari hubungan gender dengan mutasi pada PV. Namun pada penelitian ini didapatkan mutasi lebih banyak pada perempuan, hal ini bisa disebabkan karena ukuran sampel yang berbeda dari penelitian sebelumnya dan juga faktor onset dan durasi terjadinya penyakit, dimana kejadian PV juga mempunyai faktor risiko seperti usia.

SIMPULAN DAN SARAN

Meningkatnya angka kejadian PV di Laboratorium Pusat Riset Biomedik FK UNDIP menunjukkan pentingnya deteksi mutasi *Jak2V617F* dalam mendiagnosis PV. Terdapat 50 kasus Polisitemia Vera di Laboratorium CEBIOR periode Mei 2012-April 2015 dan

didapatkan hasil pemeriksaan positif *Jak2V617F* sebanyak 30 pasien serta insidensi PV di Laboratorium CEBIOR mengalami peningkatan setiap periode. Penulis menyarankan agar Rumah sakit yang mengirim pasien untuk pemeriksaan *Jak2V617F* di Laboratorium CEBIOR hendaknya melengkapi data rekam medis dengan diagnosis lengkap dengan dicantumkan data laboratorium pasien sebelum pemeriksaan *Jak2V617F* sehingga pada penelitian selanjutnya akan lebih banyak bahan yang bisa dikaji dari kasus Polisitemia Vera. Hasil penelitian diharapkan bisa menjadi bahan atau acuan untuk penelitian lebih lanjut mengenai kasus PV khususnya di laboratorium CEBIOR.

UCAPAN TERIMA KASIH

Peneliti mengucapkan terima kasih kepada dr Farmaditya Eka Putra, dr. Ahmad Zulfa Juniarto, seluruh staf CEBIOR Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, dan pihak-pihak lain yang telah membantu hingga penelitian dan penulisan artikel ini dapat terlaksana dengan baik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Tefferi A, J. Thiele, J.W. Vardiman et al. *The 2008 World Health Organization classification system for myeloproliferative neoplasms*. *Cancer* 2009;115(17):3842-3847.
2. Spivak, J.L. *Polycythemia vera, the hematocrit, and blood-volume physiology*. *The New England journal of medicine* 2013;368(1):76.
3. (WHO), W.H.O. *Polycythemia Vera*. 2012.
4. Smith CA and Fan G. *The saga of JAK2 mutations and translocations in hematologic disorders: pathogenesis, diagnostic and therapeutic prospects, and revised World Health Organization diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms*. *Human pathology* 2008;39(6): 795-810.
5. Anunayi J, Motrapu ML, Monasiddiqui, et al. *Polycythemia Vera in a Young Adult: A Rare Case Report*. *Sch J Med Case Rep* 2014;2(4):2.
6. Rumi E, Passamonti F, Della Porta MG, et al. *Familial chronic myeloproliferative disorders: clinical phenotype and evidence of disease anticipation*. *Journal of Clinical Oncology* 2007; 25(35):5630-5635.
7. Yoo JH., Park TS., Maeng H.Y., Sun YK., Kim YA., Kie JH., et al. *JAK2 V617F/C618R mutation in a patient with polycythemia vera: a case study and review of the literature*. *Cancer genetics and cytogenetics* 2009;189(1):43-47.

8. Tefferi A., Wardiman J.W., Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: *The 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms*. Leukemia 2008;22:8.
9. Vannucchi AM, Antonioli E, Guglielmelli P, Longo G, Pancrazzi A, Pon-ziani V, et al. Prospective *identification of high-risk polycythemia vera patients based on JAK2V617F allele burden*. Leukemia 2007;21(9):1952-1959.
10. Landolfi, R., L. Di Gennaro. *Pathophysiology of thrombosis in myeloproliferative neoplasms*. Haematologica 2011;96(2):183-186.
11. Adel, Aoulia G, Amina D, Yekhlef Aymen Y, Abdel-Hamid BA, Mohie N, et al. *Polycythemia vera and acute coronary syndromes: pathogenesis, risk factors and treatment*. J Hematol Thromb Dis 2013;1(107):2.
12. Marchioli R, Finazzi G, Landolfi R, et al. *Vascular and neoplastic risk in a large cohort of patients with polycythemia vera*. Journal of Clinical Oncology 2005;23(10):2224-2232.
13. Tefferi A, Rumi E, Finazzi G, et al. *Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study*. Leukemia 2013;27(9):1874-1881.
14. Kiladjian and Jean-Jacques. *The spectrum of JAK2-positive myeloproliferative neoplasms*. ASH Education Program Book 2012;2012(1):561-566.
15. Li, Xu Z, Xing M, Ho Shu, et al. *Erlotinib effectively inhibits JAK2V617F activity and polycythemia vera cell growth*. Journal of Biological Chemistry 2007;282(6):3428-3432.
16. Quintás-Cardama A, Vaddi K, Liu P, Manshoury T, et al. *Preclinical characterization of the selective JAK1/2 inhibitor INCB018424: therapeutic implications for the treatment of myeloproliferative neoplasms*. Blood 2010;115(15):3109-3117.
17. Kralovics S, Passamonti F, Buser AS, et al. *A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders*. New England Journal of Medicine 2005;352(17):1779-1790.
18. Schnittger S, Bacher U, Haferlach C, Geer T, et al. Schnittger, S., et al. *Detection of JAK2 exon 12 mutations in 15 patients with JAK2V617F negative polycythemia vera*. haematologica 2009;94(3):414-418.
19. Santos LC, Ribeiro JCC, Silva NP, Cerutti J, et al. *Cytogenetics, JAK2 and MPL mutations in polycythemia vera, primary myelofibrosis and essential thrombocythemia*. Revista brasileira de hematologia e hemoterapia 2011;33(6):417-424.
20. Moulard O, Mehta J. *Epidemiology of myelofibrosis, essential thrombocythemia, and polycythemia vera in the European Union*. European journal of haematology 2014;92(4):289-297.
21. Stein, Brady L., et al. *"Sex differences in the JAK2V617F allele burden in chronic myeloproliferative disorders"*. Haematologica 2011;95(7): 1090-1097.
22. Stein, Brady L., et al. *"Age-related differences in disease characteristics and clinical outcomes in polycythemia vera"*. Leukemia & lymphoma 2013;554(9):1989-19