



Akreditasi PB IDI-2 SKP

# Diagnosis dan Tatalaksana Polisitemia Vera

**Sandy Wijaya**

RS Tk.IV (DKT) Madiun, Jawa Timur, Indonesia

## ABSTRAK

Polisitemia vera (PV) termasuk kelompok neoplasma mieloproliferatif yang ditandai dengan peningkatan hemoglobin, hematokrit, dan massa sel darah merah. Penyebab utama polisitemia vera adalah mutasi gen pada JAK2, yang mempengaruhi aktivitas sel punca hematopoietik dalam memproduksi eritrosit. Diagnosis berdasarkan kriteria WHO. Terapi bertujuan untuk mencegah komplikasi trombotik dan perdarahan, terdiri dari plebotomi, *antiplatelet*, dan sitoreduksi. Semua pasien PV membutuhkan plebotomi untuk menjaga tingkat hematokrit, serta aspirin untuk mengurangi risiko trombotik. Obat sitoreduksi hidroksiurea sebagai terapi lini pertama digunakan pada kasus PV berisiko tinggi.

**Kata kunci:** Eritrosit, JAK2, polisitemia

## ABSTRACT

Polycythemia vera is a myeloproliferative neoplasm characterized by an increase in hemoglobin, hematocrit, and red blood cells. The main cause is a gene mutation in JAK2, which affects the activity of producing erythrocytes in hematopoietic stem cells. Diagnosis is based on WHO diagnostic criteria. Therapy aims to prevent complications from thrombosis and bleeding, consisting of phlebotomy, antiplatelet drugs, and cytoreduction. All PV patients need a phlebotomy to maintain hematocrit levels, and aspirin to reduce the risk of thrombosis. Cytoreduction drugs with hydroxyurea as first-line are used high-risk PV. **Sandy Wijaya. Diagnosis and Management of Polycythemia Vera.**

**Keywords:** Erythrocyte, JAK2, polycythemia

## PENDAHULUAN

Polisitemia vera (PV) dalam sistem klasifikasi WHO termasuk kelompok neoplasma mieloproliferatif; kelompok tersebut juga meliputi trombositemia esensial (ET), mielofibrosis primer (PMF), dan prefibrotik PMF.<sup>1</sup> Polisitemia adalah keadaan meningkatnya kadar sel darah merah yang ditandai dengan meningkatnya konsentrasi hemoglobin dan hematokrit. Peningkatan hemoglobin dan hematokrit yang terjadi akibat menurunnya volume plasma tanpa disertai peningkatan jumlah sel darah merah disebut polisitemia relatif.<sup>2</sup>

## ETIOPATOLOGI

Polisitemia vera merupakan neoplasma mieloproliferatif kronik dengan kromosom Philadelphia negatif yang menyebabkan gangguan klonal pada mieloproliferasi di sumsum tulang belakang.<sup>3,4</sup> Proliferasi sel mieloid digantikan oleh proses proliferasi

monoklonal abnormal yang menyebabkan produksi berlebih sel darah merah pada PV, produksi berlebih trombosit pada trombositosis esensial, dan fibrosis sumsum tulang belakang pada mielofibrosis primer.<sup>5</sup> Pada tahun 2005, peneliti menemukan adanya mutasi somatik pada gen *Janus kinase 2* (JAK2).<sup>6</sup> Gen JAK2 memberi instruksi untuk membuat protein yang berperan dalam proliferasi sel.<sup>6</sup> Protein ini memiliki peran penting dalam mengontrol produksi eritrosit, leukosit, dan trombosit pada sel punca hematopoietik di dalam sumsum tulang belakang.<sup>7</sup> Mutasi gen JAK2 yang paling sering berkaitan dengan neoplasma mieloproliferatif berada di ekson 14 JAK2. Mutasi di ekson 14 ini disebut JAK2V617F.<sup>1</sup> JAK2V617F dapat ditemukan pada lebih dari 90% PV, serta 50-60% di ET dan PMF.<sup>6</sup> Sebagian kecil pasien PV mengalami mutasi JAK2 di ekson 12.<sup>8</sup> Mutasi JAK2V617F menyebabkan ketidakstabilan genetik pada ekspresi gen dengan memicu

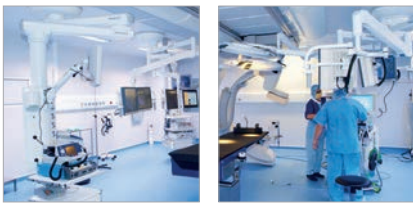
perubahan pada struktur kromatin dan dengan mengurangi respons apoptosis pada kerusakan DNA.<sup>9</sup> Terjadinya mutasi pada JAK2 menyebabkan hipersensitivitas eritropoietin yang berakibat pada peningkatan produksi sel darah merah.<sup>9</sup>

Secara alami polisitemia vera cenderung berkembang menjadi mielofibrosis, disebut mielofibrosis pasca-polisitemia vera (PPV-MF).<sup>10</sup> Transformasi ini terjadi pada 25% pasien PV dan menurunkan harapan hidup.<sup>10</sup> Tidak ada faktor risiko evolusi PV menjadi PPV-MF. Pada PPV-MF dapat ditemukan peningkatan JAK2V617F seperti halnya pada PV, dan sel CD34+ di darah tepi.<sup>11</sup>

## KLINIS

Gejala klinis PV dapat berupa splenomegali derajat ringan sampai sedang, diikuti mudah lelah, pruritus, tanda-tanda hiperviskositas seperti perdarahan pada kulit dan mukosa,

Alamat Korespondensi email: [drsandywijaya@outlook.com](mailto:drsandywijaya@outlook.com)



gangguan penglihatan serta defisit neurologis fokal.<sup>12</sup> Selain itu, juga muncul gejala mikrovaskular seperti nyeri kepala, pusing berputar, gangguan penglihatan, parestesia, eritromelalgia.<sup>1</sup> Eritromelalgia merupakan sindrom nyeri berulang pada ekstremitas distal, kulit menjadi eritematosus dan hangat, disebabkan hiperperfusi jaringan.<sup>13</sup> Pada 40% penderita menunjukkan gejala pruritus akuagenik yang ditandai dengan gatal dan rasa terbakar pada kulit terutama setelah kontak dengan air tanpa terlihat perubahan pada kulit.<sup>14</sup>

Gejala trombotik tampak pada 33% penderita PV berupa *stroke*, infark miokard, emboli pulmonal, atau *deep vein thrombosis*. Kejadian trombogenesis erat kaitannya dengan mutasi pada JAK2; mutasi ini tidak hanya meningkatkan produksi eritrosit, namun juga meningkatkan produksi dan kinerja trombosit sehingga mudah terjadi trombotik.<sup>15</sup> Perdarahan dijumpai pada 25% penderita disebabkan disfungsi trombosit.<sup>9,16</sup> Disfungsi trombosit tidak hanya terjadi di PV, namun juga pada pasien trombositemia esensial, dengan mayoritas penderita mengalami sindrom von Willebrand didapat dan penurunan jumlah reseptor glikoprotein trombosit.<sup>16</sup> Perdarahan juga dapat diperparah dengan penggunaan aspirin.<sup>16</sup>

**DIAGNOSIS**

Diagnosis awal didasarkan pada anamnesis, pemeriksaan fisik, dan laboratorium.

Pada anamnesis perlu diketahui riwayat penyakit tumor atau keganasan, gangguan kardiovaskular dan serebrovaskular, riwayat keluarga pernah menderita penyakit yang berhubungan dengan neoplasma mieloproliferatif seperti polisitemia vera, trombositemia esensial, atau mielofibrosis primer. Pada pemeriksaan fisik bisa ditemukan splenomegali dan hepatomegali, *ruddy cyanosis* (pembengkakan mukosa dan kulit disertai sianosis), *conjunctival plethora*, dan *skin plethora* (penumpukan cairan dan darah di konjungtiva dan mukosa).<sup>17,18</sup>

Pada pemeriksaan darah tepi dapat dijumpai peningkatan jumlah sel darah merah, hematokrit, dan massa sel darah merah. Sesuai kriteria WHO 2016, hemoglobin meningkat jika lebih dari 16,5 g/dL pada pria dan 16 g/dL pada wanita. Hematokrit meningkat jika lebih

dari 49% pada pria dan lebih dari 48% pada wanita.<sup>16</sup> Peningkatan juga terjadi pada massa sel darah merah sebanyak 25% di atas nilai rata-rata.<sup>16</sup> Kadar serum eritropoietin di bawah normal juga dapat membantu diagnosis dan menjadi kriteria minor dalam kriteria diagnosis PV menurut WHO.<sup>14</sup> Aspirasi sumsum tulang belakang juga membantu diagnosis, terutama untuk memprediksi terjadinya mielofibrosis, serta berguna untuk membedakan PV dari trombositemia esensial yang disebabkan mutasi JAK2.<sup>4,16</sup>

Diagnosis PV hampir selalu membutuhkan bukti adanya mutasi JAK2.<sup>18</sup> Temuan ini bisa didapatkan pada pemeriksaan darah tepi dengan skrining mutasi JAK2 ekson 12 dan JAK2 ekson 14 (JAK2V617F) menggunakan PCR.<sup>18</sup> Skrining ini memiliki sensitivitas 97%, dan 100% spesifik untuk membedakan PV dari gangguan neoplasma mieloproliferatif lain.<sup>16</sup>

Kemungkinan nilai positif palsu dan negatif palsu dapat dikonfirmasi dengan pemeriksaan kadar eritropoietin (Epo), yang hasilnya akan subnormal pada 85% penderita PV.<sup>16</sup>

Diagnosis polisitemia vera membutuhkan 3 kriteria mayor, atau 2 kriteria mayor pertama ditambah dengan kriteria minor. Biopsi sumsum tulang tidak diperlukan apabila terusanterusan terjadi eritrositosis absolut: Hb >18,5 g/dL pada pria (hematokrit 55,5%) atau >16,5 g/dL pada wanita (hematokrit 49,5%) dan jika terdapat kriteria mutasi nomor 3 ditambah kriteria minor. Namun, mielofibrosis (MF) hanya dapat dideteksi dengan biopsi sumsum tulang; hiperseluleritas dapat memprediksi progresivitas yang lebih cepat untuk menjadi MF (MF pasca-PV), sehingga biopsi sumsum tulang harus dilakukan jika dicurigai mielofibrosis pasca-polisitemia vera.<sup>4</sup>

Tabel 1. Kriteria diagnosis polisitemia vera WHO<sup>14</sup>

KRITERIA MAYOR	
<b>Kriteria no 1</b>	
Hemoglobin	Pria: >16,5 g/dL Wanita: >16,0 g/dL
Hematokrit	Pria: > 49% Wanita: >48%
Massa sel darah merah	Meningkat 25% di atas nilai rata-rata.
<b>Kriteria no 2</b>	
Morfologi sumsum tulang	Hiperseluleritas untuk usia dengan panmielosis, termasuk eritroid prominen, granulositik, dan proliferasi megakariositik dengan megakariosit pleomorfik dan matur (berbeda ukuran)
<b>Kriteria no 3</b>	
JAK2 V617F mutation atau JAK2 exon 12 mutation	Ada Ada
KRITERIA MINOR	
Kadar eritropoietin serum	Subnormal

Tabel 2. Kriteria *International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment* (IWG-MRT) untuk diagnosis mielofibrosis sekunder<sup>4</sup>

KRITERIA MAYOR	
<b>Kriteria no 1</b>	
Dokumentasi diagnosis polisitemia vera sebelumnya	Ada
<b>Kriteria no 2</b>	
Morfologi sumsum tulang	<i>fibrosis reticulin grade 2/3</i> (skala 0-3), atau <i>fibrosis reticulin grade ¾</i> (pada skala 0-4)
KRITERIA MINOR	
Anemia* atau tidak memenuhi persyaratan untuk plebotomi dan sitoreduksi	Ada
Leukoeritroblastosis	Ada
Ukuran limpa	Peningkatan splenomegali, didefinisikan sebagai peningkatan ukuran splenomegali ≥5 cm (dihitung dari <i>arcus costae</i> kiri) atau splenomegali yang baru terpalpsi
Gejala yang menyertai**	Terdiri dari ≥1 dari 3 gejala

\*Didefinisikan sebagai nilai hemoglobin <12 g/dL untuk pria, dan <13,5 g/dL untuk pria  
\*\*Berat badan turun ≥10% selama 6 bulan, kedinginan, dan demam yang tidak diketahui penyebabnya (suhu >37,5 °C)

Ket.: Diagnosis mielofibrosis pasca-polisitemia vera membutuhkan 2 kriteria mayor dan paling tidak 2 kriteria minor



Polisitemia vera lambat laun berevolusi menjadi mielofibrosis pasca-polisitemia vera.<sup>4</sup> Kriteria mayor nomor 2 dapat memprediksi progresivitas pada MF pasca-PV. Apabila klinisi mencurigai mielofibrosis pasca-PV, wajib dilakukan biopsi sumsum tulang.<sup>4</sup> Penanganan PV dan mielofibrosis pasca-polisitemia vera berbeda, sehingga perlu diagnosis yang tepat.

Diagnosis menurut kriteria *International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT)*<sup>4</sup> (Tabel 2).

**Faktor Risiko**

Faktor risiko *survival* PV terdiri dari usia lanjut, leukositosis, dan riwayat trombosis. Kecepatan transformasi PV menjadi leukemik

pada 20 tahun diperkirakan <10%, sedangkan transformasi dari PV menjadi fibrotik sedikit lebih tinggi.<sup>16</sup> Pada penelitian 1500 pasien PV, faktor risiko *survival* terdiri dari usia lanjut, leukositosis, trombosis vena, dan kariotipe abnormal.<sup>16</sup> Faktor risiko untuk transformasi leukemik pada PV terdiri dari usia lanjut, leukositosis, dan kariotipe abnormal.<sup>4</sup>

PV memiliki dua kategori risiko, yaitu risiko tinggi dan rendah. Risiko tinggi terdiri dari usia lebih dari 60 tahun atau riwayat trombosis. Risiko rendah jika usia di bawah 60 tahun dan tidak pernah mengalami trombosis.<sup>1</sup> Trombosis arteri dan vena merupakan faktor risiko utama insidens vaskular arteri dan vena. Riwayat hipertensi juga dapat menjadi

prediktor terjadinya trombosis arteri dan trombosis vena.<sup>1</sup>

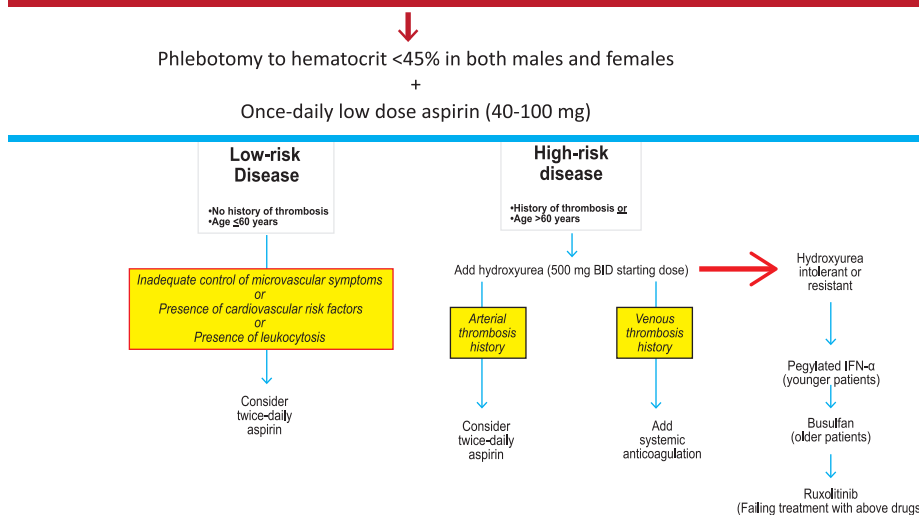
**TERAPI**

Terapi PV saat ini tidak bisa mencegah evolusi alami penyakit seperti mielofibrosis pasca- PV, tetapi dapat mengurangi risiko tromboemboli dan perdarahan, didasarkan pada klasifikasi faktor risiko.<sup>1</sup> Klasifikasi faktor risiko penderita PV berperan penting dalam penentuan tatalaksana.

Terapi awal adalah plebotomi dan pemberian aspirin pada semua pasien baik laki-laki maupun perempuan tanpa memperhatikan klasifikasi faktor risiko. Plebotomi dilakukan hingga hematokrit di bawah angka 45%, dan aspirin diberikan dengan dosis 40 – 100 mg sehari sekali. Pada penderita PV risiko rendah dengan gejala mikrovaskuler tidak terkontrol dengan aspirin sekali sehari, dosis aspirin ditingkatkan menjadi dua kali sehari. Dosis ini juga diberikan pada pasien PV risiko rendah dengan gejala kardiovaskuler seperti hipertensi, atau muncul leukositosis,<sup>1</sup> karena leukositosis meningkatkan risiko trombosis terutama pada pasien dengan hematokrit tidak terkontrol.

Penderita risiko tinggi dapat diberi obat sitoreduktif berupa hidroksiurea sebagai lini pertama dengan dosis awal 500 mg dua kali sehari.<sup>15</sup> Pada pasien dengan riwayat trombosis arteri, aspirin diberikan dua kali sehari. Bila ditemukan riwayat trombosis vena, perlu ditambahkan antikoagulan sistemik. Jika terjadi intoleransi atau resistensi terhadap hidroksiurea, perlu dipikirkan pemberian obat lini kedua, yaitu *pegylated interferon α*, busulfan, dan ruxolitinib.<sup>1</sup>

**Current Treatment Recommendations in Polycythemia Vera**



Gambar. Rekomendasi terapi pada polisitemia vera.<sup>16</sup>

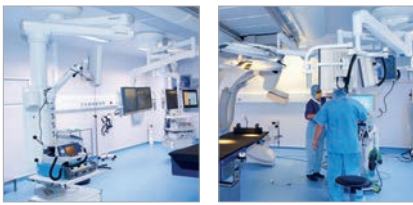
Tabel 3. Kriteria resistensi dan intoleransi hidroksiurea pada PV menurut *European LeukemiaNet*.<sup>16</sup>

Tipe	Kriteria
Resistensi	
1	Membutuhkan plebotomi setelah 3 bulan pemakaian hidroksiurea >2 g/hari, atau
2	Mieloproliferasi tidak terkontrol: Trombosit >400x10 <sup>9</sup> /L dan Leukosit >10x10 <sup>9</sup> /L setelah pemakaian 3 bulan hidroksiurea >2 g/hari Atau
3	Tidak berhasil mengurangi splenomegali masif* lebih dari 50% dengan palpasi atau tidak berhasil mengurangi gejala yang berkaitan dengan splenomegali setelah 3 bulan pemakaian hidroksiurea ≥2 g/hari, atau
Intoleransi	
4	Jumlah neutrofil absolut < 1.0 x 10 <sup>9</sup> /L ATAU Jumlah <i>platelet</i> < 100 x 10 <sup>9</sup> /L pada pemberian hidroksiurea dosis terendah yang diperlukan untuk mencapai respons klinikohematologikal sempurna atau parsial** ATAU
5	Adanya ulkus kaki atau toksisitas nonhematologikal yang terkait hidroksiurea, contohnya gejala mukokutananeus, gastrointestinal, pneumonitis, atau demam pada semua dosis hidroksiurea

\*Organ membesar >10 cm dari *left costal margin*  
 \*\*Definisi respons komplit: hematokrit kurang dari 45% tanpa plebotomi, jumlah trombosit ≤400x10<sup>9</sup> /L, jumlah leukosit ≤10x10<sup>9</sup>/L, dan tidak ada gejala yang berhubungan dengan penyakit. Definisi respons parsial: Hematokrit <45% tanpa plebotomi, atau respons pada 3 atau lebih kriteria lainnya (kriteria *European LeukemiaNet*).<sup>16</sup>

**Hidroksiurea**

Hidroksiurea atau disebut juga hidroksikarbamid adalah obat antineoplastik non-alkilasi yang telah lama digunakan di bidang hematologi dan onkologi.<sup>19</sup> Obat ini sitotoksik, merupakan penghambat sintesis DNA dan memicu kerusakan kromosom.<sup>19</sup> Sebagai lini pertama terapi PV, hidroksiurea dapat menurunkan insidens trombosis dibandingkan terapi plebotomi saja.<sup>16</sup> Obat ini tidak dapat digunakan pada kehamilan karena pada hewan menembus plasenta dan teratogenik.<sup>1,19</sup> Dosis awal hidroksiurea 1000 mg per hari dibagi menjadi dua dosis.<sup>16</sup>



### IFN- $\alpha$

Indikasi interferon alfa adalah reaksi alergi atau resistensi terhadap hidroksiurea.<sup>1</sup> Sebagai terapi lini kedua, IFN- $\alpha$  memiliki efikasi mirip hidroksiurea, namun efek toksisitasnya lebih besar.<sup>1</sup> IFN- $\alpha$ , terutama IFN- $\alpha$ 2, telah terbukti dapat mengontrol jumlah eritrosit pasien PV.<sup>16</sup> IFN- $\alpha$  memiliki efek antiproliferasi, proapoptosis, antiangiogenik, dan imunomodulator; juga menurunkan aktivitas telomerase sel hematopoietik maligna dan non-maligna.<sup>20</sup> Keuntungan lain adalah ukuran limpa mengecil dan hilangnya pruritus.<sup>16</sup> Dosisnya 3 juta unit subkutan 3 kali seminggu.<sup>16</sup>

### Busulfan

Busulfan adalah agen alkilasi yang menurunkan jumlah JAK2V617F.<sup>17</sup> Busulfan juga memacu respons hematologik lebih lama pada pasien yang alergi atau resisten

terhadap hidroksiurea.<sup>1</sup> Dosis efektif adalah 2 mg/hari.<sup>21</sup> Obat ini dapat menyebabkan sitopenia, terutama trombositopenia. Apabila trombosit turun di bawah  $300 \times 10^9/L$ , dosis harus diturunkan, dan terapi harus dihentikan apabila trombosit di bawah  $150-200 \times 10^9/L$ .<sup>22</sup>

### Ruxolitinib

Ditinjau dari patofisiologi PV, inhibisi JAK2 dapat menjadi pilihan terapi. Salah satu penghambat JAK2 adalah ruxolitinib. Obat ini bersifat immunosupresif. Ruxolitinib dapat diberikan dengan dosis awal 10 mg dua kali sehari. Pada gangguan ginjal sedang sampai berat, atau gangguan hepar sedang sampai berat, dosis diturunkan menjadi 5 mg dua kali sehari.<sup>23</sup>

Sejumlah 6,4% pasien PV yang menerima terapi ruxolitinib mengalami infeksi herpes zoster, sedangkan pasien yang menerima

terapi standar sama sekali tidak mengalami infeksi oportunistik, termasuk reaktivasi penyakit disebabkan oleh virus.<sup>1,10</sup> Efek samping lain adalah anemia, trombositopenia, dan neutropenia.<sup>24</sup>

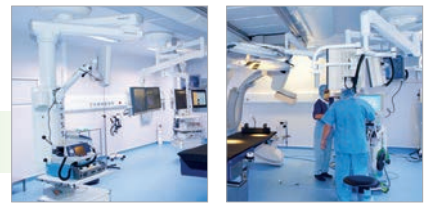
Busulfan dan IFN- $\alpha$  memberikan efek lebih baik pada proses mieloproliferasi dan memberikan respons yang lebih baik dibandingkan ruxolitinib.<sup>1</sup>

### SIMPULAN

Polisitemia vera termasuk neoplasma mieloproliferasi, yang secara alami akan berevolusi menjadi mielofibrosis pasca-polisitemia vera. Penyakit ini disebabkan mutasi genetik Janus Kinase 2 (JAK2) yang mengakibatkan produksi eritrosit berlebihan. Diagnosis berdasarkan kriteria WHO. Terapi awal adalah plebotomi dengan aspirin, diikuti terapi berdasarkan klasifikasi risiko.

### DAFTAR PUSTAKA

1. Tefferi A, Vannucchi AM, Barbui T. Polycythemia vera treatment algorithm 2018. *Blood Cancer J*. 2018;8:3
2. Ibrahim IK, Hassan R, Ali EW, Omer A. Polycythemia vera among Sudanese patients with special emphasis on JAK2 mutations. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2019;20(1):41-4
3. Zivot A, Lipton JM, Narla A, Blanc L. Erythropoiesis: Insights into pathophysiology and treatments in 2017. *Molecular Med*. 2018;24(1):11
4. Maffioli M, Mora B, Passamonti F. Polycythemia vera: From New, Modified Diagnostic Criteria to New Therapeutic Approaches. *Clinical Advances in Hematology & Oncology*. 2017;15(9):700-7
5. Greenfield G, McPherson S, Mills K, McMullin MF. The ruxolitinib effect: Understanding how molecular pathogenesis and epigenetic dysregulation impact therapeutic efficacy in myeloproliferative neoplasms. *Journal of Translational Medicine*. 2018;16:360
6. Milosevic JD, Kralovics R. Genetic and epigenetic alterations of myeloproliferative disorders. *Int J Hematol*. 2013;97:183-97
7. U.S National Library of Medicine. Genetics Home Reference [Internet]. 2019 [cited 2019 March 27]. Available from: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/JAK2>
8. Helbig G. Classical Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms: Focus on mutations and JAK2 inhibitors. *Medical Oncology*. 2018;35(9):119
9. de Freitas RM, Maranduba CMD. Myeloproliferative neoplasms and the JAK/STAT signaling pathway: an overview. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. 2015;37(5):348-53.
10. McMullin MF, Wilkins BS, Harrison CN. Management of polycythemia vera: A critical review of current data. *British Journal of Hematology*. 2015;172(3):337-49
11. Passamonti F, Rumi E, Caramella M, Elena C, Arcaini L, Boveri E, et al. A dynamic prognostic model to predict survival in post-polycythemia vera myelofibrosis. *Blood*. 2008;111(7):3383-7
12. Klein-Weigel PF, Volz TS, Richter JG. Erythromelalgia. *Vasa*. 2018;47(2):91-7.
13. Siegel FP, Tauscher J, Petrides PE. Aquagenic pruritus in polycythemia vera: Characteristics and influence on quality of life in 441 patients. *Am J Hematol*. 2013;88(8):665-9
14. Devendra K, Falchi L, Verstovsek S. The underappreciated risk of thrombosis and bleeding in patients with myelofibrosis: A review. *Ann Hematol*. 2017;96(10):1595-604
15. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2019 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol*. 2019;94:133-44
16. Vannucchi AM. How I treat polycythemia vera. *Blood*. 2014;124:3212-20
17. Scott LM, Tong W, Levine R, Scott MA, Beer PA, Stratton MR, et al. JAK2 exon mutations in polycythemia vera and idiopathic erythrocytosis. *New England Journal of Medicine*. 2007;365(5):459-68
18. Singh A, Xu YJ. The cell killing mechanisms of hydroxyurea. *Genes*. 2016;7(11):99
19. Hasselbalch HC, Holmström MO. Perspectives on interferon-alpha in the treatment of polycythemia vera and related myeloproliferative neoplasms: Minimal residual disease and cure? *Seminars in Immunopathology*. 2019;41(1):5-19
20. Larran AA, Aviles LM, Boluda JC, Marin FF, Antelo ML, Burgaleta C. Busulfan in patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia refractory or intolerant to hydroxyurea. *Annals of Hematology*. 2014;93(12):2037-43.
21. Begna K, Abdelatif A, Schwager S, Hanson C, Pardanani A, Tefferi A. Busulfan for the treatment of myeloproliferative neoplasms: the Mayo Clinic experience. *Blood Cancer Journal*. 2016;6(5):427.
22. Raedler LA. Jakafi (ruxolitinib): First FDA-approved medication for the treatment of patients with polycythemia vera. *Am Health Drug Benefits*. 2015;8:75-9



23. Bryan J, Verstovsek S. Overcoming treatment challenges in myelofibrosis and polycythemia vera: The role of ruxolitinib. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2016;77(6):1125-42
24. Klemencic S, Perkins J. Diagnosis and management of oncologic emergencies. *West J Emerg Med.* 2019;20(2):316-22.
25. Ma L, Chen Y, Jin G, Yang Y, Ga Q, Ge RL. Vascular endothelial growth factor as a prognostic parameter in subjects with "Plateau Red Face". *High Altitude Med Biol.* 2015;16(2):147-53. doi:10.1089/ham.2014.1091



  **CDK**  
CERMIN DUNIA KEDOKTERAN

**CPD**  
**for Pharmacist**  
kembali hadir di [www.kalbemed.com](http://www.kalbemed.com)  
*Pelajari, Kerjakan & Dapatkan SKP-nya*