

I. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit Neoplasma Myeloproliferatif (MPN) adalah sekelompok penyakit kanker darah kronis langka yang disebabkan oleh kelebihan produksi sel darah merah, sel darah putih dan trombosit di sumsum tulang. Istilah kelompok penyakit MPN pertama kali dicetuskan oleh William Dameshek pada tahun 1951. Neoplasma myeloproliferatif meliputi beberapa penyakit yaitu trombositosis esensial (TE), polisitemia vera (PV), dan myelofibrosis primer (MFP). Multasih *et al.* (2019) melaporkan bahwa kelompok penyakit MPN merupakan penyakit yang langka di Indonesia dan mengakibatkan kualitas hidup yang buruk, hilangnya produktivitas, kecacatan, dan kematian dini. Karena penyakit ini langka, informasi yang dipublikasikan tentang MPN terbatas, khususnya di Indonesia. Sedangkan di Indonesia sendiri insiden MPN semakin meningkat, dengan tingkat insiden dan prevalensi MPN adalah 1,35 per 100.000 penduduk. Peningkatan insiden MPN terjadi terutama di kalangan orang dewasa yang berusia lebih dari 65 tahun.

Trombositosis esensial (TE) adalah penyakit hematologi di mana jumlah trombosit dalam darah meningkat secara signifikan. Manifestasi klinis TE sangat beragam pada beberapa pasien, gejala yang dapat muncul diantaranya penglihatan kabur, sakit kepala, atau pendarahan. Sedangkan, myelofibrosis primer (MFP) adalah bentuk MPN yang lebih lanjut dan lebih parah. MFP terjadi akibat pembentukan jaringan fibrosa di dalam sumsum

tulang yang mengganggu produksi sel darah normal. Hal ini ditandai dengan penurunan sel darah yang tidak normal dan penumpukan kolagen akibat peningkatan jaringan fibrosis. Gejala klinis dari MFP berupa anemia, splenomegali, kelelahan, sakit tulang, dan lain-lain. Secara patogenesis kedua penyakit MPN tersebut diakibatkan terjadinya mutasi somatik pada gen “penggerak” seperti *Janus Kinase 2 (JAK2)*, *Calreticulin (CALR)*, dan *Myeloproliferative Leukimia Virus Oncogene (MPL)*. Salah satu kriteria utama dalam mendiagnosis penyakit MPN seperti TE dan MFP berdasarkan *World Health Organization (WHO)* tahun 2016, yaitu dengan mendeteksi adanya mutasi pada gen *JAK2*.

Gen *JAK2* berperan penting dalam jalur sinyal yang mengatur produksi sel darah. Mutasi gen *JAK2* khususnya V617F, telah teridentifikasi sebagai salah satu penyebab utama dari kondisi ini. Mutasi tersebut ditemukan kurang lebih 50-60% di pasien TE dan MFP (Tefferi *et al.*, 2018). Mutasi tersebut menyebabkan hipersensitivitas eritropoietin yang berakibat pada peningkatan produksi sel darah. Tetapi tidak semua kasus TE dan MFP mengalami mutasi *JAK2* V617F. Beberapa pasien penderita TE dan MFP tetap negatif mutasi tersebut. Hal ini menunjukkan bahwa ada mutasi lain yang berperan dalam patogenesis TE dan MFP. Salah satu mutasi alternatif yang dapat ditemukan pada pasien MPN negatif V617F adalah mutasi *JAK2* di ekson 12.

Mutasi pada *JAK2* ekson 12 masih kurang umum dibandingkan mutasi V617F. Mutasi *JAK2* ekson 12 dapat menyebabkan aktivitas konstitutif

(reseptor dapat menghasilkan respon biologis tanpa adanya ligan terikat) di jalur pensinyalan JAK-STAT. Pada beberapa studi telah ditemukan adanya mutasi *JAK2* ekson 12 dalam sejumlah kasus pasien dengan trombositosis dan myelofibrosis. Hal tersebut didukung oleh Scoot (2011) yang menyatakan, kasus dari varian ekson 12 diantara pasien MPN adalah sekitar 3%. Berdasarkan penelitian Ngoc & Quyet (2023) di Vietnam menyebutkan, dua dari lima (40%) pasien MFP tanpa mutasi V617F memiliki variasi genetik dalam ekson 12. Penelitian tersebut menunjukkan bahwa varian mutasi ekson 12 juga muncul di populasi Asia Tenggara.

Meskipun penelitian mengenai mutasi *JAK2* ekson 12 pernah diteliti sebelumnya, tetapi penelitian mengenai prevalensi mutasi ekson 12 pada populasi pasien Indonesia, khususnya pada subkelompok pasien ET dan MFP belum ditemukan secara eksplisit. Kesenjangan data ini menjadi krusial mengingat mutasi *JAK2* ekson 12 telah terbukti memiliki peran penting dalam patogenesis MPN di populasi lain, dan deteksinya dapat membantu klasifikasi diagnostik serta penentuan prognosis bagi subkelompok pasien yang *JAK2* V617F negatif. Dengan demikian, penelitian ini menjadi relevan untuk memperluas pemahaman kita tentang spektrum mutasi genetik pada MPN di Indonesia dan membantu identifikasi subkelompok pasien yang sebelumnya kurang teridentifikasi secara molekuler.

Dengan latar belakang tersebut, Penelitian ini bertujuan untuk mengamplifikasi gen *JAK2* ekson 12 pada pasien trombositosis esensial dan myelofibrosis primer dengan *JAK2* V617F negatif, mendeteksi ada tidaknya

mutasi pada gen *JAK2* ekson 12 pasien TE dan MFP negatif V617F berdasarkan hasil amplifikasi menggunakan *Allele Specific-Polymerase Chain Reaction* (AS-PCR), dan untuk mendeteksi ada tidaknya mutasi pada gen *JAK2* ekson 12 pasien ET dan MFP negatif V617F berdasarkan hasil analisis sekuensing. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi dalam memperluas pemahaman mengenai mutasi gen *JAK2* ekson 12 pada populasi pasien Indonesia khususnya pasien ET dan MFP negatif V617F di Laboratorium CEBIOR, Semarang, serta meningkatkan akurasi diagnosis, dengan mendeteksi perubahan genetik spesifik yang terkait dengan TE dan MFP dan pengembangan strategi diagnosis.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah gen *JAK2* ekson 12 dapat diamplifikasi dari pasien trombositosis esensial (TE) dan myelofibrosis primer (MFP) yang negatif terhadap mutasi V617F?
2. Apakah terdapat mutasi gen *JAK2* ekson 12 pada pasien trombositosis esensial (TE) dan myelofibrosis primer (MFP) negatif JAK2 V617F, berdasarkan hasil amplifikasi menggunakan AS-PCR?
3. Apakah terdapat mutasi gen *JAK2* ekson 12 pada pasien trombositosis esensial (TE) dan myelofibrosis primer (MFP) negatif JAK2 V617F, berdasarkan analisis sekuensing?

1.3 Tujuan

1. Melakukan amplifikasi gen *JAK2* ekson 12 pada pasien trombositosis esensial (TE) dan myelofibrosis primer (MFP) yang negatif terhadap mutasi V617F
2. Mendeteksi ada tidaknya mutasi pada gen *JAK2* ekson 12 pasien trombositosis esensial (TE) dan myelofibrosis primer (MFP) negatif *JAK2* V617F, berdasarkan hasil amplifikasi menggunakan AS-PCR
3. Mendeteksi ada tidaknya mutasi pada gen *JAK2* ekson 12 pasien trombositosis esensial (TE) dan myelofibrosis primer (MFP) negatif *JAK2* V617F, berdasarkan hasil analisis sekuensing

1.4 Manfaat

1. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi kepada pembaca dan penulis tentang genetika molekuler, patogenesis penyakit TE dan MFP, serta cara mendeteksinya secara molekuler.
2. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi signifikan dalam memperluas pemahaman mengenai mutasi gen *JAK2* ekson 12 pasien TE dan MFP negatif V617F, serta meningkatkan akurasi diagnosis dengan mendeteksi perubahan genetik spesifik yang terkait dengan TE dan MFP.