

BAB I

PENDAHULUAN

Polisitemia Vera adalah suatu keganasan derajat rendah sel-sel induk hematopoetik dengan karakteristik peningkatan jumlah eritrosit absolut dan volume darah total, biasanya disertai leukositosis, trombositosis dan splenomegali¹

Polisitemia Vera dapat mengenai semua umur, sering pada pasien berumur 40-60 tahun, dengan perbandingan antara pria dan wanita 2:1, di Amerika Serikat angka kejadiannya ialah 2,3 per 100.000 penduduk dalam setahun, sedangkan di Indonesia belum ada laporan tentang angka kejadiannya. Penyakit ini dapat terjadi pada semua ras / bangsa, walaupun didapatkan angka kejadian yang lebih tinggi pada orang Yahudi.²

Sejarah Polisitemia Vera dimulai tahun 1892 ketika Louis Hendri Vaquez pertama kali menjelaskan Polisitemia Vera pada pasien dengan tanda eritrositosis dan hepatosplenomegali. Kemudian tahun 1951 William Dameshek mengklasifikasikan Polisitemia Vera, Trombositosis Esensial dan Mielofibrosis Idiopatik sebagai Penyakit Mieloproliferatif. Dan baru tahun 1970 *Polycythemia Vera Study Group (PVSG)* membuat kriteria diagnosis Polisitemia Vera atas Kriteria Mayor dan Kriteria Minor³

Etiopatogenesis Polisitemia Vera belum sepenuhnya dimengerti, suatu penelitian sitogenetik menemukan adanya kelainan molekular yaitu adanya kariotip abnormal di sel induk hematopoisis. yaitu kariotip 20q, 13q, 11q, 7q, 6q, 5q, trisomi 8, trisomi 9. Dan tahun 2005 ditemukan mutasi *JAK2V617F*, yang merupakan hal penting pada etiopatogenesis Polisitemia Vera.⁴

Manifestasi klinis Polisitemia Vera terjadi karena peningkatan jumlah total eritrosit akan meningkatkan viskositas darah yang kemudian akan menyebabkan penurunan kecepatan aliran darah sehingga dapat menyebabkan trombosis dan penurunan laju transport oksigen. Kedua hal tersebut akan mengakibatkan terganggunya oksigenasi jaringan. Berbagai gejala dapat timbul karena terganggunya oksigenasi organ menyebabkan iskemia / infark seperti di otak, mata, telinga, jantung, paru, dan ekstremitas.⁵

Diagnosis Polisitemia Vera ditegakkan dengan menggunakan kriteria diagnosis berdasarkan *Polycythemia Vera Study Group (PVSG)* yang terdiri dari Kriteria Mayor dan Kriteria Minor.¹

Permasalahan pada Polisitemia vera adalah dalam penatalaksanannya, karena penatalaksanaan Polisitemia Vera yang optimal masih kontroversial, dan tidak ada terapi tunggal untuk Polisitemia Vera. Tujuan utama terapi adalah mencegah terjadinya trombosis. *PVSG* merekomendasikan plebotomi pada semua pasien yang baru didiagnosis untuk mempertahankan hematokrit < 45 %, dan untuk mengontrol gejala. Untuk terapi jangka panjang ditentukan berdasarkan status klinis pasien.⁶

Sejak ditemukan mutasi *JAK2V617F* tahun 2005 terjadi perkembangan baru dalam kriteria diagnosis dan juga dalam pengobatan, revisi kriteria diagnosis dengan memasukkan pemeriksaan *JAK2V617F* sebagai salah satu kriteria diagnosis sehingga diagnosis Polisitemia Vera menjadi lebih mudah, dimana mutasi *JAK2V617F* ditemukan pada sebagian besar pasien Polisitemia Vera 90% dan 50% pasien Trombositosis Esensial dan Mielofibrosis Idiopatik. Setelah penemuan mutasi *JAK2V617F* mulailah berkembang terapi anti *JAK2* untuk menghambat mutasi *JAK2V617F* sebagai target terapi seperti yang dilaporkan tahun 2007 pada pertemuan *American Society of Hematology*. Penelitian klinik mulai dikembangkan, salah satu anti *JAK2* yang sekarang digunakan adalah suatu *Tirosin Kinase Inhibitor* seperti Imatinib dan Erlotinib.^{7,8}

Dengan penemuan mutasi *JAK2V617F* terjadi revisi kriteria diagnosis Polisitemia Vera sehingga diagnosis menjadi mudah dan dengan dikembangkannya terapi anti *JAK2* sehingga terapi Polisitemia Vera lebih optimal dan angka harapan hidup pasien Polisitemia Vera menjadi lebih meningkat, untuk itulah penulis membuat tinjauan kepustakaan ini.

BAB II

ETIOPATOGENESIS DAN KLASIFIKASI POLISITEMIA VERA

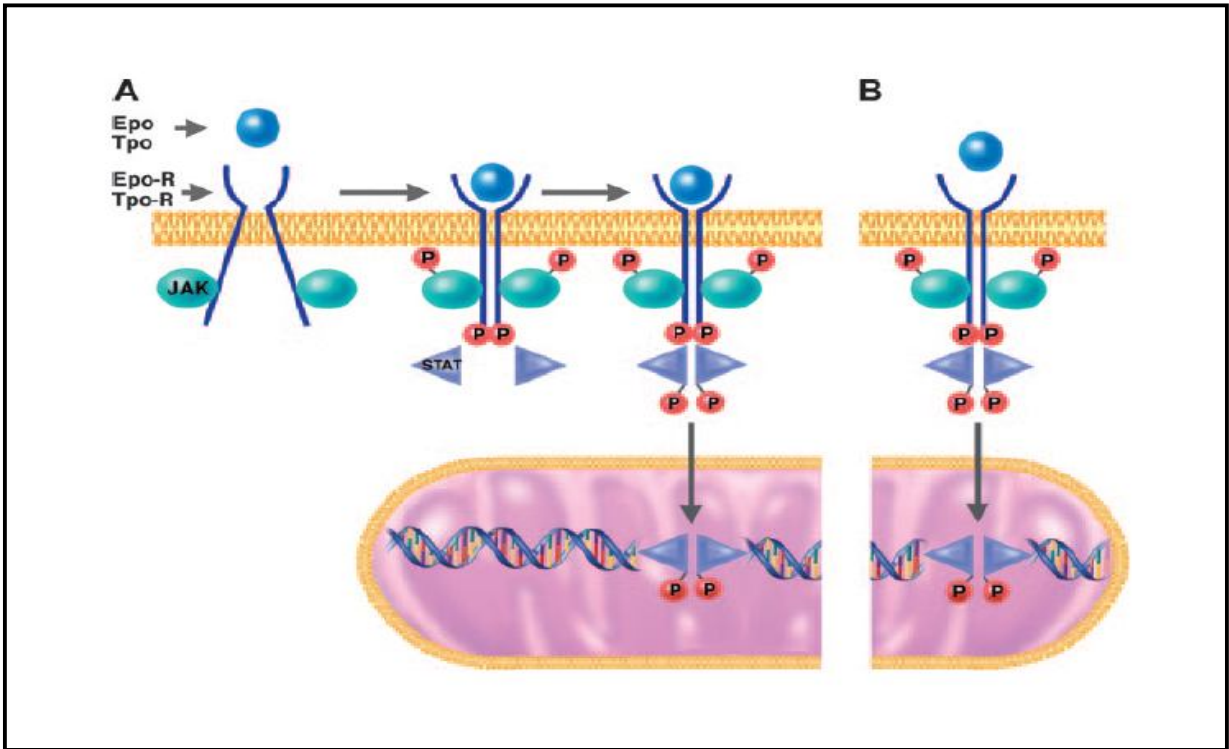
2.1. ETIOPATOGENESIS POLISITEMIA VERA

Polisitemia Vera merupakan penyakit kronik progresif dan belum diketahui penyebabnya, suatu penelitian sitogenetik menemukan adanya kelainan molekular yaitu adanya kariotip abnormal di sel induk hemopoisis yaitu kariotip 20q, 13q, 11q, 7q, 6q, 5q, trisomi 8, dan trisomi 9.^(1,2)

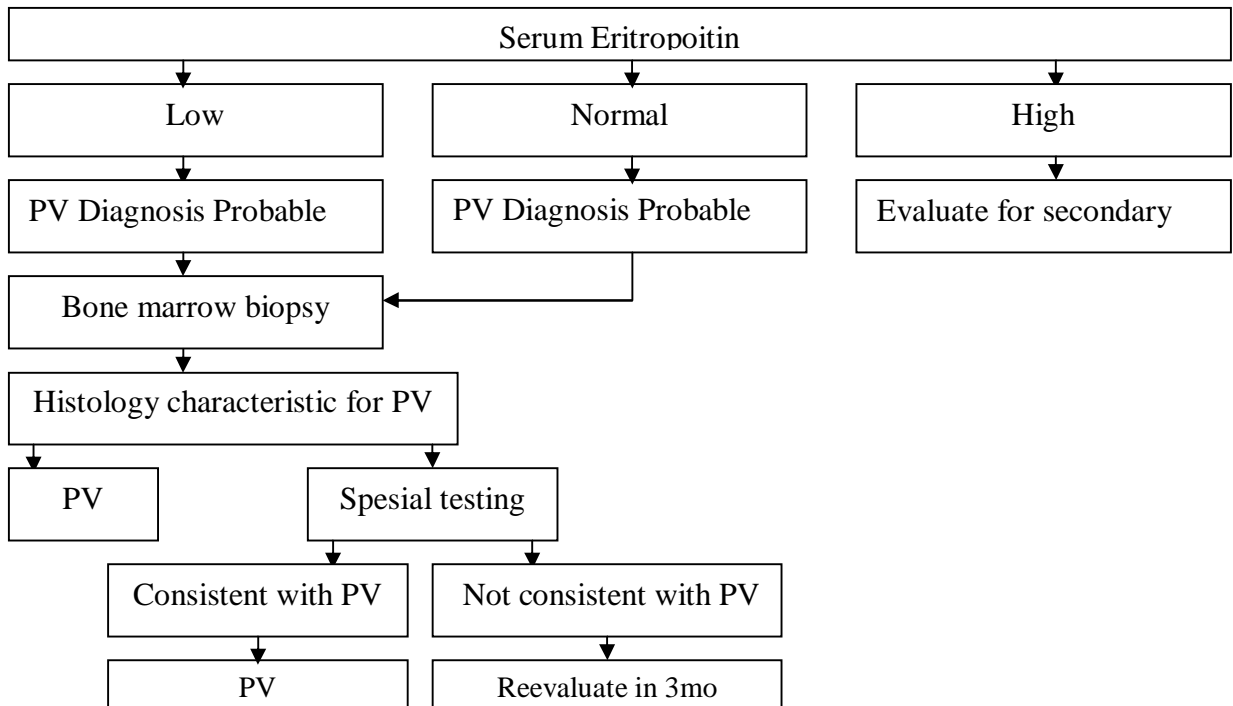
Penemuan mutasi *JAK2V617F* tahun 2005 merupakan hal yang penting pada etiopatogenesis Polisitemia vera, dan membuat diagnosis Polisitemia Vera lebih mudah. *JAK2* merupakan golongan tirosin kinase yang berfungsi sebagai perantara reseptor membran dengan molekul signal intraseluler. Dalam keadaan normal proses eritropoisis dimulai dengan ikatan eritropoitin (EPO) dengan reseptornya (EPO-R), kemudian terjadi fosforilasi pada protein *JAK*, yang selanjutnya mengaktifasi molekul *STAT* (*Signal Transducers and Activator of Transcription*), molekul *STAT* masuk kedalam inti sel dan terjadi proses transkripsi. Pada Polisitemia vera terjadi mutasi yang terletak pada posisi 617 (V617F) sehingga menyebabkan kesalahan pengkodean guanin-timin menjadi valin-fenilalanin sehingga proses eritropoisis tidak memerlukan eritropoitin. sehingga pada pasien Polisitemia Vera serum eritropoetinya rendah yaitu < 4 mU/mL, serum eritropoitin normal adalah 4-26 mU/mL.^{7,8}

Hal ini jelas membedakan dari Polisitemia sekunder dimana eritropoetin meningkat secara fisiologis (sebagai kompensasi atas kebutuhan oksigen yang meningkat), atau eritropoetin meningkat secara non fisiologis pada sindrom paraneoplastik yang mensekresi eritropoetin.^{1,2,9}

Peningkatan hemoglobin dan hematokrit dapat disebabkan karena penurunan volume plasma tanpa peningkatan sel darah merah disebut polisitemia relatif, misalnya pada dehidrasi berat, luka bakar dan reaksi alergi.⁹



Gambar 1. Etiopatogenesis Polisitemia Vera¹⁰



Gambar 2. Algoritma Diagnosis Polisitemia Vera³

Mekanisme yang diduga menyebabkan peningkatan proliferasi sel induk hematopoitik adalah ¹ :

- 2.1.1. Tidak terkontrolnya proliferasi sel induk hematopoitik yang bersifat Neoplastik.
- 2.1.2. Adanya faktor mieloproliferatif abnormal yang mempengaruhi proliferasi sel induk hematopoitik normal
- 2.1.3. Peningkatan sensitivitas sel induk hematopoitik terhadap eritropoitin, Interleukin 1,3, *GMCSF (Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor)*, *Stem cell factor*.

2.2. KLASIFIKASI POLISITEMIA VERA

Klasifikasi Polisitemia Vera tergantung volume sel darah merah yaitu Polisitemia Relatif dan Polisitemia Aktual atau Polisitemia Vera, dimana pada Polisitemia Relatif terjadi penurunan volume plasma tanpa peningkatan yang sebenarnya dari volume sel darah merah, seperti pada keadaan dehidrasi berat, luka bakar, reaksi alergi.⁹

Sedangkan secara garis besar Polisitemia dibedakan atas Polisitemia Primer dan Polisitemia sekunder. Pada Polisitemia Primer terjadi peningkatan volume sel darah merah tanpa diketahui penyebabnya, sedangkan Polisitemia sekunder, terjadinya peningkatan volume sel darah merah secara fisiologis karena kompensasi atas kebutuhan oksigen yang meningkat seperti pada penyakit paru kronis, penyakit jantung kongenital atau tinggal didaerah ketinggian dll, disamping itu peningkatan sel darah merah juga dapat terjadi secara non fisiologis pada tumor yang menghasilkan eritropoitin seperti tumor ginjal, hepatoma, tumor ovarium dll.¹¹

Tabel 1. Klasifikasi Eritrositosis ¹¹

I. Primary (Autonomaus)

- A. **Polycythemia vera**
- B. Polycythemia familial primer

II. Secondary.

A. Physiologically appropriate (decreased tissue oxygenation)

- 1. High altitude
- 2. Chronic lung disease
- 3. Alveolar Hypoventilation.
- 4. Cardiovascular right-to-left shunt
- 5. High oxygen affinity Hemoglobinopathy
- 6. Carboxyhemoglobinemia (Smokers erythrocytosis)
- 7. Congenital Decreased 2,3 – diphosphoglycerate

B. Physiologically inappropriate erythropoietin

- 1. Tumor producing erythropoietin
 - a. Renal cell carcinoma
 - b. Hepatocelular carcinoma
 - c. Cerebellar hemangioblastoma
 - d. Uterine leiomyoma
 - e. Ovarian carcinoma
 - f. Pheochromocytoma
- 2. Renal diseases
 - a. Cysts
 - b. Hydronephrosis
- 3. Adrenal cortical hypersecretion
- 4. Exogenous androgens
- 5. Unexplained (essential)

BAB III

MANIFESTASI KLINIS DAN DIAGNOSIS POLISITEMIA VERA

3.1.MANIFESTASI KLINIS POLISITEMIA VERA

Manifestasi klinis Polisitemia Vera terjadi karena peningkatan jumlah total eritrosit akan meningkatkan viskositas darah yang kemudian akan menyebabkan penurunan kecepatan aliran darah sehingga dapat menyebabkan trombosis dan penurunan laju transport oksigen. Kedua hal tersebut akan mengakibatkan terganggunya oksigenasi jaringan. Berbagai gejala dapat timbul karena terganggunya oksigenasi organ yaitu berupa^{1,2} :

1. Hiperviskositas

Peningkatan jumlah total eritrosit akan meningkatkan viskositas darah yang kemudian akan menyebabkan :

- Penurunan kecepatan aliran darah (*shear rate*), lebih jauh lagi akan menimbulkan eritrostasis sebagai akibat penggumpalan eritrosit.
- Penurunan laju transport oksigen

Kedua hal tersebut akan mengakibatkan terganggunya oksigenasi jaringan. Berbagai gejala dapat timbul karena terganggunya oksigenasi organ sasaran (iskemia/infark) seperti di otak, mata, telinga, jantung, paru, dan ekstremitas.

2. Penurunan *shear rate*.

Penurunan *shear rate* akan menimbulkan gangguan fungsi hemostasis primer yaitu agregasi trombosit pada endotel. Hal tersebut akan mengakibatkan timbulnya perdarahan walaupun jumlah trombosit $> 450.000/\text{mm}^3$. Perdarahan terjadi pada 10 - 30 % kasus Polisitemia Vera, manifestasinya dapat berupa epistaksis, ekimosis dan perdarahan gastrointestinal.

3. Trombositosis (hitung trombosit $> 400.000/\text{mm}^3$).

Trombositosis dapat menimbulkan trombosis. Pada Polisitemia Vera tidak ada korelasi trombositosis dengan trombosis.

4. Basofilia

Lima puluh persen kasus Polisitemia Vera datang dengan gatal (*pruritus*) di seluruh tubuh terutama setelah mandi air panas, dan 10% kasus polisitemia vera datang dengan urtikaria suatu keadaan yang disebabkan oleh meningkatnya kadar histamin dalam darah sebagai akibat meningkatnya basofilia. Terjadinya gastritis dan perdarahan lambung terjadi karena peningkatan kadar histamin.

5. Splenomegali

Splenomegali tercatat pada sekitar 75% pasien Polisitemia vera. Splenomegali ini terjadi sebagai akibat sekunder hiperaktivitas hemopoesis ekstramedular

6. Hepatomegali

Hepatomegali dijumpai pada kira-kira 40% Polisitemia Vera. Sebagaimana halnya splenomegali, hepatomegali juga merupakan akibat sekunder hiperaktivitas hemopoesis ekstramedular.

7. Gout.

Sebagai konsekuensi logis hiperaktivitas hemopoesis dan splenomegali adalah sekuentrasi sel darah makin cepat dan banyak dengan demikian produksi asam urat darah akan meningkat. Di sisi lain laju filtrasi glomerular menurun karena penurunan *shear rate*. Arthritis Gout dijumpai pada 5-10% kasus polisitemia .

8. Defisiensi vitamin B₁₂ dan asam folat.

Laju siklus sel darah yang tinggi dapat mengakibatkan defisiensi asam folat dan vitamin B₁₂. Hal ini dijumpai pada ± 30% kasus Polisitemis Vera karena penggunaan untuk pembuatan sel darah, sedangkan kapasitas protein tidak tersaturasi pengikat vitamin B₁₂ (*Unsaturated B₁₂ Binding Capacity*) dijumpai meningkat > 75% kasus.

9. Muka kemerah-merahan (*Plethora*)

Gambaran pembuluh darah dikulit atau diselaput lendir, konjungtiva hiperemis sebagai akibat peningkatan massa eritrosit.

10. Keluhan lain yang tidak khas seperti : cepat lelah, sakit kepala, cepat lupa, vertigo, tinitus, perasaan panas.

11. Manifestasi perdarahan (10-20 %), dapat berupa epistaksis, ekimosis, perdarahan gastrointestinal menyerupai ulkus peptikum. Perdarahan terjadi karena peningkatan viskositas darah akan menyebabkan ruptur spontan pembuluh darah arteri. Pasien Polisitemia Vera yang tidak diterapi beresiko terjadinya perdarahan waktu operasi atau trauma.⁹

Tabel 2. Tanda dan gejala Polisitemia Vera¹²

Signs and Symptoms of Polycythema vera	
More common	Less Common
<ul style="list-style-type: none"> • Hematocrit level > 52 % in white men, > 47 % in blacks and women • Hemoglobin Level > 18 g / dL in white men, > 16 g / dL in blacks and women • Plethora • Pruritus after bathing • Splenomegaly • Weight loss • Sweating 	<ul style="list-style-type: none"> • Bruising/epistaxis • Budd-chiari Syndrome • Erythromelalgia • Gout • Hemorrhagic Events • Hepatomegaly • Ischemic digit • Thrombotic events • Transient Neuralgic Complaints(headache, tinnitus Dizziness, blurred) • Atypical chest pain

Tanda dan gejala yang predominan terbagi dalam 3 fase^{1,2}

1. Gejala awal (*early symptoms*)

Gejala awal dari Polisitemia Vera sangat minimal dan tidak selalu ada kelainan walaupun telah diketahui melalui tes laboratorium. Gejala awal biasanya sakit kepala (48 %), telinga berdenging (43 %), mudah lelah (47 %), gangguan daya ingat, susah bernafas (26 %), hipertensi (72 %), gangguan penglihatan (31 %), rasa panas pada tangan / kaki (29 %), pruritus (43 %), perdarahan hidung, lambung (24 %), sakit tulang (26 %).

2. Gejala akhir (*later symptom*) dan komplikasi

Sebagai penyakit progresif, pasien Polisitemia Vera mengalami perdarahan / trombosis, peningkatan asam urat (10 %) berkembang menjadi gout dan peningkatan resiko ulkus peptikum.

3. Fase Splenomegali (*Spent phase*)

Sekitar 30 % gejala akhir berkembang menjadi fase splenomegali. Pada fase ini terjadi kegagalan Sum-sum tulang dan pasien menjadi anemia berat, kebutuhan tranfusi meningkat, hati dan limpa membesar.

3.2. DIAGNOSIS POLISITEMIA VERA

Polisitemia Vera merupakan Penyakit Mieloproliferatif, sehingga dapat menyulitkan dalam menegakkan diagnosis karena gambaran klinis yang hampir sama, sehingga tahun 1970 *Polycythenia Vera Study Group* menetapkan kriteria diagnosis berdasarkan Kriteria mayor dan Kriteria minor.^{1,2}

Tabel 3. Kriteria Diagnosis menurut *Polycythemia Vera Study Group* 1970 ¹

KRITERIA MAYOR	KRITERIA MINOR
1. Massa eritrosit : laki-laki >36 ml / kg, perempuan > 32 ml / kg 2. Saturasi Oksigen > 92 % 3. Splenomegali	1. Trombositosis > 400.000 / mm ³ 2. Lekositosis > 12.000 / mm ³ 3. Aktivasi Alkali fosfatase lekosit >100 (tanpa ada demam / infeksi) 4. B 12 serum > 900 pg / ml atau UBBC (<i>Unsaturated B12 Binding Capacity</i>) > 2200 pg / ml
<p style="text-align: center;">DIAGNOSIS POLISITEMIA VERA</p> 1. 3 kriteria mayor, atau 2. 2 kriteria mayor pertama + 2 kriteria minor	

Beberapa kriteria (alkali fosfatase lekosit, B12 serum, *UBBC*) dianggap kurang sensitif, sehingga dilakukan revisi kriteria diagnostik Polisitemia Vera sebagai berikut ^{1,2}:

Kriteria kategori A :

- A1. Peningkatan massa eritrosit lebih dari 25 % diatas rata-rata angka normal.
- A2. Tidak ada penyebab polisitemia sekunder.
- A3. Splenomegali
- A4. Petanda klon abnormal (Kariotipe abnormal).

Kriteria kategori B :

- B1. Trombositosis : $\geq 400.000/mm^3$
- B2. Leukositosis : $\geq 12.000/mm^3$ (tidak ada infeksi).
- B3. Splenomegali pada pemeriksaan radio isotop atau ultrasonografi
- B4. Penurunan serum eritropoitin.

Diagnosis Polisitemia Vera : Kategori A1 +A2 dan A3 atau A4 atau

Kategori A1 + A2 dan 2 kriteria kategori B.

Sejak ditemukan mutasi *JAK2V617F* tahun 2005, maka diusulkan pemeriksaan *JAK2* sebagai kriteria diagnosis Polisitemia Vera.¹³

Tabel 4. KRITERIA DIAGNOSIS POLISITEMIA YANG DIUSULKAN.¹³

A1	Peningkatan volume sel darah merah > 25 % diatas normal atau hemaktorit > 60 % pada laki-laki atau > 56 % pada wanita
A2	Tidak adanya penyebab lain Eritrositosis
A3	Splenomegali
A4	Ditemukannya mutasi <i>JAK2 V617F</i> atau Sitogenetik abnormal lainnya
B1	Trombositosis (Trombosit > 400.000/mm ³)
B2	Lekositosis (Lekosit > 10.000/mm ³ , >12.500/mm ³ pada perokok)
B3	Splenomegali (radiologi)
B4	Rendahnya serum eritropoitin
Diagnosis Polisitemia Vera : A1 + A2 + A yang lain atau 2 Kriteria B.	

Pemeriksaan Laboratorium^{1,2}

1. Eritrosit,
Peningkatan >6 juta/mL, dan sediaan apus eritrosit biasanya normokrom, normositik kecuali jika terdapat transisi ke arah metaplasia mieloid.
2. Granulosit, meningkat pada 2/3 kasus Polisitemia Vera, berkisar antara 12-25.000 /mL tetapi dapat sampai 60.000 /mL.
3. Trombosit, berkisar antara 450-800 ribu/mL, bahkan dapat > 1 juta/mL sering didapatkan dengan morfologi trombosit yang abnormal.
4. B₁₂ serum
B₁₂ serum dapat meningkat pada 35% kasus, tetapi dapat pula menurun, pada ± 30% kasus, dan UBBC meningkat pada > 75% kasus Polisitemia Vera.
5. Pemeriksaan Sumsum Tulang (SST)
Pemeriksaan ini tidak diperlukan untuk diagnostik, kecuali bila ada kecurigaan penyakit mieloproliferatif. Sitologi SST menunjukkan peningkatan selularitas seri eritrosit, megakariosit dan mielosit.
6. Peningkatan Hemoglobin berkisar 18-24 gr/ dl
7. Peningkatan Hematokrit dapat mencapai > 60 %
8. Viskositas darah meningkat 5-8 kali normal
9. UBBC (*Unsaturated B12 Binding Capacity*) meningkat 75 % penderita.
10. Pemeriksaan Sitogenetik, dapat dijumpai kariotip 20q,13q, 11q, 7q, 6q, 5q, trisomi 8 dan trisomi 9.
11. Serum eritropoitin,
Pada Polisitemia Vera serum eritropoitin menurun atau normal sedangkan pada Polisitemia sekunder serum eritropoitin meningkat⁶.
12. Pemeriksaan *JAK2V617F* ditemukan 90% pasien Polisitemia Vera dan 50% pasien Trombositosis Esensial dan Mielofibrosis Idiopatik.^{7,8}

Di India tahun 2006, dari 77 pasien *Myeloproliferative Disorders*, didapatkan positif pemeriksaan *JAK2V617F* pada 80% pasien polisitemia vera, 70% pada pasien Trombositosis Esensial dan 51 % pada pasien *IMF*.¹⁴ Untuk mengetahui peranan mutasi *invivo* ditranplantasikan SST dengan *JAK2V617F* pada tikus sehingga tikus tersebut menderita Polisitemia Vera.¹⁵

BAB IV

PENATALAKSANAAN POLISITEMIA VERA

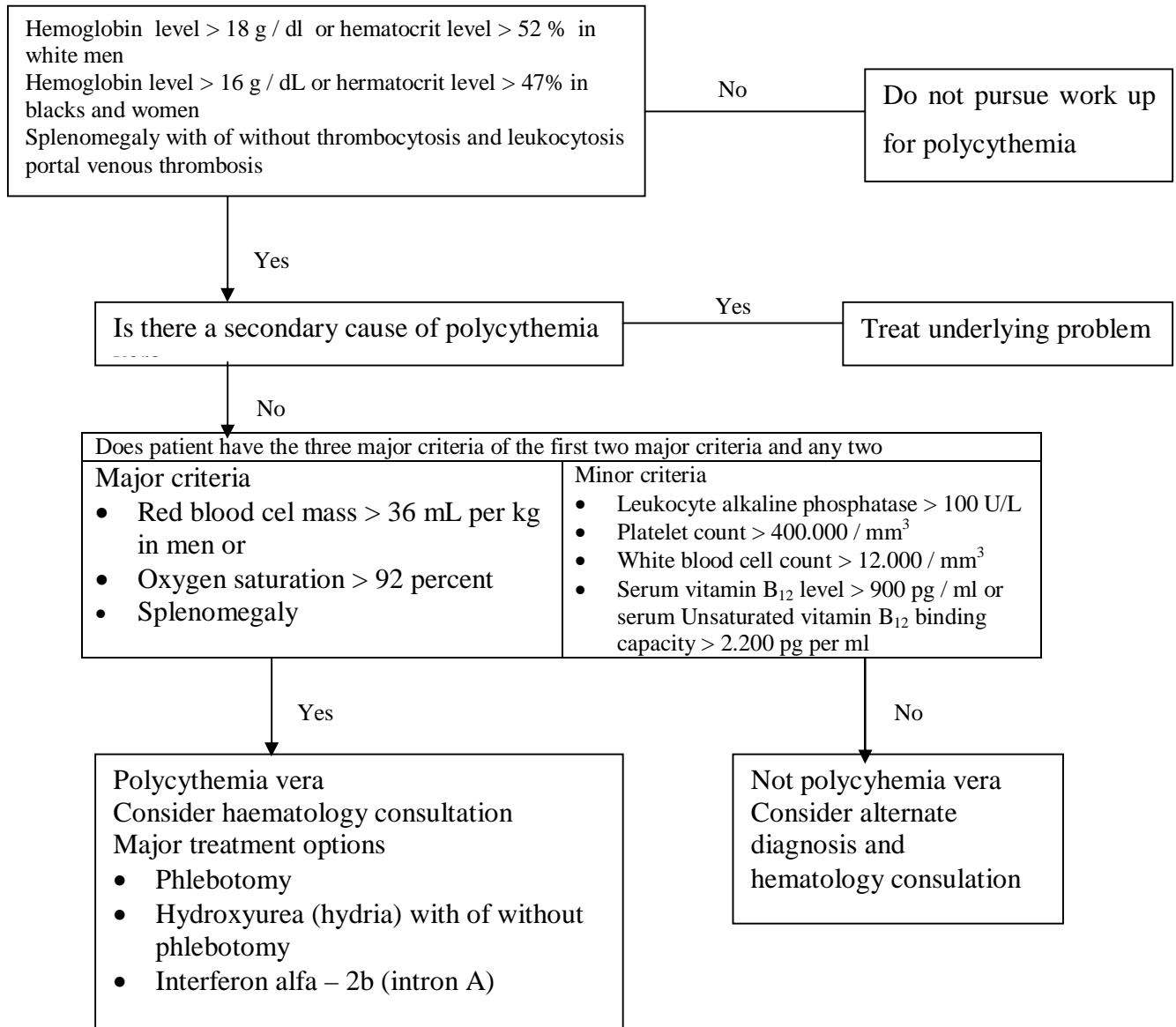
Penatalaksanaan Polisitemia Vera yang optimal masih kontroversial, tidak ada terapi tunggal untuk Polisitemia Vera. Tujuan utama terapi adalah mencegah terjadinya trombosis. *PVSG* merekomendasikan plebotomi pada semua pasien yang baru didiagnosis untuk mempertahankan hematokrit <45% untuk mengontrol gejala. Untuk terapi jangka panjang ditentukan berdasarkan status klinis pasien.⁶

Setelah penemuan mutasi *JAK2V617F* mulailah berkembang terapi anti *JAK2V617F* seperti yang dilaporkan tahun 2007 pada pertemuan *American Society of Hematology*. Obat ini dapat menghambat mutasi *JAK2V617F*. Suatu alternatif anti *JAK2* yang digunakan sekarang adalah *Tirosin Kinase Inhibitor* seperti Imatinib dan Erlotinib.⁴

4.1. PRINSIP PENGobatan¹

1. Menurunkan viskositas darah sampai ketinggian normal dan mengendalikan eritropoiesis dengan plebotomi.
2. Menghindari pembedahan elektif pada fase eritrositik / polisitemia yang belum terkendali.
3. Menghindari obat yang mutagenik, teratogenik dan berefek sterilisasi pada pasien usia muda.
4. Mengontrol panmielosis dengan fosfor radioaktif dosis tertentu atau kemoterapi pada pasien di atas 40 tahun bila didapatkan :
 - Trombositosis persisten di atas 800.000/mL, terutama jika disertai gejala trombosis.
 - Leukositosis progresif.
 - Splenomegali yang simtomatik atau menimbulkan sitopenia .
 - Gejala sistemis yang tidak terkendali seperti prunitus, penurunan berat badan atau hiperurikosuria yang sulit diatasi.

Evaluation of polycythemia vera



Gambar 3. Algoritma untuk Evaluasi dan Penatalaksanaan Polisitemia Vera¹²

4.2. MEDIA PENGOBATAN

4.2.1. Plebotomi

Plebotomi merupakan pengobatan yang adekuat bagi pasien polisitemia selama bertahun-tahun dan merupakan pengobatan yang dianjurkan.

Indikasi plebotomi :

- Polisitemia vera fase polisitemia.
- Polisitemia sekunder fisiologis hanya dilakukan jika $Ht > 55\%$.
- Polisitemia sekunder nonfisiologis bergantung beratnya gejala yang ditimbulkan.

Pada Polisitemia Vera tujuan plebotomi adalah mempertahankan hematokrit $\leq 45\%$, untuk mencegah timbulnya hiperviskositas dan penurunan *shear rate*. Manfaat plebotomi disamping menurunkan sel darah merah juga menurunkan viskositas darah kembali normal sehingga resiko timbulnya trombosis berkurang.²

Terapi plebotomi sendiri tidak dapat diberikan pada semua pasien, karena pasien tua tidak dapat mentolerir plebotomi karena status kardiopulmoner¹³

Dengan plebotomi saja angka harapan hidup lebih dari 12 tahun, tapi dengan terapi plebotomi saja akan meningkatkan terjadinya trombosis dalam 3 tahun pertama terapi, karena buruknya komplikasi plebotomi, peningkatan splenomegali, leukosit dan trombosit sebaiknya dipertimbangkan untuk diberikan terapi sitoreduksi.¹³ yaitu Klorambusil dan ³²P, walaupun dengan terapi sitoreduksi ini akan meningkatkan kejadian leukemia akut, sehingga *PVSG* menyarankan terapi dengan Hidroksiurea plus plebotomi untuk menurunkan kejadian trombosis dan leukemia akut^{8,12}

Penelitian pertama dari *Polycythemia Vera Study Group (PSVG)* antara tahun 1967 sampai tahun 1974 pada 431 pasien Polisitemia vera, pasien diterapi dengan plebotomi saja, sebagian dengan ³²P plus plebotomi dan sebagian lagi dengan Klorambusil 10 mg/ hari plus plebotomi selama 6 minggu. Pasien yang diterapi dengan plebotomi saja angka harapan hidup 13,9 tahun, dan yang diterapi dengan ³²P plus plebotomi 11,8 tahun serta dengan Klorambusil plus plebotomi 8,9 tahun. Penyebab kematian pada ketiga grup tersebut berbeda, pasien dengan

plebotomi saja kematian dalam 3 tahun pertama disebabkan karena komplikasi trombosis sedangkan yang diterapi dengan mielosupresi terjadi karena leukemia akut^{3,13}

PVSG merekomendasikan plebotomi disarankan pada semua pasien untuk mempertahankan hematokrit < 45 %. Untuk pasien yang rendah resiko trombosis, umur dibawah 60 tahun, tidak ada riwayat trombosis, tidak disarankan penambahan terapi. Sedangkan pasien dengan resiko tinggi trombosis atau sering plebotomi pilihannya adalah agen mielosupresi. Pasien tua dapat diterapi dengan ³²P, Busulfan atau Pipobroman sedangkan Hidroksiurea dipertimbangkan sebagai terapi pilihan pada usia muda.¹⁶

Walaupun sudah ada rekomendasi *PVSG*, dari 1006 anggota *American Society of Hematology* terdapat perbedaan dalam terapi, dimana 69 % yang menggunakan plebotomi sebagai pilihan pertama, Hidroksiurea hanya 28 %. Sedangkan di Eropah dari 1638 pasien dengan umur rata-rata 60,4 tahun yang menggunakan plebotomi saja 47-77 %, Hidroksiurea 43-75 % sedangkan ³²P : 0-11 %.¹⁶

Prosedur Plebotomi² :

- Pada permulaan, plebotomi 500 cc darah 1-3 hari sampai hematokrit < 55 %, kemudian dilanjutkan plebotomi 250-500 ml/minggu, hematokrit dipertahankan < 45 %. Pada pasien yang berumur > 55 tahun atau penyakit vaskular aterosklerotik yang serius, plebotomi hanya boleh dilakukan dengan prinsip isovolemik yaitu mengganti plasma darah yang dikeluarkan dengan cairan pengganti plasma, untuk mencegah timbulnya bahaya iskemia serebral atau jantung karena status hipovolemik. Penyakit yang terkontrol memerlukan plebotomi 1-2 kali 500ml setiap 3-4 bulan. Bila plebotomi diperlukan lebih dari 1 kali dalam 3 bulan, sebaiknya dipilih terapi lain.
- Sekitar 200 mg besi dikeluarkan pada tiap 500 mL darah, defisiensi besi merupakan efek samping pengobatan plebotomi berulang, defisiensi besi ini diterapi dengan pemberian preparat besi.

4.2.2. Kemoterapi

Tujuan pengobatan kemoterapi adalah sitoreduksi. Saat ini lebih dianjurkan menggunakan Hidroksiurea salah satu sitostatik golongan obat antimetabolik, sedangkan penggunaan golongan obat alkilasi sudah banyak ditinggalkan atau tidak dianjurkan lagi karena efek leukemogenik dan mielosupresi yang serius.^{1,2}

Indikasi penggunaan kemoterapi :

1. Hanya untuk Polisitemia rubra primer .
2. Plebotomi sebagai pemeliharaan dibutuhkan > 3 kali sebulan.
3. Trombositosis yang terbukti menimbulkan trombosis.
4. Urtikaria berat yang tidak dapat diatasi dengan antihistamin
5. Splenomegali simptomatik / mengancam ruptur limpa.

A. Hidroksiurea

Dengan dosis 500-2000 mg/m²/hari atau diberikan sehari 2 kali dengan dosis 10-15 mg/kg BB/kali, jika telah tercapai target dapat dianjurkan dengan pemberian intermiten untuk pemeliharaan.²

Tahun 1970 *PVSG* menggunakan Hidroksiurea suatu antimetabolit yang mencegah sintesa DNA dengan menghambat enzim *ribonukleosid reduktase* pada 51 pasien dengan angka harapan hidup 8,6-25,3 tahun.¹³

Efektivitas dan keamanan Hidroksiurea pada pasien juga dilaporkan di Prancis oleh Najean dkk, dimana 292 pasien yang berumur dibawah 65 tahun diterapi dengan Hidroksiurea atau Pipobroman dan difollow up dari tahun 1980-1997, tidak ada perbedaan angka harapan hidup, tapi terjadi peningkatan progresif menjadi mielofibrosis pasien yang diterapi dengan Hidroksiurea (26 kasus) dibanding Pipobroman (3 kasus).¹⁷

B. Klorambusil

Leukeran 2 mg/tablet dengan dosis induksi 0,1-0,2 mg/kg/BB/hari selama 3-6 minggu dan dosis pemeliharaan 0,4 mg/kgBB tiap minggu.²

C. Busulfan

Mileran 2 mg/tablet, dosis 0,06 mg/kgBB/hari atau 1,8 mg/m² hari, jika telah tercapai target dapat dilanjutkan dengan pemberian intermiten untuk pemeliharaan.²

Di Eropah Penelitian *Eropean Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)* pada 293 pasien Polisitemia Vera yang menggunakan Busulfan dibandingkan dengan ³²P dan diikuti selama 8 tahun ternyata angka harapan hidup Busulfan lebih baik dibanding ³²P (70 % vs 55%), tidak ada perbedaan resiko terjadinya leukemia akut (2 % vs 1,4%)^{3,12}

Terapi sitoreduksi efektif mencegah trombosis tapi dapat meningkatkan tranformasi hematologi, jadi sebenarnya ada 2 tujuan terapi yaitu meminimalkan komplikasi trombosis dan mencegah progresi menjadi mielofibrosis atau leukemia akut.¹²

D. Interferon α

Interferon α juga efektif dibandingkan dengan terapi lain, untuk menghindari komplikasi hematologi yang berhubungan dengan plebotomi yang agresif atau terapi Hidroksiurea dan dapat memperlambat perkembangan mielofibrosis jika digunakan lebih awal dan mempunyai kontrol yang baik dari proliferasi megakariosit dan menurunkan trombosit, serta mencegah trombosis. Dimulai dengan dosis 1 juta unit tiga kali seminggu.^{2,3}

Suatu penelitian pada 11 orang pasien Polisitemia Vera yang diterapi dengan interferon saja sel darah dapat normal setelah 6-12 bulan¹⁷.

Suatu penelitian pada 279 pasien yang menggunakan interfeon dapat menurunkan hematokrit <45 % pada 50 % tanpa plebotomi, 77 % dapat menurunkan splenomegali.¹⁷

Interferon sering digunakan untuk pasien muda karena tidak berkembang menjadi leukemogenik atau teratogenik dan terapi pilihan untuk ibu hamil tapi harganya mahal dan diberikan secara parenteral serta mempunyai efek samping sehingga sering pasien menghentikan pengobatan.¹⁶

E.Posfor Radiaktif (³²P)

Posfor radioaktif ditangkap lebih banyak oleh sel yang membelah cepat dari pada sel normal. ³²P terkonsentrasi di sum-sum tulang dan efektif untuk terapi Polisitemia Vera. Sebelum pemberian terapi ³²P dilakukan plebotomi sampai hematokrit normal. Pengobatan ini efektif, mudah dan relatif murah untuk pasien yang tidak kooperatif atau dengan keadaan sosioekonomi yang tidak memungkinkan untuk berobat secara teratur. ³²P pertama kali diberikan dengan dosis sekitar 2-3 mCi/m² secara intravena, apabila diberikan per oral maka dosis dinaikkan 25%.¹

Suatu penelitian di Paris sejak tahun 1979 pada 461 pasien Polisitemia Vera yang berumur >65 tahun mendapat Hidroksiurea 5-10 mg/kg BB/hari setelah induksi remisi pemberian ³² P dan pasien diobservasi sampai meninggal (juni 1996). Dari penelitian tersebut pemberian Hidroksiurea tidak menurunkan resiko mielofibrosis (insidennya 20 % setelah 15 tahun), dan juga tidak menurunkan resiko komplikasi vaskular.¹⁸

Tahun 1970 *PVSG* mencoba untuk menurunkan penyebab kematian pada *PVSG* 01. Pada penelitian *PVSG* 05 menurunkan target hematokrit < 45% dibanding plebotomi plus aspirin (900 mg / hari) dan dipiridamol 225 mg/hari dibanding dengan plebotomi plus ³²P tapi penelitian diakhiri cepat (1,2 tahun) karna tingginya insiden pendarahan gastrointestinal dan juga tidak adanya penurunan kejadian trombosit.¹³ Penggunaan aspirin dosis tinggi tidak akan memperbaiki trombosis tapi malahan akan meningkatkan resiko perdarahan gastrointestinal.⁶ Banyak penelitian yang menyarankan penggunaan dosis rendah aspirin (40-100 mg perhari) untuk mencegah trombosis.⁸

Tabel 5 .Obat Mielosupresi untuk Polisitemia Vera ¹²

Agent	Class	Common side Effects	Uncommon Side effects	Precautions
Hydroxyurea (hydroxia)	Antimetabolite	Anemia neutropenia, oral ulcers, skin hyperpigmentation, nail changes	Leg ulcers, nausea, diarrhea fever. elevated liver function test results	Renal disease
Recombinant interferon alfa – 2b (intron A)	Myelosuppressive	Influenza- like symptoms fatigue, anorexia, weight, loss, alopecia headache, nause, insomnia, body pain	Confusion, depression autoimmunity, hyperlipidemia	Psychiatric disease cardiovascular disease
Radioactive phosphorus (³² P)	Radiopharmaceutical	Anemia, thrombocytopenia, leukopenia leukemia many develop after treatment	Diarrhea fever, nausea emesis	
Busulfan (myleran)	Alkylating agent	Pancytopenia hyperpigmentation, ovarian suppression	Pulmonary fibrosis, leukemia, seizure, hepatic venoocclusion	Seizure disorder

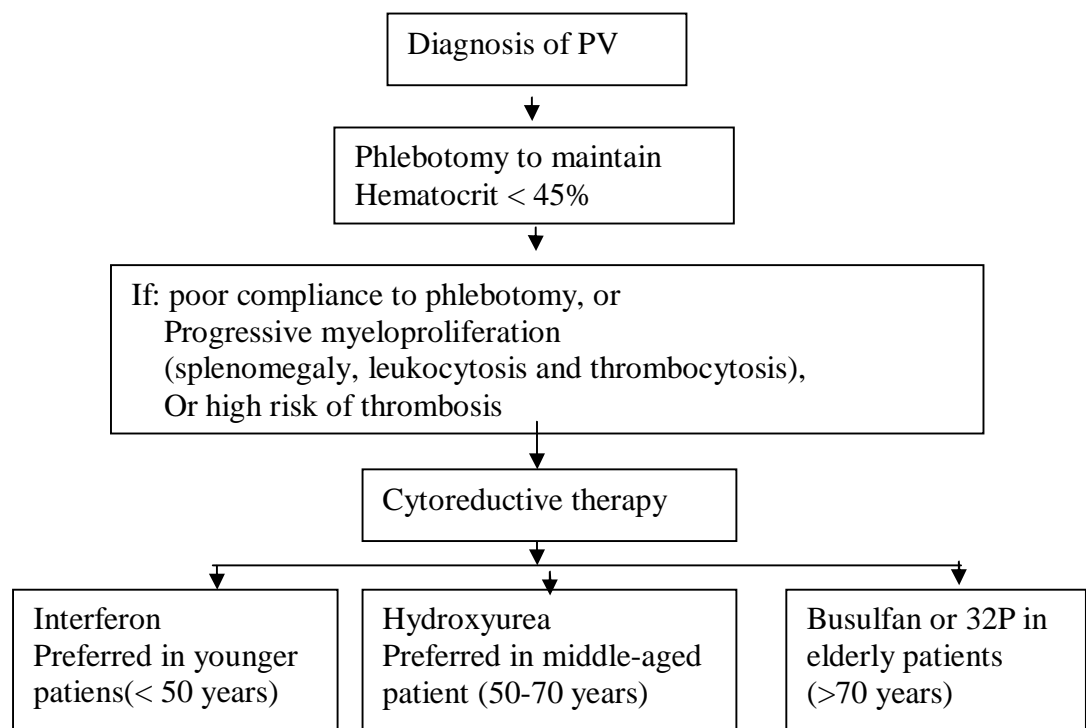
Obat miolosupresi dapat menurunkan trombosis tapi penggunaannya dapat meningkatkan transformasi menjadi leukemia akut, ini merupakan dilema maka terapi yang direkomendasi adalah Hidroksiurea ditambah aspirin dosis rendah karna Hidroksiurea dapat mencegah trombosis dan sedikit bersifat leukomogenik.

Setelah penemuan mutasi *JAK2V617F* mulailah berkembang terapi anti *JAK2V617F* seperti yang dilaporkan tahun 2007 pada pertemuan *American Society of Hematology*. Manfaat obat ini dapat melawan *JAK2V617F* .Suatu

alternatif anti *JAK2* terapi yang digunakan sekarang adalah *Tirosin Kinase Inhibitor* seperti Imatinib dan Erlotinib.¹⁶

Suatu penelitian dengan menggunakan Imatinib dosis tunggal 200-400 mg dapat menurunkan splenomegali.¹⁶ Sedangkan Cortes dkk menggunakan Imatinib pada 14 orang pasien Polisitemia vera, 10 orang (71%) dari 14 pasien terjadi penurunan splenomegali 30-100 %.¹⁶

Penelitian Jones dan kawan - kawan pada 9 orang pasien Polisitemia Vera yang diterapi dengan Imatinib (*Tirosin Kinase Inhiditor*) 800 mg/hari efektif menurunkan penggunaan plebotomi, menurunkan trombosit, menurunkan ukuran lien. Tapi penelitian klinik penggunaan obat ini masih terbatas.¹⁷



Gambar4. Penatalaksanaan pasien dengan Polisitemia Vera¹⁶

Tabel 6. TERAPI POLISITEMIA VERA YANG DIREKOMENDASIKAN.¹³

1.	Plebotomi untuk mempertahankan hematokrit < 45%
2.	Aspirin dosis rendah (jika tidak ada kontra indikasi)
3.	Terapi faktor resiko trombosis secara agresif (perokok hipertensi hiperkolesterolemia, obesitas)
4.	Pertimbangkan sitoreduksi jika (i) Pasien tidak toleransi dengan plebotomi (ii) Trombositosis (iii) Spenomegali progresif
5.	Pilihan terapi sitoreduksi (i) Umur < 40 tahun – Interferon α (ii) Umur > 40 tahun – Hidroksiurea

Terapi kejadian akut

1. Pendarahan jarang terjadi pada Polisitemia Vera biasanya terjadi pada pasien dengan trombosit > 1500.000 /mm³, pendarahan serius biasanya terjadi karna komplikasi obat anti trombosis sehingga obat ini sebaiknya dihindari pada pasien yang sudah ada riwayat pendarahan atau pasien yang mempunyai risiko tinggi pendarahan. Terapi pendarahan dengan Hidroksiurea atau antifibrinolitik¹⁷
2. Trombosis diterapi dengan *LMWH* dilanjutkan dengan walfarin. Eritromelalgia diterapi dengan *loading dose* aspirin 300-500 mg/hari kemudian dilanjutkan 100 mg/hari. Pruritus diterapi dengan siproheptadin atau dengan interferon α ¹⁷

ECLAP membandingkan 518 pasien yang mendapat aspirin 100 mg/hari dengan yang tidak, tidak ada perbedaan kematian karna kardiovaskuler atau pendarahan tapi terapi dengan aspirin menurunkan resiko infark miokard, strok, trombosis vena, hasil menyarankan dosis rendah aspirin dapat menurunkan komplikasi trombosis.¹³

PEMBEDAHAN PADA PASIEN POLISITEMIA VERA

A. Pembedahan Darurat

Pembedahan pada pasien Polisitemia Vera sebaiknya ditunda atau dihindari. Dalam keadaan darurat, dilakukan plebotomi agresif dengan prinsip isovolemik dengan mengganti plasma yang terbuang dengan plasmafusin 4% atau cairan plasma ekspander lainnya, bukan cairan isotonis / garam fisiologis, suatu prosedur yang merupakan tindakan penyelamatan hidup.

Splenektomi sangat berbahaya untuk dilakukan pada semua fase polisitemia, dan harus dihindari karena dalam perjalanan penyakitnya jika terjadi fibrosis sumsum tulang organ inilah yang diharapkan sebagai pengganti.²

B. Pembedahan Berencana

Pembedahaan berencana dapat dilakukan setelah pasien terkendali. Lebih dari 75% pasien dengan Polisitemia vera tidak terkendali atau belum diobati akan mengalami perdarahan atau komplikasi trombosis pada pembedahan. Diperkirakan sepertiga dari pasien tersebut akan meninggal. Angka komplikasi akan menurun jika eritrositosis sudah dikendalikan sebelum pembedahan.^{2,18}

Suatu penelitian retrospektif multisenter dari Januari 1985 sampai dengan 31 Juli 2005 di Italia memperkirakan frekuensi trombosis dan pendarahan pasien Polisitemia Vera dan Trombosis Esensial setelah operasi yaitu dari 105 pasien Polisitemia Vera dan 150 pasien Trombositosis esensial dari total 311 operasi, pada 169 pasien (54,3%) mendapat heparin subkutan, anti platelet 48% (15,4%), 188 orang (74%) dari 255 pasien mendapat terapi sitoreduksi sebelum operasi, setelah follow up 3 bulan terdapat 12 pasien dengan trombosis arteri dan 12 pasien dengan trombosis vena, 23 pasien mengalami pendarahan mayor dan 7 pendarahan minor dan 5 kematian, tidak ada perbedaan pendarahan dengan tipe diagnosis atau penggunaan anti trombosis profilak atau tipe operasi. Penelitian menyimpulkan tingginya trombosis arteri setelah operasi walaupun sudah dikontrol dengan plobetomi dan anti trombosis profilak.^{18,19,20}

The European Collaboration on Low dose Aspirin in Polycythemia Vera (ECLAP) merekomendasikan penggunaan aspirin dosis rendah untuk semua pasien Polisitemia Vera kecuali pada pasien yang ada riwayat perdarahan sedangkan Stevano menyatakan pasien yang ada riwayat pendarahan seperti ulkus lambung dapat ditambahkan terapi *PPI*. Diagnosa awal dan penggunaan aspirin dan sitoreduksi menurunkan insiden tromboisis.^{21.22}

Dari penelitian terapi pada pasien Polisitemia vera dapat disimpulkan bahwa tidak ada terapi tunggal untuk pasien Polisitemia vera, terapi yang direkomendasikan adalah plebotomi disarankan pada semua pasien yang baru didiagnosis untuk mempertahankan hematokrit < 45%, untuk mencegah trombosis sebagai komplikasi plebotomi dapat diberikan kemoterapi dan yang dianjurkan adalah Hidroksiurea karena mempunyai efek leukemogenik yang rendah.

4.2.3. Pengobatan Suportif

1. Hiperurisemia diobati dengan alopurinol 100-300 mg/hari. Gout arthritis dapat terjadi pada 10 % pasien Polisitemia vera. Pada serangan akut terapinya sama dengan gout primer dengan kolkisin dan penilbutazon.¹
2. Pruritus
Pruritus ini disebabkan proliferasi sel mast dan basofil atau pelepasan prostaglandin dan serotonin. Terapi dapat diberikan antihistamin jika pruritus memburuk dengan terapi plebotomi, interferon α dapat mengontrol pruritus⁸
Suatu penelitian 397 pasien Polisitemia Vera 48 % dengan keluhan pruritus.²³
3. Gastritis / ulkus peptikum dapat diberikan penghambat reseptor H₂.
4. Eritromelalgia, jarang terjadi (3%)
5. Trombositosis dan disfungsi trombosit.

Penggunaan aspirin dosis tinggi tidak akan memperbaiki trombosis tapi malahan akan meningkatkan resiko perdarahan gastrointestinal.⁶ Banyak penelitian yang menyarankan penggunaan dosis rendah aspirin (40-100 mg perhari) untuk mencegah trombosis.¹²

PROGNOSIS

Polisitemia adalah penyakit kronis dan bila tanpa pengobatan kelangsungan hidup penderita rata-rata 18 bulan. Dengan Plebotomi kelangsungan hidup 13,9 tahun, dengan terapi ³² P kelangsungan hidup 11,8 tahun dan 8,9 tahun pada penderita dengan terapi klorambusil.²

Penyebab utama morbiditi dan mortaliti adalah ^{2,24}

1. Trombosis, dilaporkan pada 15-60 % pasien, tergantung pada pengendalian penyakit tersebut dan 10-40 % penyebab utama kematian.
2. Komplikasi perdarahan timbul 15-35 % pada pasien polisitemia vera dan 6-30% menyebabkan kematian.
3. Terdapat 3-10 % pasien Polisitemia vera berkembang menjadi mielofibrosis dan pansitopenia.
4. Polisitemia Vera dapat berkembang menjadi leukemia akut dan sindrom mielodisplasia pada 1,5 % pasien dengan pengobatan hanya plebotomi.

Peningkatan resiko tranformasi 13,5 % dalam 5 tahun dengan pengobatan Klorambusil dan 10,2 % dalam 6-10 tahun pada pasien dengan terapi³² P. Terdapat juga 5,9 % dalam 15 tahun resiko terjadinya tranformasi pada pasien dengan pengobatan Hidroksiurea. Insiden leukemia akut meningkat pada pasien yang mendapat ³² P atau kemoterapi dengan Klorambusil.²

Tabel 7 . Faktor resiko Polisitemia Vera ³

Risk category	Risk factors
Low risk	Age younger than 60 years and no history of thrombocytosis and platelet count lower than 150.000 / mm ³
Interminate risk	Age younger than 60 years and no history of thrombocytosis and either platelet count higher than 150.000/ mm ³ or presence of cardiovascular risk factors
High risk	Age 60 years or older positive history of thrombosis

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan

1. Polisitemia Vera merupakan penyakit yang termasuk Penyakit Mieloproliferativ.
2. Etiopatogenesis Polisitemia Vera belum sepenuhnya dimengerti, tetapi penelitian sitogenetik menyatakan adanya kelainan molekular yaitu kariotip abnormal di sel induk hematopoisis. Dan tahun 2005 ditemukan mutasi *JAK2V617F*, ini merupakan hal penting pada etiopatogenesis PV
3. Manifestasi klinis Polisitemia Vera terjadi karena peningkatan jumlah total eritrosit akan meningkatkan viskositas darah yang kemudian akan menyebabkan penurunan kecepatan aliran darah sehingga dapat menyebabkan trombosis dan penurunan laju transport oksigen.
4. Penatalaksanaan Polisitemia Vera pada prinsipnya menurunkan hematokrin untuk mencegah terjadinya komplikasi trombosis.
5. Penemuan Mutasi *JAK2V617F* tahun 2005 membuat diagnosis Polisitemia Vera menjadi lebih mudah mulailah berkembang terapi anti *JAK2V617F*

5.2. Saran

Perlunya penelitian klinik tentang penggunaan terapi anti *JAK2V617F* sebagai terapi target sehingga angka harapan hidup pasien Polisitemia Vera meningkat.

KATA PENGANTAR

Terlebih dahulu penulis mengucapkan syukur alhamdulillah berkat rahmat dan karunia Allah SWT sehingga tinjauan kepustakaan yang berjudul: **Perkembangan Terbaru Diagnosis dan Penatalaksanaan Polisitemia Vera** dapat diselesaikan.

Tinjauan kepustakaan ini merupakan salah satu persyaratan Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran UNAND Padang dalam menjalani stase di Sub Bagian Hematologi Onkologi Medik.

Penulis menyadari bahwa tinjauan kepustakaan ini masih banyak kekurangan, untuk itu penulis mengucapkan maaf dan mengharapkan kritik dan saran apabila ada kekurangan dalam penulisan tinjauan kepustakaan ini.

Penulis mengucapkan terima kasih banyak kepada Prof. dr.H.Nusirwan Acang, DTM&H, SpPD-KHOM dan dr.Irza Wahid, SpPD-KHOM dengan ketulusan dan keikhlasan telah banyak membimbing dan memberi pengarahan selama menjalani stase di Sub Bagian Hematologi Onkologi Medik, dan dalam penulisan tinjauan kepustakaan ini. Semoga amalan dan kebaikan mendapat balasan dari Allah SWT. Amin

Padang, Agustus 2009

Penulis

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR.....	i
DAFTAR ISI.....	ii
DAFTAR TABEL DAN GAMBAR.....	iii
BAB I. PENDAHULUAN.....	1
BAB II. ETIOPATOGENESIS DAN KLASIFIKASI POLISITEMIA VERA	
2.1. ETIOPATOGENESIS POLISITEMIA VERA.....	3
2.2. KLASIFIKASI POLISITEMIA VERA.....	5
BAB III. MANIFESTASI KLINIS DAN DIAGNOSIS POLISITEMIA	
3.1. MANIFESTASI KLINIS POLISITEMIA VERA.....	7
3.2. DIAGNOSIS POLISITEMIA VERA.....	10
BAB IV. PENATALAKSANAAN POLISITEMIA VERA.....	13
BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN.....	26
5.1. KESIMPULAN.....	26
5.2. SARAN.....	26
DAFTAR PUSTAKA	

DAFTAR TABEL DAN GAMBAR

TABEL

TABEL 1. KLASIFIKASI ERITROSITOSIS.....	6
TABEL 2. TANDA DAN GEJALA POLISITEMIA VERA.....	9
TABEL 3. KRITERIA DIAGNOSIS MENURUT POLYCYTHEMIA VERA STUDY GROUP.....	10
TABEL 4. KRITERIA DIAGNOSIS POLISITEMIA YANG DIUSULKAN....	11
TABEL 5. OBAT MIELOSUPRESI UNTUK POLISITEMIA VERA.....	20
TABEL 6. TERAPI POLISITEMIA VERA YANG DIREKOMENDASI	22
TABEL 7. FAKTOR RESIKO POLISITEMIA VERA.....	25

GAMBAR

GAMBAR 1. ETIOPATOGENESIS POLISITEMIA VERA.....	4
GAMBAR 2. ALGORITMA DIAGNOSIS POLISITEMIA VERA.....	4
GAMBAR 3. ALGORITMA UNTUK EVALUASI DAN PENATALAKSANAAN POLISITEMIA VERA.....	14
GAMBAR 4. PENATALAKSANAAN PASIEN DENGAN POLISITEMIA VERA.....	21

DAFTAR PUSTAKA

1. Supandiman I, Sumahtri R. Polisitemia Vera. Pedomannya diagnosis dan terapi Hematologi Onkologi Medik. 2003:83-90.
2. Prenggono D. Polisitemia vera. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Jilid II. Edisi IV. Penerbit IPD FKUI. 2006:702-705.
3. Tefferi A. Polycythemia Vera : A Comprehensive Review and Clinical Recommendations. Mayo Clin Proc. 2003;78:174-194.
4. James C. The JAK2V617F Mutation in Polycythemia Vera and Other Myeloproliferative Disorders : One Mutation for Three Diseases?. Hematology. 2008;3:112-132.
5. George TI. Polycythemia Vera. In Chronic Myeloproliferative Syndromes. Wintrob's Atlas of Clinical Hematology. 2007;2:104-108.
6. Paquette R, Hiller E. The Myeloproliferative Syndromes. Modern Hematology. 2007;2:137-150 Hillman, Robert S. Polycythemia. Hematology in Clinical Practice. 2005 4:137-143.
7. Levine RL, Gilliland DG. Myeloproliferative Disorders. Blood. 2008;112:2190-2198.
8. Mazza, Joseph J. Polycythemia Vera. Myeloproliferative Diseases. Manual of Clinical Hematology. 2002;3: 137-142.
9. Hillman, Robert S, Kenneth A. Polycythemia. Hematology in Clinical Practice. 2005;4:1-25.
10. Schafer AI. Molecular basis of the diagnosis and treatment of Polycythemia Vera and Essential Thrombocythemia. Blood. 2006;107:4214-4222.
11. Stuart B J, Viera AJ. Polycythemia Vera. Polycythemia : primary and Secondary. Practical diagnosis of hematologic disorders. 2000;3:221-227 Mazza, Joseph J. Classification. Myeloproliferative Diseases. Manual of Clinical Hematology. 2002;3:93-98.
- 12.

13. Campbell PJ, Green AR. Management of Polycythemia Vera and Essential Thrombocythemia. *American Society of Hematology*. 2005;201-208.
14. Sudha S, Jyoti B. Prevalence of JAK 2V617F Mutation in Chronic Myeloproliferative Disorders. *Journal of Hematology and Transfusion Medicine*. 2008;18;173-174.
15. Wernig G. Expression of JAK2V617F cause a Polycythemia vera like disease with associated myelofibrosis. *Blood*. 2006;107:4274-4281.
16. Spivak JL, Barosi G. Chronic Myeloproliferative Disorders. *Hematology* 2003 ;1:200-220.
17. Finazzi G, Barbui T. How I treat patients with polycythemia Vera. *Blood*. 2007 ;109:5104-5111
18. Najem Y, Rain JD. Treatment of Polycythemia Vera used ³² P alone or in combination with maintenance therapy using hydroxyurea in 461 patients greater than 65 years of age. *Blood*. 1997;7;2319-2327.
19. Ruggeri M. Postsurgery outcomes in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Blood*. 2008;111;666-671.
20. Landolfi R, Gennaro LD. Prevention of thrombosis in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Hematological*. 2008;93;331-335.
21. Tefferi A. Myeloproliferative Diseases. *Hematology* 1999. Education Programme and Scientific Supplement of the IX Congress of The International Society of Haematology. Asian Pacific Division. Bangkok, Thailand. 1999;89-98.
22. Spivak JL, Silver RT. The revised World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocytosis, and primary myelofibrosis. *Blood*. 2008;112;231-239.
23. Gangat N, Strand JJ. Pruritus in Polycythemia vera is associated with a lower risk of arterial thrombosis. *American Journal of Hematology*. 2008;83:451-453.
24. Shimoda K. Myeloproliferative Disorders. Education Book. The XXXIInd World Congress of The International Society of Hematology. Bangkok, Thailand. 2008; 283-285