

## DAFTAR ISI

|  |        |
|--|--------|
| HALAMAN JUDUL  |        |
| HALAMAN PENGESAHAN   |        |
| PERNYATAAN   |        |
| PRAKATA  |        |
| DAFTAR ISI   | ii-iii |
| DAFTAR GAMBAR  | iv     |
| DAFTAR TABEL   | v      |
| DAFTAR LAMPIRAN  | vi     |
| DAFTAR SINGKATAN   | vii    |
| INTISARI   | 1      |
| <i>ABSTRACT</i>  | 2      |
| <b>BAB I. PENDAHULUAN</b>  |        |
| I.1. Latar Belakang  | 3      |
| I.2. Perumusan Masalah   | 6      |
| I.3. Tujuan Penelitian   | 6      |
| I.4. Manfaat Penelitian  | 6      |
| I.5. Keaslian Penelitian   | 7      |
| <b>BAB II. TINJAUAN PUSTAKA</b>                                    |        |
| II.1. Tinjauan Pustaka   | 8      |
| II.1.1. Epidemiologi CML   | 8      |
| II.1.2. Struktur BCR-ABL dan Peranannya dalam Patogenesis CML      | 8      |
| II.1.3. Aktivasi Jalur Transduksi Sinyal Intraselular oleh BCR-ABL | 13     |
| II.1.4. Fase-fase dan Manifestasi Klinis CML                       | 16     |
| II.1.5. Jalur Molekuler Perkembangan CML                           | 17     |
| II.1.6. Peranan gen Hes-1 dan CEBPA dalam Perkembangan CML         | 21     |
| II.1.7. Terapi CML   | 25     |
| II.2. Landasan Teori   | 29     |
| II.3. Kerangka Konsep  | 30     |
| II.4. Hipotesis  | 31     |
| <b>BAB III. METODE PENELITIAN</b>                                  | 32     |
| III.1. Jenis dan Rancangan Penelitian                              | 32     |
| III.2. Sampel Penelitian   | 34     |
| III.3. Variabel Penelitian   | 35     |
| III.4. Definisi Operasional Variabel                               | 35     |
| III.5. Bahan dan Alat Penelitian                                   | 36     |
| III.6. Prosedur Penelitian   | 39     |
| III.7. Analisis Hasil  | 40     |
| III.8. Keterbatasan dan Kesulitan Penelitian                       |        |
| <b>BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN</b>                                | 42     |
| IV.1. Hasil Penelitian   | 45     |
| IV.2. Pembahasan   |        |



UNIVERSITAS  
GADJAH MADA

**PERBEDAAN EKSPRESI GEN HES-1 DAN CEBPA PADA PASIEN CHRONIC MYELOID LEUKEMIA  
(CML) FASE KRONIK DAN  
FASE LANJUT (AKSELERASI DAN BLAST CRISIS)**

SELVI RAHMAWATI, Dewi Kartikawati Paramita, S.Si., M.Si., Ph.D.; dr. Susanna Hilda Hutajulu, Sp. PD. K.HOM., P

Universitas Gadjah Mada, 2016 | Diunduh dari <http://etd.repository.ugm.ac.id/>

|                             |    |
|-----------------------------|----|
| <b>BAB V. PENUTUP</b>       | 55 |
| V.1. Kesimpulan             | 55 |
| V.2. Saran                  | 56 |
| V.3. Ringkasan              | 56 |
| V.3.1. Pendahuluan          | 58 |
| V.3.2. Metode               | 59 |
| V.3.3. Hasil dan Pembahasan | 63 |
| V.3.4. Kesimpulan           | 64 |
| <b>DAFTAR PUSTAKA</b>       | 69 |
| <b>LAMPIRAN</b>             |    |

## DAFTAR GAMBAR

|            |   |    |
|------------|---|----|
| Gambar 1.  | Kromosom Philadelphia hasil translokasi resiprokal gen BCR dan ABL                        | 9  |
| Gambar 2.  | Struktur protein BCR beserta pembagian domainnya  | 11 |
| Gambar 3.  | Struktur protein ABL beserta pembagian domainnya  | 12 |
| Gambar 4.  | Domain Src, ABL 1b, dan struktur BCR-ABL  | 13 |
| Gambar 5.  | Aktivasi serangkaian jalur transduksi sinyal intraselular oleh P210 <sup>BCR-ABL</sup>    | 15 |
| Gambar 6.  | Struktur C/EBP- $\alpha$ dan pembagian domainnya  | 24 |
| Gambar 7.  | Mekanisme imatinib dalam menghambat aktivitas tirosin kinase BCR-ABL                      | 27 |
| Gambar 8.  | Kerangka teori  | 30 |
| Gambar 9.  | Kerangka konsep   | 30 |
| Gambar 10. | Alur penelitian   | 39 |
| Gambar 11. | Sebaran data ekspresi Hes-1 dan CEBPA pada CML  | 44 |
| Gambar 12. | Kemungkinan jalur molekuler ( <i>possible mechanism</i> ) proses diferensiasi sel myeloid | 52 |

**DAFTAR TABEL**

|          |  |    |
|----------|--|----|
| Tabel 1. | Primer untuk reaksi <i>real time</i> PCR   | 36 |
| Tabel 2. | Komposisi campuran reaksi untuk sintesis cDNA  | 37 |
| Tabel 3. | Kondisi inkubasi <i>reverse transcriptase</i> PCR untuk sintesis cDNA                                | 37 |
| Tabel 4. | Komposisi campuran reaksi <i>real time</i> PCR   | 38 |
| Tabel 5. | Kondisi inkubasi <i>real time</i> PCR  | 39 |
| Tabel 6. | Karakteristik subyek pada sampel pasien fase kronik dan fase lanjut                                  | 43 |
| Tabel 7. | Hasil analisis uji beda nyata rerata ekspresi Hes 1 dan CEBPA antara CML fase kronik dan fase lanjut | 45 |
| Tabel 8. | Persentase sampel dengan peningkatan ekspresi Hes-1 dan penurunan ekspresi CEBPA                     | 45 |

**DAFTAR LAMPIRAN**

|             |  |    |
|-------------|--|----|
| Lampiran 1. | Surat persetujuan komisi etik ( <i>Ethical Clearance</i> )       | 68 |
| Lampiran 2. | Data karakteristik subyek pasien CML fase kronik                 | 69 |
| Lampiran 3. | Data karakteristik subyek pasien CML fase lanjut                 | 70 |
| Lampiran 4. | Data ekspresi gen Hes-1 dan CEBPA pada sampel pasien fase kronik | 71 |
| Lampiran 5. | Data ekspresi gen Hes-1 dan CEBPA pada sampel pasien fase lanjut | 72 |

## DAFTAR SINGKATAN

|                            |   |
|----------------------------|---|
| ABI                        | <i>Applied Biosystem</i>                                |
| AGP-1                      | <i>Alpha-1-acid glycoprotein 1</i>                      |
| AML                        | <i>Acute myeloid leukemia</i>                           |
| BAD                        | <i>Bcl-2 associated death promoter</i>                  |
| Bcl-2                      | <i>B-cell lymphoma 2</i>                                |
| bHLH                       | <i>Basic helix-loop helix</i>                           |
| bZIP                       | <i>Basic region leucine zipper</i>                      |
| CBF                        | <i>Core binding factor</i>                              |
| CCyR                       | <i>Complete cytogenetic response</i>                    |
| CEBPA atau C/EBP- $\alpha$ | <i>CCAAT-binding protein alpha</i>                      |
| CML                        | <i>Chronic Myeloid Leukemia</i>                         |
| CMPs                       | <i>Common myeloid progenitor</i>                        |
| Cp                         | <i>Crossing point</i>                                   |
| DBD                        | <i>DNA binding domain</i>                               |
| DNA                        | <i>Deoxyribonucleic acid</i>                            |
| DNA-PKcs                   | <i>DNA-dependent protein kinase</i>                     |
| DSBs                       | <i>DNA double strand breaks</i>                         |
| GAPDH                      | <i>Glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase</i>         |
| GEF                        | <i>Guanine nucleotide exchange factor</i>               |
| GMPs                       | <i>Granulocytic myeloid progenitor</i>                  |
| GRB-2                      | <i>Growth factor receptor binding protein 2</i>         |
| GVHD                       | <i>Graft versus host disease</i>                        |
| HcK                        | <i>Src family hematopoietic cell kinase</i>             |
| Hes-1                      | <i>Hairy enhancer of split 1</i>                        |
| hnRNP-E2                   | <i>Heterogenous nuclear ribonucleoprotein-E2</i>        |
| IKZF1                      | <i>Ikaros family zinc finger 1</i>                      |
| IRF-8                      | <i>Interferon regulatory factor 8</i>                   |
| JAK                        | <i>Janus Kinase</i>                                     |
| kAD                        | <i>Kilo Dalton</i>                                      |
| MDM2                       | <i>Mouse double minute 2 homolog</i>                    |
| MDR-1                      | <i>Multidrug resistance protein 1</i>                   |
| MLL                        | <i>Mixed-lineage leukemia</i>                           |
| MMP9                       | <i>Matrix metalloproteinase 9</i>                       |
| NHEJ                       | <i>Non-homologous end joining</i>                       |
| Nrarp                      | <i>NOTCH-regulated ankyrin repeat protein</i>           |
| NUP98                      | <i>Nucleoporin 98</i>                                   |
| PCR                        | <i>Polymerase chain reaction</i>                        |
| PI-3                       | <i>Phosphoinositide 3</i>                               |
| PP2A                       | <i>Protein fosfatase 2A</i>                             |
| RARA                       | <i>Retinoid acid receptor alpha</i>                     |
| Rb                         | <i>Retinoblastoma</i>                                   |
| RNA                        | <i>Ribonucleic acid</i>                                 |
| RUNX1                      | <i>Runt related transcription factor 1</i>              |
| SFK                        | <i>Src family kinase</i>                                |
| SH domain                  | <i>SRC homology domain</i>                              |
| STAT                       | <i>Signal Transducer and Activator of Transcription</i> |
| TAD                        | <i>Transactivating domain</i>                           |



UNIVERSITAS  
GADJAH MADA

**PERBEDAAN EKSPRESI GEN HES-1 DAN CEBPA PADA PASIEN CHRONIC MYELOID LEUKEMIA (CML) FASE KRONIK DAN FASE LANJUT (AKSELERASI DAN BLAST CRISIS)**

SELVI RAHMAWATI, Dewi Kartikawati Paramita, S.Si., M.Si., Ph.D.; dr. Susanna Hilda Hutajulu, Sp. PD. K.HOM., P

Universitas Gadjah Mada, 2016 | Diunduh dari <http://etd.repository.ugm.ac.id/>

T-ALL

*T-cell acute lymphoblastic leukemia*

TKI

*Tyrosine kinase inhibitor*

TLE

*Transducing-like enhancer of split*

Tyr177

*Tyrosine 177*

WHO

*World Health Organization*