

I. PENDAHULUAN

1.1. Latar belakang

Penyakit Neoplasma Myeloproliferatif (MPN) merupakan kelompok penyakit kanker darah kronis yang langka, ditandai oleh produksi berlebihan sel darah merah, sel darah putih, dan trombosit di sumsum tulang. Istilah MPN pertama kali dicetuskan oleh William Dameshek pada tahun 1951. Kelompok penyakit ini meliputi trombositosis esensial (TE), polisitemia vera (PV), dan myelofibrosis primer (MFP) (Multasih, 2019). Di Indonesia, MPN tergolong penyakit langka dengan insiden sekitar 1,35 per 100.000 penduduk, namun memberikan dampak signifikan berupa penurunan kualitas hidup, hilangnya produktivitas, kecacatan, dan kematian dini (Multasih, 2019). Insiden MPN cenderung meningkat, terutama pada populasi dewasa usia di atas 65 tahun.

Polisitemia vera adalah kelainan darah kronis yang menyebabkan sintesis berlebihan sel darah merah di sumsum tulang, sehingga meningkatkan volume dan kekentalan darah. Kondisi ini berisiko menimbulkan komplikasi serius seperti serangan jantung, stroke, dan gangguan pembekuan darah (Maddali, 2020). Mutasi genetik yang paling sering terkait dengan PV adalah mutasi pada gen Janus kinase 2 (*JAK2*), khususnya mutasi V617F yang ditemukan pada lebih dari 90% pasien PV dan juga sekitar 50-60% pasien TE dan MFP (Tefferi *et al.*, 2018; Suknuntha, 2023). Mutasi ini menyebabkan aktivasi konstitutif tirosin kinase *JAK2* yang meningkatkan sinyal jalur JAK-STAT, sehingga memicu proliferasi sel hematopoetik secara berlebihan dan resistensi terhadap apoptosis. Aktivitas tirosin

kinase yang meningkat ini menjadi dasar pengembangan terapi inhibitor tirosin kinase seperti Ruxolitinib, Fedratinib, dan Pacritinib (Suknuntha, 2023).

Meski demikian, sekitar 5-10% pasien PV tidak memiliki mutasi *JAK2* V617F. Pada pasien ini, ditemukan mutasi alternatif pada ekson 12 gen *JAK2* yang juga mengaktifkan jalur pensinyalan JAK-STAT, khususnya meningkatkan sensitivitas terhadap eritropoietin. Mutasi ekson 12 menyebabkan fenotip eritrositosis dominan tanpa peningkatan signifikan jumlah leukosit dan trombosit, berbeda dengan mutasi V617F yang sering disertai peningkatan kedua jenis sel tersebut (Tefferi *et al.*, 2018). Mutasi ini terdiri dari berbagai tipe, termasuk delesi dan duplikasi pada kodon tertentu (misalnya N542-E543del, E543-D544del), dan bersifat somatik karena ditemukan pada sel granulosit tapi tidak pada limfosit T. Prevalensi mutasi ekson 12 lebih rendah, sekitar 3-5% pada pasien PV negatif mutasi V617F, dan cenderung ditemukan pada pasien dengan usia lebih muda serta lebih banyak pada perempuan dibandingkan mutasi V617F (Scoot, 2011; Ngoc & Quyet, 2023).

Deteksi mutasi *JAK2* ekson 12 sangat penting dalam diagnosis pasien PV yang negatif mutasi V617F. Identifikasi mutasi ini tidak hanya memperkuat diagnosis, tetapi juga memberikan pemahaman lebih mendalam tentang heterogenitas genetik PV dan mekanisme molekuler yang mendasarinya. Hal ini juga berimplikasi pada penentuan prognosis dan pemilihan terapi yang lebih tepat sasaran, mengingat perjalanan penyakit dan respons terapi pasien dengan mutasi ekson 12 dapat berbeda dengan pasien mutasi V617F. Oleh karena itu, pemeriksaan mutasi *JAK2* ekson 12 menjadi langkah diagnostik lanjutan yang krusial terutama pada pasien dengan kecurigaan PV tetapi hasil tes mutasi V617F negatif.

Dengan latar belakang tersebut, penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi mutasi gen *JAK2* ekson 12 pada pasien polisitemia vera yang negatif mutasi *JAK2* V617F. Hasil penelitian diharapkan dapat meningkatkan akurasi diagnosis MPN, memperkaya pemahaman tentang keragaman mutasi yang berperan dalam patogenesis penyakit ini, serta membuka peluang pengembangan strategi terapi yang lebih efektif dan personalisasi bagi pasien MPN yang tidak memiliki mutasi *JAK2* V617F.

1.2. Rumusan masalah

1. Bagaimana kualitas dan kuantitas DNA yang diperoleh dari pasien PV negatif V617F?
2. Bagaimana hasil pada mutasi Gen *JAK2* ekson 12 menggunakan PCR pada pasien PV V617F yang negatif?
3. Apakah terdapat mutasi gen *JAK2* ekson 12 pada pasien PV negatif *JAK2* V617F?

1.3. Tujuan

1. Mengetahui kualitas dan kuantitas DNA untuk pasien PV V617F yang akan dilakukan pemeriksaan amplifikasi *JAK2*
2. Melakukan amplifikasi PCR pada DNA pasien PV negative *JAK2*
3. Mengidentifikasi dan menganalisis mutasi (varian patogenik) gen *JAK2* di ekson 12 negatif V617F

1.4. Manfaat

1. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi kepada pembaca dan penulis tentang genetika molekuler, patogenesis penyakit PV, serta cara mendeteksinya secara molekuler.
2. Hasil penelitian ini diharapkan dapat meningkatkan akurasi diagnosis dengan mendeteksi perubahan genetik spesifik yang terkait dengan PV.

