

**SKRIPSI**

**HUBUNGAN BCR-ABL1, GAMBARAN KLINIS,  
DAN LABORATORIUM HEMATOLOGIS  
DENGAN FASE DARI LEUKEMIA  
MIELOSITIK KRONIK DEWASA**



**DANIA PUTRI ISLAMIAH**

**04011182025017**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS SRIWIJAYA**

**2023**

**SKRIPSI**

**HUBUNGAN BCR-ABL1, GAMBARAN KLINIS,  
DAN LABORATORIUM HEMATOLOGIS  
DENGAN FASE DARI LEUKEMIA  
MIELOSITIK KRONIK DEWASA**

**Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar  
Sarjana Kedokteran (S.Ked)**



**DANIA PUTRI ISLAMIAH**

**04011182025017**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS SRIWIJAYA**

**2023**

**HALAMAN PENGESAHAN**  
**HUBUNGAN BCR-ABL1, GAMBARAN KLINIS,  
DAN LABORATORIUM HEMATOLOGIS  
DENGAN FASE DARI LEUKEMIA  
MIELOSITIK KRONIK DEWASA**

**LAPORAN AKHIR SKRIPSI**

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana  
Kedokteran di Universitas Sriwijaya

Oleh:  
**Dania Putri Islamiah**  
**04011182025017**

Palembang, 12 Desember 2023  
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

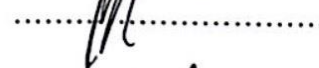
Pembimbing I  
**Dr. dr. Phey Liana, Sp.PK(K).**  
NIP. 198108032006042001



Pembimbing II  
**dr. Kemas Ya'kub Rahadiyanto, Sp.PK., M.Kes.**  
NIP. 197210121999031005



Penguji I  
**dr. Norman Djamaluddin, SpPD-KHOM.**  
NIP. 196106221989011001


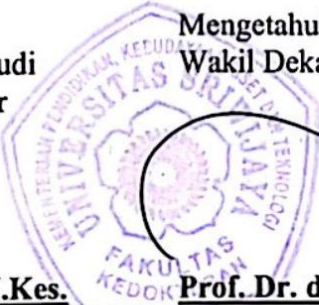



Penguji II  
**Dr. dr. Desi Oktariana, M.Biomed.**  
NIP. 199010132015042004



Ketua Program Studi  
Pendidikan Dokter

Mengetahui,  
Wakil Dekan I



**dr. Susilawati, M.Kes.**  
NIP. 197802272010122001

**Prof. Dr. dr. Irfannudin, Sp.KO., M.Pd.Ked.**  
NIP. 197306131999031001

## HALAMAN PERSETUJUAN

Karya tulis ilmiah berupa Laporan Akhir Skripsi ini dengan judul “Hubungan BCR-ABL1, Gambaran Klinis, dan Laboratorium Hematologis dengan Fase dari Leukemia Mielositik Kronik Dewasa” telah dipertahankan di hadapan Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya pada tanggal 12 Desember 2023

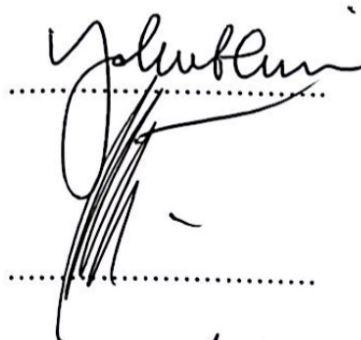
Palembang, 12 Desember 2023

Tim Penguji Karya Ilmiah berupa Laporan Akhir Skripsi

Pembimbing I  
**Dr. dr. Phey Liana, Sp.PK(K).**  
NIP. 198108032006042001



Pembimbing II  
**dr. Kemas Ya'kub Rahadiyanto, Sp.PK., M.Kes.**  
NIP. 197210121999031005



Penguji I  
**dr. Norman Djamaluddin, SpPD-KHOM.**  
NIP. 196106221989011001

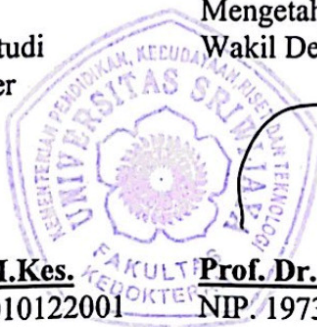


Penguji II  
**Dr. dr. Desi Oktariana, M.Biomed.**  
NIP. 199010132015042004



Ketua Program Studi  
Pendidikan Dokter

Mengetahui,  
Wakil Dekan I



**dr. Susilawati, M.Kes.**  
NIP. 197802272010122001

**Prof. Dr. dr. Irfannudin, Sp.KO., M.Pd.Ked.**  
NIP. 197306131999031001

## HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Dania Putri Islamiah  
NIM : 04011182025017  
Judul : Hubungan BCR-ABL1, Gambaran Klinis, dan Laboratorium Hematologis dengan Fase dari Leukemia Mielositik Kronik Dewasa

Menyatakan bahwa Skripsi saya merupakan hasil karya sendiri didampingi tim pembimbing dan bukan hasil penjiplakan/plagiat. Apabila ditemukan unsur penjiplakan/plagiat dalam Skripsi ini, maka saya bersedia menerima sanksi akademik dari Universitas Sriwijaya sesuai aturan yang berlaku.

Demikian pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa ada paksaan dari siapapun.



Palembang, 1 Desember 2023



METERAI  
TEMPEL  
1317FAKX769475878

Dania Putri Islamiah



## ABSTRAK

### HUBUNGAN BCR-ABL1, GAMBARAN KLINIS, DAN LABORATORIUM HEMATOLOGIS DENGAN FASE DARI LEUKEMIA MIELOSITIK KRONIK DEWASA

(Dania Putri Islamiah, 1 Desember 2023, 101 halaman)

Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

**Latar Belakang:** Leukemia Mielositik Kronik (LMK) merupakan subtipe leukemia yang menyumbang 15% dari seluruh kasus leukemia dewasa. Progresi penyakit pada LMK terjadi dalam tiga fase, yakni kronis, akselerasi, dan blas. Gambaran klinis yang umum muncul pada fase kronis berupa anemia dan splenomegali. Selain itu, mungkin juga terdapat gejala seperti kelelahan, malaise, dan penurunan berat badan. Dalam kasus kecurigaan LMK, hitung darah lengkap merupakan pemeriksaan pertama sebagai pemeriksaan awal. Berikutnya, konfirmasi diagnostik dilakukan dengan identifikasi fusi onkogen *breakpoint cluster region Abelson* (BCR-ABL1). Meskipun memiliki peran penting dalam penegakkan diagnosis LMK, biaya pemeriksaan kualitatif dan kuantitatif BCR-ABL1 relatif mahal. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis hubungan fase LMK dengan BCR-ABL1 kualitatif, BCR-ABL1 kuantitatif, gambaran klinis, dan laboratorium hematologis pada pasien LMK dewasa.

**Metode:** Penelitian ini menggunakan jenis penelitian analitik observasional dengan desain studi *cross-sectional*. Sampel penelitian ini adalah data rekam medis rawat inap pasien LMK dewasa periode di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang periode Januari 2019-Juni 2023 yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak memiliki kriteria eksklusi. Pengambilan sampel dilakukan dengan metode *total sampling*. Data kemudian dianalisis menggunakan SPSS V22.

**Hasil:** Dari 95 sampel penelitian terdapat 80 pasien LMK fase kronis dan 15 pasien fase akselerasi-blas. Hasil penelitian ini menunjukkan terdapat hubungan signifikan antara BCR-ABL1 kualitatif dan fase LMK ( $p < 0,001$ ). Kemudian, terdapat perbedaan bermakna antara median trombosit serta rata-rata neutrofil dan fase LMK ( $p = 0,015$  dan  $p = 0,002$ ).

**Kesimpulan:** Terdapat perbedaan bermakna antara BCR-ABL1 kualitatif, trombosit, serta neutrofil dan fase penyakit LMK sehingga dapat dipertimbangkan sebagai pemeriksaan awal guna memperkirakan fase penyakit.

**Kata Kunci:** BCR-ABL1, Gambaran Klinis, Gambaran Laboratorium Hematologis, Leukemia Mielositik Kronik

## ABSTRACT

### THE RELATIONSHIP OF BCR-ABL1, CLINICAL MANIFESTATIONS, AND HEMATOLOGICAL FEATURES TO PHASE OF CHRONIC MYELOCYTIC LEUKEMIA IN ADULT

(Dania Putri Islamiah, December 1<sup>st</sup> 2023, 101 pages)

Faculty of Medicine, Universitas Sriwijaya

**Background:** Chronic Myeloid Leukemia (CML) is a leukemia subtype, accounts for 15% of adult leukemia. CML progression occurs in chronic, accelerated, and blast phases. Common clinical manifestations include anemia, splenomegaly, and other symptoms such as fatigue, weight loss, etc. In cases suspected of CML, a complete blood count is the initial examination. Diagnostic confirmation then achieved through the identification of the breakpoint cluster region *Abelson* (BCR-ABL1). Despite its crucial role, qualitative and quantitative BCR-ABL1 examinations incur relatively high costs. This study aims to analyze the relationship between the phases of CML and qualitative BCR-ABL1, quantitative BCR-ABL1, clinical presentations, and hematologic laboratory parameters in adult CML patients.

**Methods:** This study is an analytical observational study with a cross-sectional design. The sample was the inpatient medical records of adult CML patients at Dr. Mohammad Hoesin Hospital Palembang January 2019-June 2023 which met the inclusion criteria and were devoid of exclusion criteria. Sampling were conducted through *total sampling*. The data were analyzed using SPSS V22.

**Results:** Among the 95 samples, there were 80 CML patients in chronic phase and 15 patients in accelerated-blast phase. The results of this study indicate a significant difference between qualitative BCR-ABL1 and the CML phase ( $p < 0.001$ ). Furthermore, there are statistically significant differences observed in the median platelet count as well as the mean neutrophil count in relation to the CML phase ( $p = 0.015$  and  $p = 0.002$ , respectively).

**Conclusion:** There was a significant difference between qualitative BCR-ABL1, platelet, and neutrophil levels in the phases of CML, suggesting that these parameters may be considered as initial examinations to estimate the disease phase.

**Keywords:** BCR-ABL1, Clinical Manifestations, Hematological Features, Chronic Myelocytic Leukemia



## RINGKASAN

### HUBUNGAN BCR-ABL1, GAMBARAN KLINIS, DAN LABORATORIUM HEMATOLOGIS DENGAN FASE DARI LEUKEMIA MIELOSITIK KRONIK DEWASA

Karya tulis ilmiah berupa Skripsi, 1 Desember 2023

Dania Putri Islamiah, dibimbing oleh Dr. dr. Phey Liana, Sp.PK(K). dan dr. Kemas Ya'kub Rahadiyanto, Sp.PK., M.Kes.

Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya

xv + 101 halaman, 12 tabel, 10 gambar, 8 lampiran

Leukemia Mielositik Kronik (LMK) merupakan subtype leukemia yang menyumbang 15% dari seluruh kasus leukemia dewasa. Progresi LMK terjadi dalam tiga fase, yakni kronis, akselerasi, dan blas. Gambaran klinis yang umum muncul pada fase kronis berupa anemia dan splenomegali. Selain itu, mungkin juga terdapat gejala seperti kelelahan, malaise, dan penurunan berat badan. Dalam kasus kecurigaan LMK, hitung darah lengkap merupakan pemeriksaan pertama sebagai pemeriksaan awal. Berikutnya, konfirmasi diagnostik dilakukan dengan identifikasi fusi onkogen *breakpoint cluster region Abelson* (BCR-ABL1). Meskipun memiliki peran penting dalam penegakkan diagnosis LMK, biaya pemeriksaan kualitatif dan kuantitatif BCR-ABL1 relatif mahal. Di Indonesia belum ditemukan publikasi mengenai data kuantitatif BCR-ABL1 terkait fase penyakit LMK. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis hubungan fase LMK dengan BCR-ABL1 kualitatif, BCR-ABL1 kuantitatif, gambaran klinis, dan laboratorium hematologis pada pasien LMK dewasa.

Penelitian ini adalah penelitian analitik observasional dengan desain studi *cross-sectional*. Sampel penelitian ini adalah data rekam medis rawat inap pasien LMK dewasa periode di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang periode Januari 2019-Juni 2023 yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak memiliki kriteria eksklusi. Pengambilan sampel dilakukan dengan metode *total sampling*. Data kemudian dianalisis menggunakan *Statistical Package for the Social Science* (SPSS) versi 22.

Dari 95 sampel penelitian terdapat 80 pasien LMK fase kronis dan 15 pasien fase akselerasi-blas. Hasil penelitian ini menunjukkan terdapat hubungan signifikan antara BCR-ABL1 kualitatif dan fase LMK ( $p < 0,001$ ). Kemudian, terdapat perbedaan bermakna antara median trombosit serta rata-rata neutrofil dan fase LMK ( $p = 0,015$  dan  $p = 0,002$ ).

Berdasarkan penelitian ini dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan bermakna antara BCR-ABL1 kualitatif, trombosit, serta neutrofil dan fase penyakit LMK.

**Kata Kunci:** BCR-ABL1, Gambaran Klinis, Gambaran Laboratorium Hematologis, Leukemia Mielositik Kronik



## SUMMARY

### THE RELATIONSHIP OF BCR-ABL1, CLINICAL MANIFESTATIONS, AND HEMATOLOGICAL FEATURES TO PHASE OF CHRONIC MYELOCYTIC LEUKEMIA IN ADULT

Scientific paper in the form of Thesis, December 1<sup>st</sup> 2023

Dania Putri Islamiah, supervised by Dr. dr. Phey Liana, Sp.PK(K). and dr. Kemas Ya'kub Rahadiyanto, Sp.PK., M.Kes.

Medical Science Department, Faculty of Medicine, Universitas Sriwijaya

xv + 101 pages, 12 tables, 10 pictures, 8 attachments

Chronic Myeloid Leukemia (CML) is a leukemia subtype that accounts for 15% of adult leukemia. CML progression occurs in chronic, accelerated, and blast phases. Common clinical manifestations include anemia, splenomegaly, and other symptoms such as fatigue, weight loss, etc. In cases suspected of CML, a complete blood count is the initial examination. Diagnostic confirmation then achieved through the identification of the breakpoint cluster region Abelson (BCR-ABL1). Despite its crucial role, qualitative and quantitative BCR-ABL1 examinations incur relatively high costs. In Indonesia, there is currently no publication available regarding the quantitative BCR-ABL1 data associated with the phases of CML. This study aims to analyze the relationship between the phases of CML and qualitative BCR-ABL1, quantitative BCR-ABL1, clinical presentations, and hematologic laboratory parameters in adult CML patients.

This study is an analytical observational study with a cross-sectional design. The sample was the inpatient medical records of adult CML patients at Dr. Mohammad Hoesin Hospital Palembang January 2019-June 2023 which met the inclusion criteria and were devoid of exclusion criteria. Sampling were conducted through *total sampling*. The data were analyzed using SPSS version 22

Among the 95 samples, there were 80 CML patients in chronic phase and 15 patients in accelerated-blast phase. The results of this study indicate a significant difference between qualitative BCR-ABL1 and the CML phase ( $p < 0.001$ ). Furthermore, there are statistically significant differences observed in the median platelet count as well as the mean neutrophil count in relation to the CML phase ( $p = 0.015$  and  $p = 0.002$ , respectively).

In conclusion, there was a significant difference between qualitative BCR-ABL1, platelet, and neutrophil levels in the phases of CML

**Keywords:** BCR-ABL1, Clinical Manifestations, Hematological Features, Chronic Myelocytic Leukemia

## KATA PENGANTAR

Puji dan syukur saya ucapkan kepada Tuhan Yang Maha Esa karena dengan rahmat dan karunia-Nya saya dapat menyelesaikan proses penyusunan skripsi dengan judul “**Hubungan BCR-ABL1, Gambaran Klinis, dan Laboratorium Hematologis dengan Fase dari Leukemia Mielositik Kronik Dewasa**” sebagai salah satu persyaratan untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran (S.Ked.). Selama proses penyusunan, terdapat beberapa kendala dan rintangan yang tidak bisa saya lewatkan tanpa dukungan dan bantuan berbagai pihak.

Penulis mengucapkan terima kasih sebesar-besarnya kepada:

1. Yang terhormat Dr. dr. Phey Liana, Sp.PK(K). dan dr. Kemas Ya'kub Rahadiyanto, Sp.PK., M.Kes. selaku dosen pembimbing yang telah meluangkan waktu, pikiran, dan tenaga untuk membimbing saya dalam menyusun penelitian ini.
2. Yang terhormat dr. Norman Djamaluddin, SpPD-KHOM. dan Dr. dr. Desi Oktariana, M.Biomed. selaku dosen penguji yang sudah berjasa memberikan masukan, arahan, serta kesempatan agar skripsi ini menjadi lebih baik lagi.
3. Keluarga tercinta yang selalu mengasihi, mendoakan, dan memberikan dukungan baik dari segi mental, rohani, maupun materi.
4. Sahabat-sahabat saya, Aqil, Belia, Zaza, Dellia, Natasha, Nabilah, dan Bezaleel yang selalu memberi dukungan dan menjadi tempat bercerita.
5. Seluruh pihak yang telah memberikan dukungan dan membantu dalam penyelesaian skripsi ini baik dari segi administrasi maupun lainnya.

Penulis menyadari bahwa masih terdapat banyak keterbatasan dan kekurangan peneliti ini yang membuat penelitian ini jauh dari sempurna. Penulis berharap penelitian ini dapat memberi manfaat kepada pihak yang membutuhkannya.

Palembang, 1 Desember 2023



Dania Putri Islamiah

## HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Dania Putri Islamiah  
NIM : 04011182025017  
Judul : Hubungan BCR-ABL1, Gambaran Klinis, dan Laboratorium Hematologis dengan Fase dari Leukemia Mielositik Kronik Dewasa

Memberikan izin kepada Pembimbing dan Universitas Sriwijaya untuk mempublikasikan hasil penelitian saya untuk kepentingan akademik apabila dalam waktu 1 (satu) tahun tidak mempublikasikan karya penelitian saya. Dalam kasus ini saya setuju untuk menempatkan Pembimbing sebagai penulis korespondensi (*corresponding author*).

Demikian, pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa ada paksaan dari siapapun.

Palembang, 1 Desember 2023



Dania Putri Islamiah

## DAFTAR ISI

	<b>Halaman</b>
HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
HALAMAN PERSETUJUAN.....	iii
HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS.....	iv
ABSTRAK .....	v
<i>ABSTRACT</i> .....	vi
RINGKASAN .....	vii
<i>SUMMARY</i> .....	viii
KATA PENGANTAR .....	ix
HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI.....	x
DAFTAR ISI.....	xi
DAFTAR TABEL.....	xiv
DAFTAR GAMBAR .....	xv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvi
DAFTAR SINGKATAN .....	xvii
BAB 1 PENDAHULUAN .....	1
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.3.1 Tujuan Umum.....	3
1.3.2 Tujuan Khusus .....	3
1.4 Hipotesis.....	4
1.5 Manfaat Penelitian.....	4
1.5.1 Manfaat Teoritis.....	4
1.5.2 Manfaat Praktis .....	4



BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA .....	5
2.1 Leukemia .....	5
2.2 Leukemia Mielositik Kronik .....	6
2.2.1 Definisi.....	6
2.2.2 Epidemiologi.....	6
2.2.3 Etiologi.....	7
2.2.4 Manifestasi Klinis .....	7
2.2.5 Fase .....	11
2.2.6 Patogenesis.....	14
2.2.7 Diagnosis .....	16
2.2.8 Diagnosis Banding.....	17
2.2.9 Tatalaksana .....	18
2.2.10 Pemantauan Respons Terapi.....	20
2.2.11 Prognosis.....	23
2.3 Hubungan BCR-ABL1 dengan Gambaran Klinis dan Hematologis.....	24
2.4 Hubungan BCR-ABL1 dengan Progresi Fase Penyakit.....	26
2.5 Kerangka Teori.....	30
2.6 Kerangka Konsep .....	31
 BAB 3 METODE PENELITIAN.....	 32
3.1 Jenis Penelitian .....	32
3.2 Waktu dan Tempat Penelitian .....	32
3.3 Populasi dan Sampel .....	32
3.3.1 Populasi.....	32
3.3.2 Sampel .....	32
3.3.3 Kriteria Inklusi dan Eksklusi .....	34
3.4 Variabel Penelitian .....	34
3.4.1 Variabel Bebas.....	34
3.4.2 Variabel Terikat .....	34
3.5 Definisi Operasional.....	35
3.6 Pengumpulan Data .....	39

3.7	Pengolahan dan Analisis Data .....	39
3.7.1	Pengolahan Data .....	39
3.7.2	Analisis Data .....	40
3.8	Alur Kerja Penelitian .....	42
BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN.....		43
4.1	Hasil Penelitian.....	43
4.1.1	Analisis Univariat .....	44
4.1.2	Analisis Bivariat .....	50
4.2	Pembahasan .....	55
4.2.1	Analisis Univariat .....	55
4.2.2	Analisis Bivariat .....	63
4.3	Keterbatasan Penelitian .....	68
BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN .....		69
5.1	Kesimpulan.....	69
5.2	Saran.....	69
DAFTAR PUSTAKA .....		70
LAMPIRAN.....		79
RIWAYAT HIDUP.....		101

## DAFTAR TABEL

	<b>Halaman</b>
2.1 Kriteria Klinis dan Hematologis untuk Definisi Fase Kronis, Akselerasi, dan Blas menurut IBMTR, MDACC, ELN, dan WHO.....	12
2.2 Pemeriksaan diagnostik dasar direkomendasikan oleh pedoman ELN 2020, <i>European Society for Medical Oncology</i> (ESMO) 2017, dan NCCN 2021 ..	16
2.3 Opsi terapi medis pada LMK .....	19
2.4 Rekomendasi pemeriksaan untuk penilaian respons dan pemantauan terapi.....	21
2.5 Definisi penilaian respons molekuler LMK menurut ESMO dan ELN .....	22
3.1 Definisi Operasional.....	35
4.1 Distribusi Karakteristik Pasien LMK Dewasa di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang saat Diagnosis .....	44
4.2 Distribusi Gambaran Klinis Pasien LMK .....	46
4.3 Distribusi Hasil Pemeriksaan BCR-ABL1 Pasien LMK .....	47
4.4 Distribusi Gambaran Laboratorium Hematologis Pasien LMK.....	49
4.5 Hubungan Karakteristik Pasien LMK dengan Fase Penyakit .....	54
4.6 Hubungan Gambaran Laboratorium Hematologis dengan Fase Penyakit Pasien LMK Dewasa di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang saat Diagnosis .....	55

## DAFTAR GAMBAR

	<b>Halaman</b>
2.1 Translokasi kompleks yang terlibat dalam LMK.....	10
2.2 Translokasi spesifik pada LMK .....	14
2.3 (A) Kelainan sitogenetik kromosom Philadelphia (Ph) (B) <i>Breakpoint</i> pada lengan panjang kromosom 9 (lokus ABL) dan kromosom 22 (daerah BCR) menghasilkan tiga pesan onkoprotein BCR-ABL yang berbeda .....	15
2.4 Pilihan pengobatan untuk pasien LMK fase kronis .....	18
2.5 Fase Klinis LMK (A) Hematopoiesis normal (B) LMK Fase Kronis (C) LMK Fase Blas .....	25
2.6 Persinyalan penting dalam pengaturan proses <i>autophagy</i> dan apoptosis pada LMK.....	27
2.7 Mekanisme dan efek ketidakstabilan kromosom pada LMK.....	28
2.8 Kerangka Teori.....	30
2.9 Kerangka Konsep .....	31
3.1 Alur Kerja Penelitian.....	42



## DAFTAR LAMPIRAN

	<b>Halaman</b>
1. Lembar Konsultasi .....	79
2. Lembar Sertifikat Etik.....	81
3. Surat Izin Penelitian FK Unsri .....	82
4. Surat Izin Penelitian RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang .....	83
5. Surat Keterangan Selesai Penelitian.....	84
6. Rekapitulasi Data Penelitian .....	85
7. Hasil Analisis SPSS .....	92
8. Hasil Pemeriksaan Plagiarisme .....	100

## DAFTAR SINGKATAN

ABL1	: <i>Abelson</i>
ACA	: <i>Additional chromosomal abnormalities</i>
ACA/Ph+	: <i>Additional chromosome abnormalities in Philadelphia-positive cells</i>
BCR	: <i>Breakpoint cluster region</i>
CBA	: <i>Chromosome banding analysis</i>
CE	: <i>Clonal evolution</i>
CHR	: <i>Complete hematologic response</i>
CyR	: <i>Cytogenetic response</i>
DSB	: <i>Double-stranded DNA breaks</i>
ELN	: <i>European leukemianet</i>
ESMO	: <i>European Society for Medical Oncology</i>
FISH	: <i>Fluorescence in situ hybridization</i>
HSA	: <i>Hematopoietic stem cell</i>
IBMTR	: <i>International Blood and Marrow Transplant Registry</i>
IS	: <i>International scale</i>
LAP	: <i>Leukocyte alkaline phosphatase</i>
LMK	: <i>Leukemia Mielositik Kronik</i>
LSC	: <i>Leukemic stem cell</i>
MDACC	: <i>MD Anderson Cancer Center</i>
MMR	: <i>Major molecular response</i>
MR	: <i>Molecular response</i>
NCCN	: <i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NHEJ	: <i>Nonhomologous end joining</i>
Ph	: <i>Philadelphia</i>
ROS	: <i>Reactive oxygen species</i>
RT-PCR	: <i>Reverse transcription, polymerase chain reaction</i>
TKI	: <i>Tirosin-kinase inhibitor</i>

# **BAB 1**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Leukemia merupakan kelompok penyakit keganasan hematologi dengan produksi leukosit berlebih dari sumsum tulang dan jaringan limfatik.<sup>1</sup> Di Indonesia, pada tahun 2020 terdapat 14.979 kasus baru leukemia dengan angka kematian mencapai 11.530 jiwa, menempati urutan ke-6 sebagai kanker penyebab kematian tertinggi.<sup>2</sup> Penyakit ini diklasifikasikan menjadi akut atau kronis berdasarkan kecepatan proliferasinya dan sebagai mielositik atau limfositik berdasarkan asal selnya.<sup>1</sup> Leukemia Mielositik Kronik (LMK) merupakan subtipe leukemia yang merupakan keganasan mieloproliferatif dari sel punca hematopoietik.<sup>3,4</sup> Penyakit ini menyumbang 15% dari seluruh kasus leukemia dewasa dengan tingkat insidensi mencapai 1-2 kasus dari 100.000 orang di dunia per tahun.<sup>5</sup> Dalam 30 tahun terakhir, angka kejadian LMK terus meningkat secara global sebesar 54,1% dari  $42,7 \times 10^3$  orang pada tahun 1990 menjadi  $65,8 \times 10^3$  orang pada tahun 2019.<sup>3</sup> Insiden LMK cenderung meningkat seiring bertambahnya usia dan jarang terjadi pada anak dan dewasa muda<sup>6,7</sup>. Dibanding dewasa, LMK hanya menyumbang sekitar 2–3% dari semua leukemia anak berusia di bawah 15 tahun dan sekitar 9% dari semua leukemia pada anak berusia antara 15 dan 19 tahun.<sup>7</sup>

Progresi penyakit pada LMK terjadi dalam tiga fase, yakni kronis, akselerasi, dan blas. Lebih dari 95% pasien didiagnosis dalam fase kronis yang ditandai dengan ekspansi klonal sel myeloid dewasa.<sup>5,8</sup> Pada umumnya, pasien LMK fase kronis memiliki gejala yang ringan atau asimtomatik.<sup>9</sup> Manifestasi klinis yang paling sering muncul pada fase kronis berupa anemia dan splenomegali. Selain itu, mungkin juga terdapat gejala lain seperti kelelahan, malaise, dan penurunan berat badan (apabila beban leukemia tinggi).<sup>9</sup> Pasien LMK fase kronis yang tidak diobati pada akhirnya akan berkembang menjadi fase akselerasi atau fase blas rata-rata dalam 3 hingga 5 tahun diiringi dengan rangkaian manifestasi klinis (meliputi demam, nyeri tulang, splenomegali), perubahan sitogenetik, dan jumlah blas.<sup>10</sup>

Dalam kasus kecurigaan LMK, hitung darah lengkap merupakan pemeriksaan pertama yang diminta untuk melihat peningkatan jumlah leukosit, seperti neutrofil, basofil, dan/atau eosinofil. Hasil perhitungan darah tepi juga umumnya menunjukkan pergeseran hematopoiesis ke kiri dengan peningkatan neutrofil, mielosit, metamielosit, promielosit, dan blas. Selain hasil tersebut, trombositosis juga sering terjadi. Konfirmasi diagnostik dilakukan dengan mempertimbangkan temuan kelainan genetik.<sup>11</sup> Identifikasi kelainan genetik spesifik pada LMK berupa temuan fusi onkogen BCR-ABL1 pada kromosom Philadelphia (Ph). Penyatuan gen tirosin kinase *abelson* (ABL1) pada kromosom 9 dan gen *breakpoint cluster region* (BCR) pada kromosom 22 menghasilkan fusi onkogen BCR-ABL1 pada kromosom Ph yang merupakan hasil translokasi antara kromosom 9 dan 22.<sup>4,12</sup>

Identifikasi kelainan fusi BCR-ABL1 dan kromosom Philadelphia sangat penting dalam penegakan diagnosis definitif LMK dan pemantauan residual penyakit. Pemeriksaan sitogenetik adalah standar emas untuk mendeteksi kelainan genetik tersebut. Selain itu, juga terdapat alternatif pemeriksaan lain yaitu *fluorescence in situ hybridization* (FISH) dan *reverse transcription, polymerase chain reaction* (RT-PCR).<sup>13,14</sup> Pemeriksaan RT-PCR digunakan secara kualitatif untuk deteksi keberadaan transkrip BCR-ABL1 dan secara kuantitatif untuk mengukur transkrip BCR-ABL1 sebagai indikator residual penyakit.<sup>5,11</sup>

Penelitian yang dilakukan oleh Bonecker et al. menunjukkan bahwa rasio BCR-ABL1 dengan *glucuronidase beta* (GUSB) sebagai gen kontrol (BCR-ABL1/GUSB) sebesar <28,38% saat diagnosis memiliki kemungkinan lebih kecil untuk mencapai *major molecular response* (MMR) dalam 12 bulan ( $p < 0,05$ ).<sup>15</sup> Hal ini menunjukkan terdapat hubungan antara kadar BCR-ABL1 saat diagnosis sebagai indikator prognosis pasien LMK.

Menurut konsensus *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) dan *European LeukemiaNet* (ELN) 2020, idealnya pemantauan kadar BCR-ABL1 menggunakan RT-PCR dilakukan setiap 3 bulan sebagai indikator residual terapi. Namun, akibat keterbatasan sumber daya maka hal ini tidak selalu memungkinkan.<sup>12</sup> Meskipun memiliki peran penting dalam penegakkan diagnosis



dan pemantauan terapi LMK, biaya pemeriksaan kualitatif dan kuantitatif BCR-ABL1 relatif mahal. Apabila didapatkan hubungan fase LMK dengan BCR-ABL1, gambaran klinis, dan laboratorium hematologis, maka hasil pemeriksaan tersebut dapat memberikan perkiraan fase LMK saat diagnosis.

Penelitian mengenai BCR-ABL1 di Indonesia telah dilakukan oleh Rajabto et al. Penelitian tersebut menggunakan data kualitatif BCR-ABL1 untuk mengetahui hubungan antara Ph(+)/BCR-ABL1(+) dibanding bentuk kelainan Ph/BCR-ABL1 lainnya terhadap gambaran klinis dan laboratorium hematologis pasien LMK.<sup>16</sup> Di Indonesia, belum ditemukan publikasi mengenai data kuantitatif BCR-ABL1 terkait fase penyakit pada pasien LMK dewasa. Maka dari itu, penelitian ini bertujuan untuk menganalisis hubungan fase LMK dengan BCR-ABL1 kualitatif, BCR-ABL1 kuantitatif, gambaran klinis, dan laboratorium hematologis pada pasien LMK dewasa.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Bagaimana hubungan fase LMK dengan BCR-ABL1 kualitatif, BCR-ABL1 kuantitatif, gambaran klinis, dan laboratorium hematologis pada pasien LMK dewasa di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Menganalisis hubungan fase LMK dengan BCR-ABL1 kualitatif, BCR-ABL1 kuantitatif, gambaran klinis, dan laboratorium hematologis pada pasien LMK dewasa di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Mendeskripsikan usia dan jenis kelamin pada pasien LMK dewasa di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.
2. Menganalisis hubungan fase LMK dengan usia, jenis kelamin, gambaran klinis, pemeriksaan BCR-ABL1, dan gambaran laboratorium hematologis pada pasien LMK dewasa di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

## **1.4 Hipotesis**

Terdapat hubungan fase LMK dengan BCR-ABL1, gambaran klinis, dan laboratorium hematologis pada pasien LMK dewasa.

## **1.5 Manfaat Penelitian**

### **1.5.1 Manfaat Teoritis**

1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menyediakan informasi ilmiah mengenai hubungan fase LMK dengan BCR-ABL1, gambaran klinis, dan laboratorium hematologis pada pasien LMK dewasa.
2. Hasil penelitian ini diharapkan dapat dimanfaatkan sebagai data awal penelitian lanjutan mengenai hubungan fase LMK dengan BCR-ABL1, gambaran klinis, dan laboratorium hematologis pada pasien LMK dewasa.

### **1.5.2 Manfaat Praktis**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat membantu memperkirakan fase LMK saat diagnosis berdasarkan BCR-ABL1, gambaran klinis, dan gambaran hematologis terutama di fasilitas kesehatan terbatas.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Chennamadhavuni A, Lyengar V, Mukkamalla SKR, Shimanovsky A. Leukemia. StatPearls Publishing; 2023. 410–418 p.
2. World Health Organization (WHO). Indonesia Cancer Fact Sheet 2020 [Internet]. 2020 [cited 2023 Jun 14]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/360-indonesia-factsheets.pdf>
3. Hu Y, Li Q, Hou M, Peng J, Yang X, Xu S. Magnitude and Temporal Trend of the Chronic Myeloid Leukemia: On the Basis of the Global Burden of Disease Study 2019. *JCO Glob Oncol*. 2021 Dec 30;(7):1429–41.
4. Miranda-Filho A, Piñeros M, Ferlay J, Soerjomataram I, Monnereau A, Bray F. Epidemiological patterns of leukaemia in 184 countries: a population-based study. *Lancet Haematol*. 2018 Jan 1;5(1):14–24.
5. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2020 update on diagnosis, therapy and monitoring. *Am J Hematol* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2023 Jun 14];95(6):691–709. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ajh.25792>
6. Lin Q, Mao L, Shao L, Zhu L, Han Q, Zhu H, et al. Global, Regional, and National Burden of Chronic Myeloid Leukemia, 1990–2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Front Oncol*. 2020 Dec 15;10.
7. Ford M, Mauro M, Aftandilian C, Sakamoto KM, Hijiya N. Management of Chronic Myeloid Leukemia in Children and Young Adults. *Curr Hematol Malig Rep*. 2022 Oct 3;17(5):121–6.
8. Bonifacio M, Stagno F, Scaffidi L, Krampera M, Di Raimondo F. Management of Chronic Myeloid Leukemia in Advanced Phase. *Front Oncol*. 2019 Oct 25;9.

9. Eden RE, Coviello JM. Chronic Myelogenous Leukemia [Internet]. StatPearls. StatPearls Publishing; 2023 [cited 2023 Jun 12]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531459/>
10. Deininger MW, Shah NP, Altman JK, Berman E, Bhatia R, Bhatnagar B, et al. Chronic Myeloid Leukemia, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020 Oct;18(10):1385–415.
11. Boquimpani CM, Abdo ANR, Martins DP, Lima LB de A, Torriani MS, Bendit I. Inclusion of molecular monitoring (BCR-ABL1) in the treatment of chronic myeloid leukemia in the Brazilian Public Health System (SUS): an urgent need for treatment management. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2021 Jan;43(1):50–7.
12. Hehlmann R. Chronic Myeloid Leukemia. Cham: Springer International Publishing; 2021.
13. Cumbo C, Anelli L, Specchia G, Albano F. Monitoring of Minimal Residual Disease (MRD) in Chronic Myeloid Leukemia: Recent Advances. *Cancer Manag Res*. 2020 May 6;12:3175–89.
14. Bennour A, Saad A, Sennana H. Chronic myeloid leukemia: Relevance of cytogenetic and molecular assays. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016 Jan;97:263–74.
15. Bonecker S, Magnago M, Kaeda J, Solza C, Zalcborg Renault I. Is the BCR-ABL/GUSB transcript level at diagnosis an early predictive marker for chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib? *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2015 Mar;37(2):142–3.
16. Rajabto W, Harryanto A, Tadjoeidin H, Harimurti K. Hubungan Gambaran Klinis dan Laboratorium Hematologis antara Leukemia Granulositik Kronik Ph (+)/BCR-ABL (+) dengan Bentuk Kelainan Ph/BCR-ABL Lainnya. *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia (JPDI)*. 2018 Mar 30;5(1):11.
17. Du M, Chen W, Liu K, Wang L, Hu Y, Mao Y, et al. The Global Burden of Leukemia and Its Attributable Factors in 204 Countries and Territories:

- Findings from the Global Burden of Disease 2019 Study and Projections to 2030. *J Oncol*. 2022 Apr 25;2022:1–14.
18. Huang J, Chan SC, Ngai CH, Lok V, Zhang L, Lucero-Prisno DE, et al. Disease Burden, Risk Factors, and Trends of Leukaemia: A Global Analysis. *Front Oncol*. 2022 Jul 22;12.
  19. Dong Y, Shi O, Zeng Q, Lu X, Wang W, Li Y, et al. Leukemia incidence trends at the global, regional, and national level between 1990 and 2017. *Exp Hematol Oncol*. 2020 Dec 19;9(1):14.
  20. Chennamadhavuni A, Lyengar V, Mukkamalla SKR, Shimanovsky A. Leukemia. 2023. 410–418 p.
  21. Whiteley AE, Price TT, Cantelli G, Sipkins DA. Leukaemia: a model metastatic disease. *Nat Rev Cancer*. 2021 Jul 5;21(7):461–75.
  22. Ning L, Hu C, Lu P, Que Y, Zhu X, Li D. Trends in disease burden of chronic myeloid leukemia at the global, regional, and national levels: a population-based epidemiologic study. *Exp Hematol Oncol* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2023 Jun 14];9(1):1–14. Available from: <https://ehoonline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40164-020-00185-z>
  23. Ciesla B. *Hematology in Practice*. 3rd ed. Philadelphia: F.A. Davis Company; 2018.
  24. Abdulla MAJ, Chandra P, Akiki S El, Aldapt MB, Sardar S, Chapra A, et al. Clinicopathological Variables and Outcome in Chronic Myeloid Leukemia Associated With BCR-ABL1 Transcript Type and Body Weight: An Outcome of European LeukemiaNet Project. *Cancer Control*. 2021 Jan 18;28:107327482110384.
  25. Liesveld JL, Lichtman MA. Chronic Myelogenous Leukemia and Related Disorders. In: Kaushansky K, Lichtman MA, Prchal JT, Levi MM, Press OW, Burns LJ, et al., editors. *Williams Hematology*. 9th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2016.
  26. Hochhaus A, Saussele S, Rosti G, Mahon FX, Janssen JJWM, Hjorth-Hansen H, et al. Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice

- Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2017 Jul;28:41–51.
27. Kantarjian H, Cortes J. Chronic Myeloid Leukemia. In: Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Fauci AS, Longo DL, Loscalzo J, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 21st ed. New York: McGraw-Hill Education; 2021.
  28. Moschovi M, Kelaidi C. Chronic Myeloid Leukemia in Children and Adolescents: The Achilles Heel of Oncogenesis and Tyrosine Kinase Inhibitors. *Int J Mol Sci*. 2021 Jul 21;22(15):7806.
  29. Anwer A, Khaleel K, Fadhel A, Al-Rubaii B. Chronic Myeloid Leukemia: A retrospective study of clinical and pathological features. *Bionatura*. 2022 Sep 15;7:1–3.
  30. Curik N, Polivkova V, Burda P, Koblihova J, Laznicka A, Kalina T, et al. Somatic Mutations in Oncogenes Are in Chronic Myeloid Leukemia Acquired De Novo via Deregulated Base-Excision Repair and Alternative Non-Homologous End Joining. *Front Oncol*. 2021;11:744373.
  31. Rinaldi I, Winston K. Chronic Myeloid Leukemia, from Pathophysiology to Treatment-Free Remission: A Narrative Literature Review. *J Blood Med*. 2023 Apr;14:261–77.
  32. Gray AL, Wappler-Guzzetta EA, Wang J, Le Cao H, Liu Y. Case report of a patient with chronic myeloid leukemia, BCR::ABL1 positive presented with isolated thrombocytosis and an uncommon JAK2 alteration detected in peripheral blood. *J Hematop*. 2022 Jun 10;15(2):95–9.
  33. Haznedaroğlu İC, Kuzu I, İlhan O. WHO 2016 Definition of Chronic Myeloid Leukemia and Tyrosine Kinase Inhibitors. *Turkish Journal of Hematology*. 2019 Oct 15;37(2).
  34. Morin PJ, Trent JM, Collins FS, Vogelstein B. Cancer Genetics. In: Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Fauci AS, Longo DL, Loscalzo J, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 21st ed. McGraw-Hill Education; 2021.

35. Ferial J, Depasse F, Geneviève F. How I investigate basophilia in daily practice. *Int J Lab Hematol*. 2020 Jun 16;42(3):237–45.
36. Russo D, Garcia-Gutierrez JV, Soverini S, Baccarani M. Chronic Myeloid Leukemia Prognosis and Therapy: Criticisms and Perspectives. *J Clin Med*. 2020 Jun 2;9(6).
37. Iurlo A, Cattaneo D, Bucelli C, Breccia M. Dose Optimization of Tyrosine Kinase Inhibitors in Chronic Myeloid Leukemia: A New Therapeutic Challenge. *J Clin Med*. 2021 Feb 1;10(3):515.
38. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, Schiffer C, Apperley JF, Cervantes F, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2020 Apr 3;34(4):966–84.
39. Heim D, Ebnöther M, Favre G. Chronische Myeloische Leukämie – Update 2020. *Therapeutische Umschau*. 2019 Dec;76(9):503–9.
40. White HE, Salmon M, Albano F, Andersen CSA, Balabanov S, Balatzenko G, et al. Standardization of molecular monitoring of CML: results and recommendations from the European treatment and outcome study. *Leukemia*. 2022 Jul 25;36(7):1834–42.
41. Vigneri P, Stagno F, Stella S, Cupri A, Forte S, Massimino M, et al. High BCR–ABL/GUSIS Levels at Diagnosis of Chronic Phase CML Are Associated with Unfavorable Responses to Standard-Dose Imatinib. *Clinical Cancer Research*. 2017 Dec 1;23(23):7189–98.
42. Bonecker S, Magnago M, Kaeda J, Solza C, Zalcborg Renault I. Is the BCR–ABL/GUSB transcript level at diagnosis an early predictive marker for chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib? *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2015 Mar;37(2):142–3.
43. Vuelta E, García-Tuñón I, Hernández-Carabias P, Méndez L, Sánchez-Martín M. Future Approaches for Treating Chronic Myeloid Leukemia: CRISPR Therapy. *Biology (Basel)*. 2021 Feb 4;10(2):118.
44. Liu Z, Fan H, Li Y, Liu C. Analysis of clinical characteristics and efficacy of chronic myeloid leukemia onset with extreme thrombocytosis in the era of tyrosine kinase inhibitors. *Onco Targets Ther*. 2017;10:3515–20.



45. Jacobs ZG, Kaimila B, Wasswa PM, Bui T. A case of massive splenomegaly due to chronic myeloproliferative neoplasm. *Malawi Med J*. 2018 Mar;30(1):46–8.
46. Hamamyh T, Yassin MA. Autoimmune Hemolytic Anemia After Relapse of Chronic Myeloid Leukemia: A Case Report. *Clin Med Insights Blood Disord*. 2019 Jan 23;12.
47. Zheng XQ, Wu Y hao, Huang J feng, Wu AM. Neurophysiological mechanisms of cancer-induced bone pain. *J Adv Res*. 2022 Jan;35:117–27.
48. Flis S, Chojnacki T. Chronic myelogenous leukemia, a still unsolved problem: pitfalls and new therapeutic possibilities. *Drug Des Devel Ther*. 2019 Mar;13:825–43.
49. Senapati J, Sasaki K. Chromosomal Instability in Chronic Myeloid Leukemia: Mechanistic Insights and Effects. *Cancers (Basel)*. 2022 May 21;14(10):2533.
50. Bavaro L, Martelli M, Cavo M, Soverini S. Mechanisms of Disease Progression and Resistance to Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy in Chronic Myeloid Leukemia: An Update. *Int J Mol Sci*. 2019 Dec 5;20(24):6141.
51. Sastroasmoro S, Ismael S. *Dasar-dasar metodologi penelitian klinis*. 5th ed. Jakarta: Sagung Seto; 2016.
52. Dyussenbayev A. Age Periods Of Human Life. *Adv Soc Sci Res J*. 2017 Mar 25;4(6).
53. Wiyono MR, Bintoro SUY, Hernaningsi Y. Characteristic of Chronic Myelogenous Leukemia Patients at the Polyclinic of Oncology, DR. Soetomo General Academic Hospital, Surabaya, Indonesia in 2017. *Majalah Biomorfologi*. 2020 Jun 12;30(1):27.
54. Sumantri AF, Oehadian A, Wijaya I, Vidyaniati P, Rahmaniati R. Therapeutic Responses of Imatinib and Nilotinib among CML Patients in Hasan Sadikin Hospital Bandung. *Indonesian Journal of Cancer (IJoC)*. 2019 Jan 1;12(3):88.

55. Laconi E, Marongiu F, DeGregori J. Cancer as a disease of old age: changing mutational and microenvironmental landscapes. *Br J Cancer*. 2020 Mar 31;122(7):943–52.
56. Rozhok A, DeGregori J. A generalized theory of age-dependent carcinogenesis. *Elife*. 2019 Apr 29;8.
57. Nasser A, Hussein A, Chamba C, Yonazi M, Mushi R, Schuh A, et al. Molecular response to imatinib in patients with chronic myeloid leukemia in Tanzania. *Blood Adv*. 2021 Mar 9;5(5):1403–11.
58. Radivoyevitch T, Jankovic GM, Tiu R V, Sauntharajah Y, Jackson RC, Hlatky LR, et al. Sex differences in the incidence of chronic myeloid leukemia. *Radiat Environ Biophys*. 2014 Mar;53(1):55–63.
59. Bühner ED, Amrein MA, Forster S, Isringhausen S, Schürch CM, Bhate SS, et al. Splenic red pulp macrophages provide a niche for CML stem cells and induce therapy resistance. *Leukemia*. 2022 Nov 26;36(11):2634–46.
60. Rajabto W, Angkasa Y. Asymptomatic chronic-phase chronic myeloid leukemia BCR-ABL. (+) without splenomegaly: A case report. *Niger J Clin Pract*. 2022;25(3):373.
61. Kumar S, Gupta V, Bharti A, Meena L, Gupta V, Shukla J. A study to determine the clinical, hematological, cytogenetic, and molecular profile in CML patient in and around Eastern UP, India. *J Family Med Prim Care*. 2019;8(7):2450.
62. Yang S, Chu S, Gao Y, Ai Q, Liu Y, Li X, et al. A Narrative Review of Cancer-Related Fatigue (CRF) and Its Possible Pathogenesis. *Cells*. 2019 Jul 18;8(7):738.
63. Bhatti FA, Ahmed S, Ali N. Clinical and Hematological Features of 335 Patients of Chronic Myelogenous Leukemia Diagnosed at Single Centre in Northern Pakistan. *Clinical medicine Blood disorders*. 2012 Jan 26;5.
64. Malhotra P, Varma N, Varma S. A short report on chronic myeloid leukemia from Post Graduate Institute of Medical Education and Research, Chandigarh. *Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology*. 2013 Jul 19;34(03):186–8.

65. Foggo V, Cavenagh J. Malignant causes of fever of unknown origin. *Clinical Medicine*. 2015 Jun 1;15(3):292–4.
66. Leukaemia & Blood Foundation. *Chronic Myeloid Leukemia (CML): a Guide for Patients, Families, and Whanau*. Wellington: Leukaemia & Blood Foundation New Zealand; 2015.
67. Korubo KI, Omunakwe HE, Nwauche CA. Chronic Myeloid Leukemia: Clinical and Laboratory Features At Presentation To a Referral Hospital In Southern Nigeria. *Blood*. 2013 Nov 15;122(21):5174.
68. Deb P, Chakrabarti P, Chakrabarty S, Aich R, Nath U, Ray SS, et al. Incidence of BCR-ABL transcript variants in patients with chronic myeloid leukemia: Their correlation with presenting features, risk scores and response to treatment with imatinib mesylate. *Indian J Med Paediatr Oncol*. 2014 Jan;35(1):26–30.
69. Reckel S, Hamelin R, Georgeon S, Armand F, Jolliet Q, Chiappe D, et al. Differential signaling networks of Bcr–Abl p210 and p190 kinases in leukemia cells defined by functional proteomics. *Leukemia*. 2017 Jul 23;31(7):1502–12.
70. MedGen. Chronic myelogenous leukemia, BCR-ABL1 positive. GTR: Genetic Testing Registry. 2016.
71. Asif M, Hussain A, Wali A, Ahmed N, Ali I, Iqbal Z, et al. Molecular, Cytogenetic, and Hematological Analysis of Chronic Myeloid Leukemia Patients and Discovery of Two Novel Translocations. *Anal Cell Pathol (Amst)*. 2021;2021.
72. Mondal H, Lotfollahzadeh S. *Hematocrit*. StatPearls Publishing; 2023.
73. Ngono APB, Tipane PA, Njonnou SRS, Timnou AT, Sango AJF, Ndom P, et al. Hematobiological Profile of Patients with Chronic Myeloid Leukemia at the Diagnosis in Yaounde: A Cross-Sectional Study. *Open Journal of Blood Diseases*. 2020;10(04):110–23.
74. Alqahtani FH, Alqahtany FS. Evaluation and characterisation of Chronic myeloid leukemia and various treatments in Saudi Arabia: A retrospective study. *J Infect Public Health*. 2020 Feb;13(2):295–8.

75. Reksodiputro AH, Tadjoeidin H, Rinaldi I. Preliminary report: clinical characteristic, hematologic response and gene mutation of patients with chronic phase chronic myeloid leukemia (CML) to imatinib at Cipto Mangunkusumo National Hospital (RSUPN CM). *Indonesian Journal of Cancer*. 2011;5(4).
76. Hayran M, Koca E, Haznedaroglu IC, Unsal I, Durgun B, Guvenc F, et al. Predicting chronic leukaemias from assessment of complete peripheral blood counts. *Journal of International Medical Research*. 2006;34(6):640–7.
77. Abdalhabib EK, Jackson DE, Alzahrani B, Elfaki EM, Hamza A, Alanazi F, et al. Combined GSTT1 Null, GSTM1 Null and XPD Lys/Lys Genetic Polymorphisms and Their Association with Increased Risk of Chronic Myeloid Leukemia. *Pharmgenomics Pers Med*. 2021 Dec;Volume 14:1661–7.
78. Sessions J. Chronic myeloid leukemia in 2007. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2007;13(8):4–9.
79. Bollmann PW, Giglio A del. Chronic myeloid leukemia: past, present, future. *Einstein (Sao Paulo)*. 2011;9:236–43.
80. Zaker E, Nouri N, Sorkhizadeh S, Ghasemirad H, Hajjafari AH, Zare F. The importance of personalized medicine in chronic myeloid leukemia management: a narrative review. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*. 2023 Apr 6;24(1):31.
81. Mulyani N, Kurnianda J, Hardianti MS. Comparison of Prognostic Scores in Chronic Myeloid Leukemia (Cml) Patients with Bcr-Abl Mutation Types B3a2 and B2a2 in Dr. Sardjito General Hospital. *Acta Interna: The Journal of Internal Medicine*. 2020;10(1):22–8.
82. Ayatollahi H, Keramati MR, Shirdel A, Kooshyar MM, Raiszadeh M, Shakeri S, et al. BCR-ABL fusion genes and laboratory findings in patients with chronic myeloid leukemia in northeast Iran. *Caspian J Intern Med*. 2018;9(1):65–70.
83. Valent P, Horny HP, Arock M. The underestimated role of basophils in Ph+ chronic myeloid leukaemia. *Eur J Clin Invest*. 2018 Oct;48(10):e13000.