

ASPEK LABORATORIUM
Acute Promyelocytic Leukemia (APL)
AML-M3

Febtarini Rahmawati
Bagian Patologi Klinik
Fakultas Kedokteran Universitas Wijaya Kusuma Surabaya

Abstrak

Acute Promyelocytic Leukemia (APL) adalah subtype M₃ dari *Acute Myelogenous Leukemia (AML)*, sesuai klasifikasi *French-American-British (FAB)*. APL mempunyai beberapa varian yang bisa dibedakan dari pemeriksaan molekular dan sitogenetika. Lebih dari 95% APL hipergranular (M₃ klasik), 15%-20% dari APL adalah varian mikrogranular (hipogranular, M_{3v}) dan varian APL yang jarang (<1%) adalah basofilik dan *Promyelocytic leukemia zinc finger (PLZF/M_{3r})*.

Gejala klinis penderita APL yakni anemia meliputi pusing, kelelahan, sesak ketika kerja fisik, pucat. Perdarahan terjadi karena pasien dengan APL mengalami penurunan jumlah trombosit dan gangguan sistem koagulasi. Sel darah putih pada umumnya meningkat ditandai dengan gejala panas badan dan infeksi serta pembesaran limpa juga nyeri tulang akibat infiltrasi sel-sel leukemia ke periosteal.

Tes skrining penderita leukemia akut adalah pemeriksaan darah rutin dan evaluasi sediaan hapusan darah tepi. Pemeriksaan penunjang diagnostik lainnya adalah hapusan dari aspirasi sumsum tulang, pengecatan sitokimia, *Immunophenotyping*, sitogenetika dan biologi molekular. *White blood cell (WBC)* > 10 X 10⁹/L, trombositopenia < 50 X 10⁹/L. Hapusan darah tepi pasien dengan APL didapatkan gambaran eritrosit normokromik normositik dengan poikilositosis dan kadang-kadang normoblas. Gambaran sel-sel muda didominasi oleh promielosit. Sebagian besar hipergranular, morfologi mieloblasnya dengan nukleus berlekuk dan *Auer rod*. Pada hapusan sumsum tulang umumnya hiperseluler dengan jumlah sel-sel muda promielosit ≥30%. Morfologi promielosit pasien dengan APL lebih besar daripada promielosit normal. *Auer rods* positif kadang-kadang didapatkan *faggots cell*. Aktivitas eritropoiesis dan trombopoiesis tertekan. Varian hipergranular APL diketahui dengan pemeriksaan sitokimia, *immunophenotyping*, sitogenetika dan teknologi biologi molekular.

Kata kunci : APL, Promielosit, *faggots cell*, *immunophenotyping*.

PENDAHULUAN

Acute Promyelocytic Leukemia (APL) adalah subtype M₃ dari *Acute Myelogenous Leukemia* (AML), sesuai klasifikasi FAB (*French-American-British*). Lebih dari sembilan puluh lima persen kasus APL adalah translokasi antara kromosom 15 dan 17, yakni gen RAR α (*retinoic acid* reseptor α) pada kromosom 17 dan gen PML (*Promyelocytic Leukemia*) pada kromosom 15.^(1,2)

Pada 1957 Hillestad (Swedia) melaporkan tiga pasien dengan keadaan fatal atau kematian yang cepat hanya dalam waktu beberapa minggu dengan gambaran sel darah putih yang didominasi oleh promielosit dan pasien tersebut mengalami perdarahan hebat. Pada tahun 1959 Bernard dkk. menyatakan bahwa perdarahan yang terjadi pada pasien APL karena proses DIC (*Disseminated intravascular coagulation*) atau hiperfibrinolisis.^(1,3)

Pada tahun 2001 terdapat sekitar 10.000 kasus baru AML di Amerika Serikat. Lima sampai sepuluh persen AML adalah kasus APL. Penderita APL pada umumnya sekitar usia 40-an tahun dan risiko terkena APL meningkat pada umur lebih dari 50 tahun. Satu persen anak-anak dengan diagnosis leukemia adalah APL. APL ditemukan pada anak-anak antara usia 2 – 3 tahun. APL sering mengenai anak-anak di *Hispanic* dan *Mediterranean*. APL pada umumnya tidak didahului oleh sindroma mielodisplastik, namun dapat terjadi sebagai akibat dari kemoterapi sebelumnya untuk keganasan yang tidak berkaitan dengan APL.^(1,3)

Penulisan tinjauan pustaka *Acute Promyelocytic Leukemia* (APL) ini penting diketahui sebagai *differential diagnosis* kasus pasien dengan perdarahan.

PATOGENESIS

Acute myelogenous leukemia (AML) adalah penyakit ganas pada sumsum tulang dimana tertahannya maturasi progenitor sel darah menyebabkan gangguan hematopoiesis normal. Penyebab pengaruh genetik, mutasi gen yang dipicu oleh faktor lingkungan berupa kontak dengan radiasi ionisasi disertai perubahan sel leukosit yang timbul setelah bertahun-tahun kemudian, serta bisa dikarenakan oleh zat kimia seperti benzen, arsen, kloramfenikol, fenilbutazon dan bahan antineoplastik khususnya bahan alkil. Kemungkinan leukemia meningkat pada pasien dengan terapi radiasi atau kemoterapi. Virus juga telah diidentifikasi sebagai penyebab leukemia. Klasifikasi morfologi dari AML berdasarkan diferensiasi sel dan kelainan

leukosit di dalam sumsum tulang dan juga didasarkan pada pemeriksaan sitokimia dan *immunophenotyping*.⁽³⁻⁵⁾

Acute promyelocytic leukemia (APL) adalah subtype AML dengan perjalanan klinis yang jelas dan biologi yang berbeda dengan bentuk AML yang lain. Pada umumnya (>95%) kasus APL tampak sebagai sel yang bergranula kasar (*heavily granulated cells*) dengan inti sel yang berlekuk dan sebagian kecil (15%-20%) terbagi dalam beberapa variasi bentuk APL yakni Mikrogranular (M_{3v}), dan varian APL yang jarang adalah basofilik dan *Promyelocytic Leukemia Zinc Finger* (PLZF/ M_{3r}).⁽⁶⁻⁸⁾

GEJALA KLINIS ACUTE PROMYELOCYTIC LEUKEMIA

Gejala pasien dengan APL bisa relatif non spesifik. Kebanyakan penderita mengeluh mudah letih dan aktifitas yang menurun. Delapan puluh persen pasien dengan APL menunjukkan tanda koagulopati dan trombositopenia. Manifestasi perdarahan berupa petekchie, ekimosis, epistaksis, hematoma di membran mukosa, perdarahan saluran cerna, perdarahan di retina, intrakranial, subkonjungtiva, juga perdarahan di gusi, hidung dan mulut serta sistem saluran kemih. Tulang mungkin sakit dan lunak karena adanya infark tulang yakni infiltrasi sel leukemia ke periosteum. Gejala anemia penderita meliputi pusing, lelah, sesak napas ketika kerja fisik dan pucat.^(8,9,10)

APL disertai terjadinya pembekuan intravaskular karena aktivasi sistem koagulasi yang terjadi secara sistemik, menghasilkan pembentukan dan deposisi fibrin sehingga terjadi trombus di mikrovaskular. DIC terjadi pada APL dan varian APL. Mekanisme pencetus gangguan regulasi sistem koagulasi adalah aktivasi jalur intrinsik pembekuan darah melalui pembentukan faktor XIIa atau aktivasi trombosit dan aktivasi jalur ekstrinsik pembekuan darah oleh masuknya zat tromboplastin ke dalam sirkulasi darah.⁽¹¹⁾

Pada Leukemia promielositik akut, sel ganas mengandung zat tromboplastin. Zat tromboplastin sebagai zat koagulan mengaktifkan faktor VII dan faktor X sehingga terjadi pembentukan fibrin secara menyeluruh di dalam pembuluh darah. Bekuan darah yang luas akan menyumbat arteriol maupun kapiler pembuluh darah di jantung, otak, dan ginjal sehingga bisa menyebabkan kematian karena kerusakan organ tersebut.⁽¹¹⁾

DIAGNOSIS LABORATORIUM

Promielosit atau progranulosit normal adalah bentuk akhir dari mieloblas sebelum menjadi mielosit dengan granula di sitoplasma. Granula *azurophilic* tersebut berwarna biru tua dan tampak lebih kasar daripada bentuk mieloblas. Ukuran sel promielosit 12 – 20 μm , seringkali tampak lebih besar dibandingkan dengan sel mieloblas. Di hapusan darah tepi normal tidak didapatkan promielosit, sedangkan pada hapusan sumsum tulang sekitar 1 – 5 % terdapat bentuk promielosit ⁽¹²⁾

Pada APL, gambaran hapusan darah tepi di dominasi oleh promielosit penuh granul (*Leukemia Promyelocytic Hipergranular*). Sel terdiri dari stadium promielosit abnormal berukuran besar dan di sitoplasmanya berisi granul. Pada sitoplasma sel yang sedang proses maturasi, terdapat batang *Auer* dan pada APL sering didapatkan batang *Auer* yang berkelompok lebih dari satu dalam satu promielosit. (*Multiple Auer rod/Faggot cells/ Bundle of sticks*).^(3,13)

Diagnosis leukemia akut melalui pemeriksaan laboratorium

- a). *Complete blood count* (CBC)
- b). Pemeriksaan koagulasi,
- c). Pemeriksaan hapusan darah tepi dan sumsum tulang
- d). Pengecatan sitokimia dan *Immunophenotyping*
- e). Sitogenetik dan biologi molekuler.

Pemeriksaan darah rutin dan evaluasi sediaan hapusan darah tepi adalah tes penyaring pada leukemia, sedangkan yang lainnya adalah tes diagnostik.

Complete blood count (CBC)

Pemeriksaan laboratorium berperan penting dalam membantu diagnosis APL. CBC merupakan salah satu pemeriksaan dan pada APL hampir selalu didapatkan hasil yang abnormal. Pada kolom CBC didapatkan *White blood cell* (WBC) meningkat 10% hingga 30% pada pasien dengan APL, ($\text{WBC} > 10 \times 10^9/\text{L}$). Leukositosis lebih tinggi terjadi pada varian APL mikrogranular. Trombositopeni (*platelet count* $< 50 \times 10^9/\text{L}$ ($< 50.000/\mu\text{L}$)). Pada kolom hitung jenis didapatkan netrofil yang meningkat. Pada kolom *morphology flag* terdeteksi adanya sel

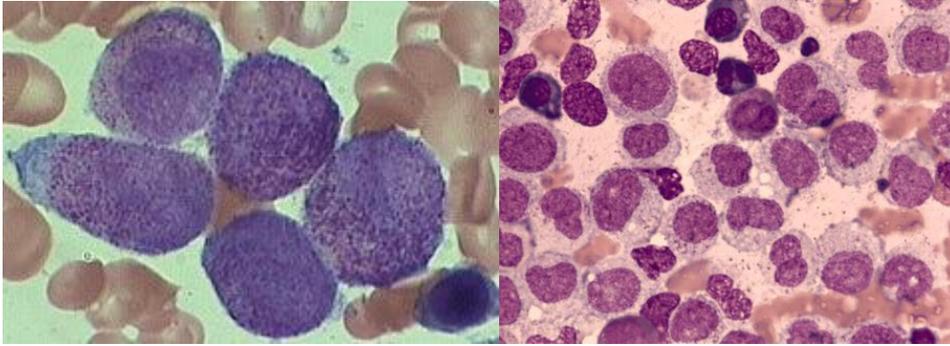
muda (*blast*) > 30%, *left shift* dan *immature granulocyte* positif. Hasil abnormal tersebut selanjutnya dilakukan pemeriksaan hapusan darah tepi dan hapusan dari sumsum tulang .^(14,15)

Pemeriksaan Koagulasi

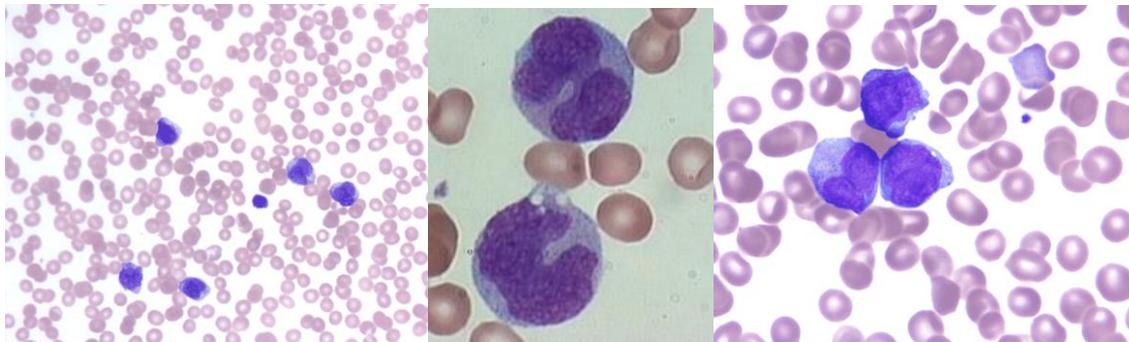
Pemeriksaan faal hemostasis sistem koagulasi meliputi jumlah trombosit, *PPT/Plasma prothrombin time*, *APTT/Activated partial thromboplastin time*, D-dimer atau fibrin *split products* dan fibrinogen. Sistem koagulasi penting dievaluasi pada pasien dengan APL karena koagulopati sebagai penyebab utama morbiditas dan mortalitas yang dikaitkan dengan proses *DIC/Disseminated intravascular coagulation* dimana tromboplastin sebagai pencetus langsung pengaktifan kaskade koagulasi. Sembilan puluh persen pasien dengan APL menunjukkan kelainan uji koagulasi. Pada pasien APL didapatkan hasil *prothrombin time* dan *activated partial thromboplastin time* memanjang, fibrinogen rendah, *thrombin time* dan kadar fibrin *degradation products* meningkat. Keadaan fibrinolisis yang terjadi pada APL didapatkan bahwa kadar plasminogen, α_2 -plasmin inhibitor dan *plasminogen activator inhibitor 1* rendah. Kadar annexin II suatu reseptor permukaan sel untuk plasminogen dan *tissue plasminogen aktivator* tinggi. Peningkatan ekspresi annexin II mengakibatkan produksi plasmin yang berlebihan, menyebabkan gangguan regulasi fibrinolisis.⁽¹³⁾

Pemeriksaan hapusan darah tepi

Pengecatan hapusan darah tepi dilakukan dengan menggunakan salah satu modifikasi *Romanowsky* yaitu *Wright*, *Giemsa*, *May Grunwald*, *May Grunwald Giemsa*. Pada hapusan darah tepi didapatkan gambaran eritrosit normokromik normositik dengan poikilositosis dan kadang-kadang normoblas. Gambaran sel-sel muda dari leukosit didominasi oleh Promielosit abnormal. Sebagian besar hapusan darah tepi pasien dengan APL didapatkan *heavily granulated cells*. Morfologi mieloblas dengan anak inti bisa lebih dari dua dengan *Auer rods* positif. Jumlah trombosit biasanya menurun.^(16,17)



Gambar 1. Granula pada varian APL pada umumnya hipergranular, dengan inti berlekuk tampak seperti terlipat. (sumber : <http://bloodjournal.hematologylibrary.org/cgi> Nov 2009)



Gambar 2. Hapusan darah tepi hipogranular (mikrogranular) , tampak sitoplasma agranular (sumber: <http://ashimagebank.hematologylibrary.vol> 2004/issue0215)

Pemeriksaan sumsum tulang

Menurut beberapa ahli sampai saat ini evaluasi gambaran hapusan darah tepi dan evaluasi gambaran aspirasi sumsum tulang atau biopsi dengan pewarnaan *Giemsa*, *Wright* atau *May-Grunwald Giemsa* tetap merupakan sarana diagnostik yang handal dan terpercaya. Pada hapusan sumsum tulang penderita APL, umumnya didapatkan kepadatan sel meningkat (hiperseluler) dengan jumlah sel-sel muda promielosit abnormal $\geq 30\%$. Promielosit ini lebih besar daripada promielosit normal dengan nukleus bulat, oval dan *lobulated*. *Auer rods* positif, 1-10% membentuk *multiple auer rods (faggots cell)*. Aktifitas eritropoiesis dan trombopoiesis yang tertekan.

Tabel 1. Subtipe morfologi APL :

Hipergranular (M ₃ klasik)	Mikrogranular (M _{3v})	Hiperbasofilik	Promielositik <i>Leukemia Zinc Finger/Retinoic Acid Receptor-α (M_{3r})</i>
Inti berlekuk, lobulasi bergranul Granula mengaburkan batas	Tidak beraturan, berlekuk	Rasio inti-sitoplasma tinggi	Teratur, kromatin padat, seperti sel <i>Pelger</i>
Sitoplasma granula azurofilik menonjol	Granula kecil, tampak kehitaman	Granula jarang, sangat basofilik, <i>budding</i> sitoplasma.	Granula antara M ₃ klasik dan M ₂
<i>Auer rods</i> sering didapatkan	Jarang tampak	Tidak terlihat <i>Auer rods</i>	Jarang atau tidak ada <i>Faggots cell</i>

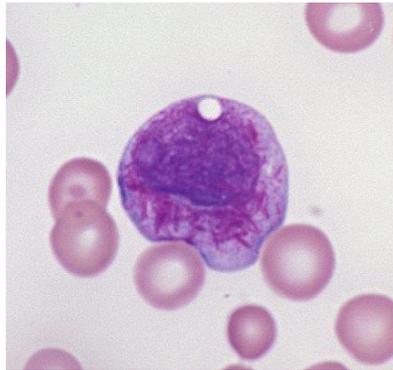
Wintrobe's Clinical Hematology eleventh edition.2004: 2193.

Pada APL hipergranular klasik, aspirasi sumsum tulang tampak hipergranular dan didominasi oleh promielosit abnormal. Promielosit ganas bisa lebih besar dibandingkan promielosit normal. Granulanya seringkali mengaburkan inti, sehingga batas inti dan sitoplasma kurang jelas. Inti sel berlekuk, sitoplasma seringkali tampak adanya vakuola dan *Auer rods*. *Auer rods* merupakan granula primer yang menyatu dan bisa banyak jumlahnya. *Auer rods* yang jumlahnya banyak dan berkelompok dalam satu sel dinamakan *Faggot cells/bundle of sticks*.

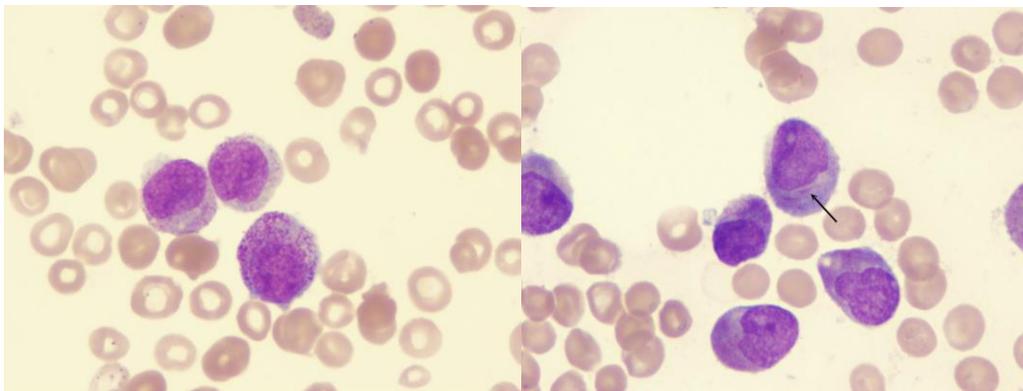
Sebanyak 20% - 30% kasus APL adalah mikrogranular (M_{3v}). Granulasinya halus, agak tersebar, selnya tampak kehitam-hitaman, nukleus berlekuk dan *Auer rods* tidak sebanyak subtipe hipergranular.

Varian hiperbasofilik mempunyai sedikit granul, sitoplasmanya sangat basofilik dan bisa tampak *blebs*, *buds* atau *projections* seperti mikro megakariosit. Inti selnya menempati sebagian besar sel dengan lobular tak beraturan.

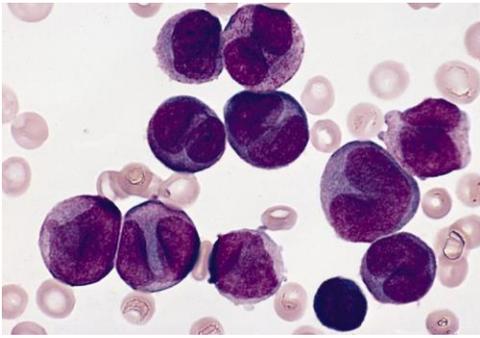
M_{3r} adalah varian APL yang terkait dengan fusi produk *promyelocytic leukemia zinc finger gene (PLZF)/RA receptor-α (RAR α)*. Gambaran hapusan diantara M₂ dan M₃. Promielosit bergranula dengan inti yang beraturan, tanpa *Auer rod* dan terdapat sel *pseudo Pelger-Huet*. (3,13,17)



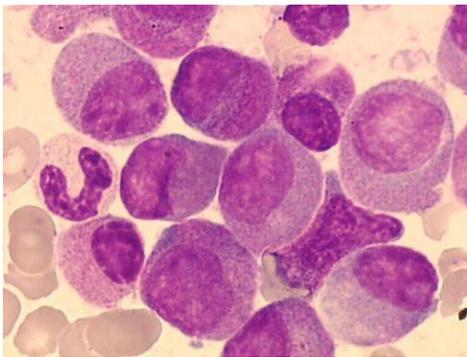
Gambar 3. *APL Faggot cells/Multiple Auer rods/Bundle of sticks/ Stack of hay/Bundle of twigs* : *Auer rods* yang mengelompok di dalam satu sel seperti seikat batang / ranting / jerami. (Sumber : internet APL. Google.co id Nov 2009).



Gambar 4. AML-M₃ klasik dengan *Auer rods* hapusan aspirasi sumsum tulang, pengecatan *Wright-Giemsa*, 1000X (Sumber : APL. Google.co.id Nov 2009)



Gambar 5. APL subtype mikrogranular (M3v), tampak inti sel yang berlekuk dan granular yang sangat halus dibandingkan APL tipe hipergranular/klasik. (sumber: APL.google.co.id nov 2009)

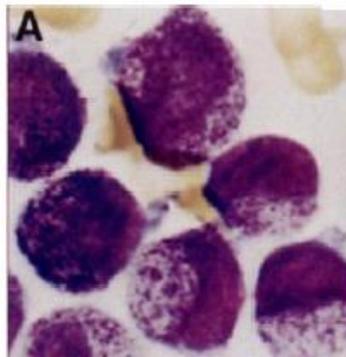


Gambar 6. Hapusan sumsum tulang pada APL subtype PLZF . Promielosit distropi, sitoplasma bergranula, tidak ada *Auer rod*, diantara M₃ klasik dan M₂.(sumber: internet google .co id nov 2009)

Remisi lengkap setelah terapi diketahui melalui biopsi sumsum tulang yakni didapatkan *blast* <5%. Jumlah netrofil darah tepi $\leq 1,5 \times 10^9/L$ dan jumlah platelet darah tepi $>100 \times 10^9/L$. Untuk memenuhi syarat remisi lengkap tersebut, temuan ini harus ada selama empat minggu. Pemantauan hasil *reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR) assays* disarankan setiap tiga bulan selama dua tahun pertama sesudah remisi. Pasien dengan hasil RT-PCR yang berubah dari negatif menjadi positif harus diulang pemeriksaan sumsum tulangnya dalam waktu satu bulan. Pasien cenderung kambuh dalam enam bulan setelah terapi, pemantauan harus dilanjutkan selama masa kritis. Transplantasi sumsum tulang dilakukan ketika masa remisi lengkap.^(3,18)

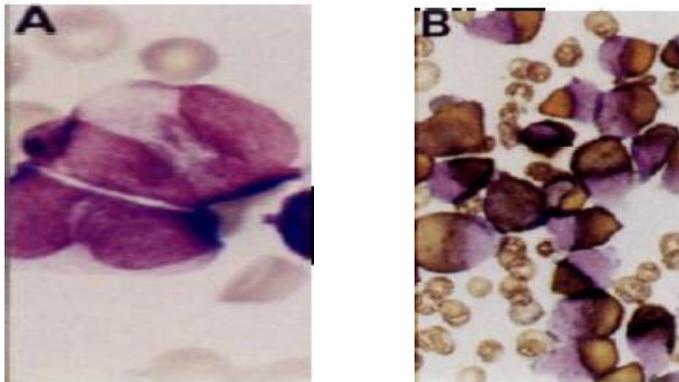
Sitokimia

Varian hipergranular APL sangat baik diketahui dengan pemeriksaan sitokimia *Sudan black B*, mieloperoksidase dan *chloracetate esterase*. Pewarnaan *Sudan black B* mendeteksi adanya lipid yang bisa didapatkan pada granula primer sel seri granulosit. Reaksi yang positif terlihat granula berwarna hitam. Pewarnaan mieloperoksidase mendeteksi adanya enzim mieloperoksidase, bisa ditemukan pada granula primer sel seri granulosit. Kadar mieloperoksidase yang tinggi pada promielosit abnormal memberikan reaksi positif kuat. Pengecatan sitokimia menggunakan *Chloroacetate esterase* bereaksi positif pada *mature* dan *immature granulocyte* serta *Auer rod*^(4,19)

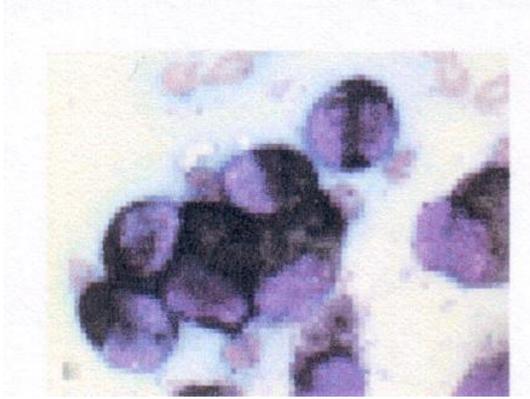


Gambar 7. APL hipergranular pengecatan sitokimia mieloperoksidase (MPO). Kadar mieloperoksidase yang tinggi pada promielosit abnormal memberikan reaksi positif kuat,

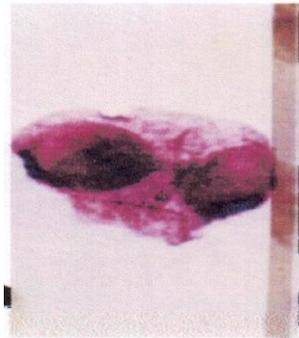
(Sumber: Pathologyoutlines.com, Inc. Leukemia-acute 12/11/2008)



Gambar 8. APL hipogranular (M3v), tampak *Auer rods* dengan pengecatan sitokimia mieloperoksidase. (sumber : internet.Google.Co.id.Des 2009)



. Gambar 9. APL dengan *Sudan black B stain*. Reaksi positif terlihat pada granula berwarna hitam . (Sumber : internet.Google.Co.id.Des.2009)



Gambar 14. APL dengan pengecatan sitokimia *chloroacetate esterase stain*, tampak inti *lobulated* dan *Auer rods* (Sumber : internet.Google.Co.id.Des.2009)

Immunophenotyping

Selama proses maturasi, sel darah akan mengekspresikan antigen permukaan yang bisa dikenal dengan antibodi monoklonal terhadap antigen permukaan. Tatanama antigen permukaan tersebut diseragamkan dengan sistem *cluster of differentiation (CD)*. Promielosit merupakan sel yang berdiferensiasi secara parsial dan digambarkan sebagai *immunophenotyping*. Sel tersebut mengekspresikan petanda mieloid yakni CD 33 tanpa HLA-DR dan CD 13 kadang terlihat yang terkait dengan *retinoic acid syndrome (RAS)*. CD 2 sebagai spesifisitas imunologi serum anti sel T. Pada APL tipe hipergranular, positif terhadap CD 9, CD 11a, CD 11b, CD 13, CD 33, CD 79a, CD 64, sedangkan varian APL mikrogranul positif pada CD 34, CD13, CD33 dan CD2..⁽²⁰⁾

Sitogenetik dan Biologi molekuler

Lebih dari 95% kasus APL adalah translokasi antara kromosom 15 dan 17. Translokasi (15;17) dideteksi dengan teknik sitogenetik konvensional dan biologi molekuler. Translokasi tersebut merupakan fusi sebagian gen *RAR-α* pada kromosom 17 dan gen *PML* pada kromosom 15. *Breakpoint* translokasi di lokus q22 pada kromosom 15 dan lokus q21 pada kromosom 17. *Breakpoint* dalam gen *RAR* terletak di intron kedua gen tersebut dengan titik sambung dalam gen *PML* bisa terjadi di dua titik *breakpoint* utama, menghasilkan tiga *isoform* pada transkrip. Sedangkan *breakpoint* dalam intron 3 *PML* menghasilkan bentuk transkrip mRNA panjang. *Breakpoint* dalam intron 6 *PML* bisa terjadi di lokasi kedua dan menghasilkan transkrip yang panjangnya bervariasi. Lokasi *breakpoint* dilaporkan mempengaruhi prognosis. Pasien dengan *isoform* pendek mempunyai *disease free survival* (DFS) dan *overall survival* (OS) lebih pendek. Translokasi tersebut mengakibatkan produk gen *chimeric* yang diduga sebagai penyebab fenotip ganas.

Translokasi (15;17) merupakan kelainan sitogenetika utama pada APL. Kelainan tersebut bisa bersamaan dengan kelainan kromosom tambahan lain (30%-40% pasien dengan APL), misalnya trisomi 8 dan isokromosom 17. Translokasi varian dapat terjadi namun frekuensinya jarang, misalnya translokasi antara kromosom 17 dan kromosom 5 atau 11.

Perubahan struktural dalam gen mempengaruhi fungsi normal sehingga menyebabkan kelainan fenotip yang diekspresikan sebagai leukemia.

Varian t(11;17) (q23;q21) resisten terhadap efek diferensiasi *All trans retinoic acid* (ATRA). Translokasi kromosom ini menyebabkan fusi gen *RAR* dengan *PLZF*. *PLZF* mirip dengan *PML* karena *PLZF* mempunyai pengaruh yang sangat besar terhadap sel dalam kaitannya dengan regulasi transkripsi gen target yang menyebabkan diferensiasi. Namun *PLZF* berbeda dengan *PML* karena sifatnya yang berinteraksi dengan *Retinoic acid* (RA) sehingga menjadikannya tidak efektif.

Berdasarkan data penelitian menyatakan bahwa APL diakibatkan oleh karena gangguan regulasi transkripsi pada diferensiasi oleh produk gen *PML-RARα*. Pada sel normal, *RAR-α* berperan penting dalam diferensiasi myeloid dengan cara merekrut ko-reseptor nukleus seperti

N-CoR. Ko-reseptor transkripsi ini selanjutnya mengikat histon deasetilase, mempengaruhi struktur kromatin yang menyebabkan represi terhadap transkripsi gen target. Pengikatan RA menyebabkan pelepasan kompleks ko-reseptor, merekrut aktifator transkripsi dan membuka kromatin, sehingga memfasilitasi transkripsi berbagai gen target dan maturasi normal. Protein fusi PML-RAR α mempunyai afinitas yang meningkat terhadap kompleks ko-reseptor N-CoR, sehingga fisiologi RA gagal menimbulkan pelepasan kompleks tersebut, menyebabkan translokasi dan penghambatan maturasi.

Teknik genetika molekuler *reverse transcriptase polymerase chain reaction* (RT-PCR) membantu klinisi/peklinik menegakkan diagnosis dan merencanakan terapi pasien dengan APL. Respons evaluasi utamanya melalui pemeriksaan morfologi sum-sum tulang dan darah. Relaps molekuler dapat dideteksi sebelum tampak secara klinis dan informasi tersebut bisa digunakan untuk mengarahkan terapi. Pasien dengan APL dipantau PML-RAR α nya melalui RT-PCR *assay* setiap tiga bulan selama dua tahun pertama sesudah penyembuhan dicapai, jika resiko kekambuhan sangat besar.^(3,21,22)

DAFTAR PUSTAKA

1. <http://bloodjournal.hematologylibrary.org/cgi/content> blood, 1 March 2008, Volume III, No.5, pp. 2505-2515.
2. Lewis SM. Brain BJ. Bates I. Dacie and Lewis Practical Haematology. Churchill Livingstone Elsevier Ltd. Tenth Edition. 2006, p. 617-620.
3. Greer JP. Foerster J. Lukes JN. Rodgers GM. Paraskevas F. Glader B. Wintrobe's Clinical Hematology. Eleventh Edition. Volume II. Lippincott Williams and Wilkins. 2004. p. 2191-2225.
4. Kass L. M.D. Leukemia. J.B. Lippincott Company Philadelphia. 1982. p.121-149.
5. Mc Pherson RA. Pincus MR. Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods. Saunders. Twenty-first edition. 2007. p. 567.
6. <http://www.sciencedirect-Hematology/oncologyclinics> of North America, Volume 23, Issue 4, August 2009, pages 633-654.
7. <http://www.sciencedirect-Hematology/oncologyclinics>, Volume 17, Issue 2, June 2003, pages 71-97.
8. <File://G:/Acute Promyelocytic Leukemia Definition 3/27/2002>, p. 1-4.

9. http://en.wikipedia.org/wiki/Acute_Promyelocytic_Leukemia 9/26/2009.
10. File://G:/Acute_Promyelocytic_Leukemia_from_Answers.com.Des 2009, p. 1-4.
11. Setiabudy RD. Hemostasis dan Trombosis. FKUI. Edisi keempat.2009 : 110-111.
12. Sallah S. Bell A. The Morphology of Human Blood Cells. Abbot Laboratories. Sixth edition. 2003. p. 30-31.
13. William WJ. Beutler E. Erslev AJ. Lichtman MA. Hematology. Mc Graw-Hill Publishing Company. Fourth edition. 1991. p. 258-259.
14. www.nature.com/leukemia Flow cytometry analysis of APL (2007) 21, 4-8.
15. Ruzicka. K. Veitl. M. Journal of Hematology Analyzer. University of Vienna. Sept 25, 2000 (E-mail : ilse.schwarzinger@univie.ac.at).
16. <http://www.sciencedirect.com> Seminars in Hematology, Volume 38, Issue 1, January 2001, pages 4-12.
17. Pathology Outlines.com.Leukemia Acute. ASH Image Bank. January 2008. pages 1-26.
18. <http://www.sciencedirect.com> Leukemia Research, Volume 20, Issue 9, September 1996, pages 733-737.
19. Hilman RS. Ault KA. Rinder HM. Hematology In Clinical Practice. Mc Graw-Hill Companies, Inc. Fourth edition. 2005. p. 206-217.
20. Rose NR. Hamilton RG. Detrick B. Manual of Clinical Laboratory Immunology. ASM Press Washington, DC. Sixth edition. First Book. 2002. p. 150-152.
21. The American Society of Hematology. Blood, Volume 92 No. 7 (October 1), 1998. Pp. 2322-2333.
22. <File://F:/Sitogenetika/NEJM-Chromosomal> Abnormalities in Cancer. August 14, Volume 359, August 14, 2008. Pp. 722-734.
23. <http://ashimagebank.hematologylibrary.vol> 2004/issue0215
24. <http://bloodjournal.hematologylibrary.org/cgi> Nov 2009

Reviewer
Prof. Dr. dr. Prihatini, Sp. PK.(K)