

TESIS

**PERBEDAAN EKSPRESI CASPASE-9
ANTARA SEBELUM DAN SETELAH
KEMOTERAPI FASE INDUKSI
PADA LEUKEMIA LIMFOBLASTIK AKUT ANAK**



**Oleh
Adecya Nararia Anindita
NIM 011728116301**

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN KLINIK
JENJANG MAGISTER FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

TESIS

**PERBEDAAN EKSPRESI CASPASE-9
ANTARA SEBELUM DAN SETELAH
KEMOTERAPI FASE INDUKSI
PADA LEUKEMIA LIMFOBLASTIK AKUT ANAK**

Oleh

**Adecya Nararia Anindita
NIM 011728116301**

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN KLINIK
JENJANG MAGISTER FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

TESIS

**PERBEDAAN EKSPRESI CASPASE-9
ANTARA SEBELUM DAN SETELAH
KEMOTERAPI FASE INDUKSI
PADA LEUKEMIA LIMFOBLASTIK AKUT ANAK**

Untuk Memenuhi Syarat Memperoleh Gelar Magister
Dalam Program Studi Ilmu Kedokteran Klinik
Pada Jenjang Magister Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

**Oleh
Adecya Nararia Anindita
NIM 011728116301**

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN KLINIK
JENJANG MAGISTER FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

LEMBAR PERSETUJUAN

TESIS INI TELAH DISETUJUI

PADA 31 MEI 2022

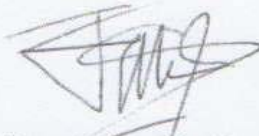
Oleh:

Pembimbing Utama



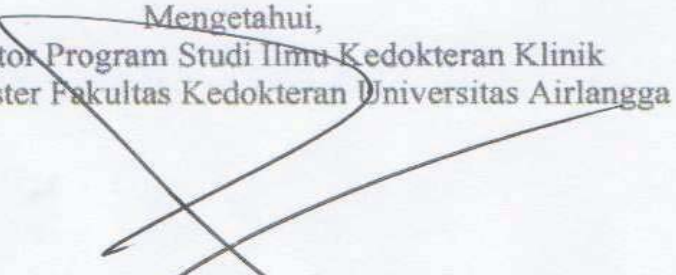
Prof. Dr. IDG Ugrasena, dr., SpA (K)
NIP. 19561221 198502 1 001

Pembimbing Kedua



Dr. Yetti Hernaningsih, dr., SpPK (K)
NIP. 19731220 200501 2 001

Mengetahui,
Koordinator Program Studi Ilmu Kedokteran Klinik
Jenjang Magister Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga



Prof. Dr. Irwanto, dr., SpA (K)
NIP. 19650227 199003 1 010

HALAMAN PENGESAHAN

Tesis ini diajukan oleh:

Nama : Adecy Nararia Anindita
NIM : 011728116301
Program Studi : Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister
Minat Studi Ilmu Kesehatan Anak
Judul : Perbedaan Ekspresi Caspase-9 antara Sebelum dan Setelah
Kemoterapi Fase Induksi pada Leukemia Limfoblastik
Akut Anak

Tesis ini telah diuji dan dinilai oleh panitia penguji pada
PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN KLINIK JENJANG MAGISTER
UNIVERSITAS AIRLANGGA

Panitia penguji:

Ketua : Dr. IGM Reza Gunadi Ranuh, dr., SpA (K)
Anggota : 1. Prof. Dr. IDG Ugrasena, dr., Sp.A(K)
2. Dr. Yetti Hernaningsih, dr.,Sp.PK(K)
3. Dr. Ahmad Suryawan, dr., SpA (K)
4. Dr. Ketut Ariawati, dr., SpA (K)

LEMBAR PENETAPAN PANITIA PENGUJI TESIS

Tesis ini telah diuji dan dinilai oleh Panitia Penguji pada
Program Studi Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
Pada Tanggal: 09 Juni 2022

PANITIA PENGUJI TESIS

Ketua : Dr. IGM Reza Gunadi Ranuh, dr., SpA (K)
Anggota : 1. Prof. Dr. IDG Ugrasena, dr., Sp.A(K)
2. Dr. Yetti Hernaningsih, dr.,Sp.PK(K)
3. Dr. Ahmad Suryawan, dr., SpA (K)
4. Dr. Ketut Ariawati, dr., SpA (K)

Ditetapkan dengan Surat Keputusan
Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
tentang Panitia Penguji Tesis

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Adecy Nararia Anindita
NIM : 011728116301
Program Studi : Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister
Minat Studi Ilmu Kesehatan Anak
Judul : Perbedaan Ekspresi Caspase-9 antara Sebelum dan Setelah
Kemoterapi Fase Induksi pada Leukemia Limfoblastik Akut
Anak

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa Tesis saya ini adalah asli (hasil karya sendiri) dan bukan merupakan hasil peniruan atau penjiplakan (*plagiarism*) dari karya orang lain. Tesis ini tidak terdapat pendapat yang telah ditulis atau dipublikasi orang lain, kecuali secara tertulis dengan jelas dicantumkan sebagai acuan dengan disebutkan nama pengarang dan dicantumkan di dalam daftar pustaka. Demikian pernyataan ini dibuat tanpa adanya paksaan dari pihak manapun, apabila pernyataan ini tidak benar, maka saya bersedia menerima sanksi sesuai dengan norma dan peraturan yang berlaku di Universitas Airlangga.

Surabaya, 09 Juni 2022



Adecy Nararia Anindita, dr.

KATA PENGANTAR

Leukemia Limfoblastik Akut (LLA) terdapat kegagalan terapi kemoterapi dikarenakan resistensi kemoterapi akibat kegagalan induksi kematian sel pada jalur apoptosis. Apoptosis diatur oleh dua jalur pensinyalan utama yaitu jalur ekstrinsik yang dimediasi reseptor dan jalur intrinsik yang dimediasi mitokondria. Jalur apoptosis ini menggunakan kaskade caspase salah satunya melalui jalur caspase 9 sebagai caspase inisiasi. Penghambatan aktivitas caspase-9 menyebabkan resistensi kemoterapi dalam tipe spesifik pada sel kanker manusia. Diharapkan aktivasi caspase 9 dapat menjadi target terapi untuk pengobatan LLA.

Karena pentingnya caspase dalam inisiasi dan pelaksanaan apoptosis, maka penting untuk mempertimbangkan bahwa penurunan fungsi caspase atau tingkat caspase yang rendah dapat mengakibatkan pengurangan apoptosis dan berhubungan dengan angka kesembuhan pada pasien kanker. Penggunaan caspase-9 sebagai prediktor luaran terapi dan menjadikan caspase-9 sebagai sasaran terapi masih memerlukan penelitian lebih lanjut.

Tesis ini disusun untuk memenuhi persyaratan dalam menyelesaikan Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Magister Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai peranan caspase-9 pada luaran kemoterapi fase induksi di RSUD dr Soetomo Surabaya pada anak dengan leukemia limfoblastik. Peneliti telah berusaha optimal dalam penyusunan karya ilmiah ini, namun masih terdapat banyak kekurangan sehingga saran dan kritik yang bersifat konstruktif akan penulis terima demi perbaikan di masa mendatang. Semoga tesis ini dapat memberikan manfaat bagi kita semua.

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur kepada Allah SWT yang telah memberikan berkat dan hikmat sehingga saya dapat menyelesaikan tesis dengan judul **“Perbedaan Ekspresi Caspase-9 antara Sebelum dan Setelah Kemoterapi Fase Induksi pada Leukemia Limfoblastik Akut Anak”** sebagai salah satu persyaratan dalam menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Kesehatan Anak di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

Terima kasih tak terhingga dan penghargaan setinggi-tingginya saya ucapkan kepada kedua guru saya, pembimbing **Prof. Dr. IDG Ugrasena, dr., Sp.A(K)** dan **Dr. Yetti Hernaningsih, dr., Sp.PK(K)** yang telah meluangkan waktu dan tenaganya untuk membimbing saya dengan penuh kesabaran dan kesungguhan membekali dan mengarahkan saya sejak pembuatan naskah usulan penelitian hingga penyelesaian tesis ini.

Pada kesempatan ini, saya juga mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya dan penghargaan setinggi-tingginya kepada :

1. **Prof. Dr. Budi Santoso, dr., SpOG(K)**, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga saat ini dan Prof. Dr. Soetojo, dr., SpU(K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga sebelumnya yang telah memberikan kesempatan saya menempuh Pendidikan Dokter Spesialis Program Studi Ilmu Kesehatan Anak di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.
2. **Dr. Joni Wahyuhadi, dr., SpBS(K)**, selaku Direktur RSUD Dr. Soetomo Surabaya dan **Harsono, dr., MPH.**, selaku Direktur RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang sebelumnya, yang telah memberikan saya kesempatan dan fasilitas selama masa pendidikan serta memberikan kemudahan dalam melakukan penelitian.
3. **Prof. Dr. Irwanto, dr., Sp.A(K)** selaku Ketua Program Studi Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo saat ini dan **Dr. Aditiawarman, dr., SpOG(K)**, selaku Ketua Program Studi Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo

sebelumnya yang telah memberikan kesempatan untuk belajar dan membimbing saya dalam menempuh pendidikan dan memperdalam pengetahuan di bidang Ilmu Kedokteran Klinik jenjang magister.

4. **Muhammad Faizi, dr., Sp.A(K)**, selaku Ketua Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo saat ini dan **Sjamsul Arief, dr., MARS., Sp.A(K)**, selaku Ketua Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo sebelumnya, yang telah memberikan kesempatan kepada saya untuk menempuh pendidikan dan memperdalam pengetahuan di bidang Ilmu Kesehatan Anak serta atas bimbingan dan arahnya selama saya mengikuti pendidikan keahlian saya.
5. **Dr. Retno Asih Setyoningrum, dr., Sp.A(K)** selaku Ketua Program Studi Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo saat ini dan **Dr. Mahrus A. Rahman, dr., SpA(K)**, selaku Ketua Program Studi Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo sebelumnya yang telah memberikan kesempatan untuk belajar dan membimbing penulis dalam menempuh pendidikan dan memperdalam pengetahuan di bidang Ilmu Kesehatan Anak.
6. **Dr. Tarmono, dr., SpU(K)**, selaku ketua Komite Koordinasi Pendidikan Dokter Spesialis Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo yang telah memberikan saya kesempatan dan fasilitas selama masa pendidikan.
7. **Prof. Dr. I Dewa Gede Ugrasena, dr., SpA(K)**, selaku Kepala Instalasi Rawat Inap (IRNA) Anak RSUD Dr. Soetomo Surabaya, yang telah memberikan kesempatan kepada saya untuk merawat pasien di IRNA Anak RSUD Dr. Soetomo serta membimbing dalam memperdalam pengetahuan di bidang Ilmu Kesehatan Anak.
8. **Taufiq Hidayat, Sp.A(K)** selaku Sekretaris Program Studi Ilmu Kesehatan Anak saat ini dan **Dwiyanti Puspitasari, dr., DTM&H, MCTM(TP) Sp.A(K)** selaku Sekretaris Program Studi Ilmu Kesehatan Anak sebelumnya atas segala bimbingan selama penulis mengikuti pendidikan keahlian.

9. **Dr. Bagus Setyoboedi, dr., Sp.A(K)** selaku koordinator Penelitian dan Pengembangan Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo saat ini dan **Prof. Dr. Irwanto, dr., Sp.A(K)** selaku koordinator Penelitian dan Pengembangan Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo sebelumnya yang telah mendukung konsep penelitian ini sehingga tesis ini dapat terwujud, serta atas saran dan kritik untuk perbaikan.
10. **Prof. Dr. IDG Ugrasena, dr., Sp.A(K), Dr. Yetti Hernaningsih, dr.,Sp.PK(K), Dr. IGM Reza Gunadi Ranuh, dr., SpA (K), Dr. Ahmad Suryawan, dr., SpA (K)** dan **Dr. Ketut Ariawati, dr., SpA (K)** selaku tim penguji, atas masukan, saran dan kritik yang sangat berharga dalam penyusunan tesis ini.
11. **Seluruh staf pengajar** di Departemen/SMF Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu, yang telah membimbing dan membantu saya dalam menyelesaikan masa pendidikan.
12. Yang sangat saya cintai dan hormati, kedua orang tua saya, **Dr. Sucipto Hariyanto, DEA** dan **Prof. Dr. Edy Setiti Wida Utami, MS**, kedua adik saya, **Adya Pramusita, drg., M.Si** dan **Dhana Pradipta Hariyanto** serta seluruh keluarga besar yang tidak dapat saya sebut satu persatu. Saya sangat bersyukur memiliki keluarga yang senantiasa memberikan dukungan, cinta kasih, dan doa agar saya dapat menyelesaikan masa pendidikan.
13. **Seluruh rekan sejawat PPDS Ilmu Kesehatan Anak** Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo Surabaya, terlebih rekan PPDS seangkatan saya: **Rifah Zafarani Soumena, dr., Diah Budiarti, dr., Azaria Amelia Adam, dr., Rahma Ira Mustikasari, Savitri Kuntari, dr., Fatimah Arief, dr., Ratih Kumala Sari, dr., Luh Ayu Asri Wijani, dr., Adkhiatul Muslihatin, dr., Suhasta Nova, dr.,** yang telah menemani dalam suka duka menempuh pendidikan magister dan spesialis anak.
14. **Seluruh rekan perawat RSUD Dr. Soetomo** yang ikut membantu saya dalam pengumpulan data penelitian ini hingga penelitian ini dapat selesai.

15. Seluruh analis di **Laboratorium GDC RSUD Dr. Soetomo** yang telah banyak membantu dalam manajemen sampel dan pemeriksaan hingga selesainya penelitian ini.
16. **Seluruh subjek penelitian beserta orangtua dan keluarga** yang bersedia terlibat dan telah memberikan sumbangsih besar bagi terlaksananya penelitian ini dan bagi ilmu kedokteran. Semoga penelitian ini dapat bermanfaat bagi adik-adik dan keluarga.
17. **Seluruh paramedis dan karyawan/ti** di Instalasi Rawat Jalan, Instalasi Rawat Inap, Instalasi Rawat Darurat dan NICU GBPT yang telah membantu saya selama menempuh pendidikan.
18. Serta semua pihak yang telah membantu sampai lulus masa pendidikan yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu.

Semoga penelitian ini bermanfaat bagi pembaca maupun rekan-rekan saya yang akan melakukan pengabdian termasuk saya sendiri dan dapat mengaplikasikan hasil penelitian ini. Penelitian ini diharapkan dapat bermanfaat bagi perkembangan ilmu kedokteran dan pada akhirnya bermanfaat bagi kesehatan anak Indonesia. Semoga Allah SWT senantiasa melimpahkan rahmat dan hidayahNya kepada kita semua.

Penulis

**HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI TUGAS
AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

Sebagai sivitas akademik Universitas Airlangga, saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Adecy Nararia Anindita, dr.
NIM : 011728116301
Program Studi : Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister
Minat Studi Ilmu Kesehatan Anak
Departemen : Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas : Kedokteran
Jenis Karya : Tesis

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Airlangga **Hak Bebas Royalti Noneksklusif** (*Non-exclusive Royalty-Free Right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul:

Perbedaan Ekspresi Caspase-9 antara Sebelum dan Setelah Kemoterapi Fase Induksi pada Leukemia Limfoblastik Akut Anak

Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini Universitas Airlangga berhak menyimpan, mengalihmedia/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (database), merawat, dan mempublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis / pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di Surabaya

Pada 09 Juni 2022

Yang menyatakan,



Adecy Nararia Anindita, dr.

RINGKASAN

Leukemia Limfoblastik Akut (LLA) terdapat kegagalan terapi kemoterapi dikarenakan resistensi kemoterapi akibat kegagalan induksi kematian sel pada jalur apoptosis. Jalur apoptosis ini menggunakan kaskade caspase salah satunya melalui jalur caspase 9 sebagai caspase inisiasi. Penghambatan aktivitas caspase-9 menyebabkan resistensi kemoterapi dalam tipe spesifik pada sel kanker manusia. Karena pentingnya caspase dalam inisiasi dan pelaksanaan apoptosis, maka penting untuk mempertimbangkan bahwa penurunan fungsi caspase atau tingkat caspase yang rendah dapat mengakibatkan pengurangan apoptosis dan berhubungan dengan angka kesembuhan pada pasien kanker.

Penelitian ini merupakan sebuah studi analisis observasional dengan rancang studi prospektif, bertujuan untuk mengetahui perbedaan ekspresi caspase-9 antara sebelum dan setelah kemoterapi fase induksi pada LLA anak. Penelitian ini dilakukan pada bulan Januari 2021 hingga Maret 2022. Sampel penelitian sebanyak 17 anak yang baru terdiagnosa LLA. Sebanyak 11 anak dapat menyelesaikan kemoterapi LLA fase induksi, sisanya 6 anak meninggal sebelum menyelesaikan kemoterapi LLA fase induksi. Semua pasien yang dapat menyelesaikan kemoterapi LLA fase induksi menunjukkan hasil remisi pada evaluasi aspirasi sumsum tulang. Perbedaan ekspresi caspase-9 pada anak yang hidup pasca kemoterapi fase induksi dan meninggal dan kemoterapi resiko biasa dibandingkan resiko tinggi dianalisa menggunakan uji t tidak berpasangan sedangkan perbedaan ekspresi caspase-9 antara sebelum dan setelah kemoterapi fase induksi yang mengalami remisi menggunakan uji t berpasangan.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa rerata ekspresi caspase-9 sebelum kemoterapi lebih tinggi dibandingkan setelah kemoterapi pada luaran remisi. Tidak didapatkan perbedaan yang bermakna pada ekspresi caspase-9 sebelum kemoterapi dengan kondisi meninggal dunia. Tidak didapatkan perbedaan yang bermakna pada ekspresi caspase-9 sebelum dan setelah kemoterapi pada kemoterapi resiko biasa dibandingkan dengan resiko tinggi. Manfaat dari penelitian ini adalah hasil dari penelitian ini diharapkan dapat menjadi dasar

informasi bagi pusat kesehatan mengenai ekspresi caspase-9 sebagai prediktor luaran pasien LLA anak.

SUMMARY

Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) failure of chemotherapy due to chemotherapy resistance due to failure to induce cell death in the apoptotic pathway. This apoptotic pathway uses a caspase cascade, one of which is through the caspase-9 as an initiation caspase. Inhibition of caspase-9 activity causes type specific chemotherapy resistance in human cancer cells. Because of the importance of caspases in the initiation and execution of apoptosis, it is important to consider that decreased caspase function or low caspase levels may result in reduced apoptosis and associated with remission in ALL patients.

This study was conducted from January 2021 to March 2022. The sample of the study was 17 children who had just been diagnosed with ALL. A total of 11 children were able to complete the induction phase of ALL chemotherapy, the remaining 6 children died before completing the induction phase of ALL chemotherapy. All patients who were able to complete the induction phase of ALL chemotherapy showed remission on bone marrow aspiration evaluation. The differences between the expression of caspase-9 who lived and died after induction phase ALL chemotherapy and differences between chemotherapy standard risk and high risk was analyzed using independent t-test. The differences between the expression of caspase-9 before and after induction phase ALL chemotherapy was analyzed using pair t-test.

The results of this study showed that the mean expression of caspase-9 before chemotherapy was higher than after chemotherapy in the remission outcome. There was no significant difference in the caspase-9 expression before chemotherapy with the condition of death. There was no significant difference in the caspase-9 expression before chemotherapy than after chemotherapy on standard risk chemotherapy compared to high risk chemotherapy. The benefit of this study is that the results of this study are expected to be the basis of information for health center regarding the expression of caspase-9 as a outcomes predictor in pediatric ALL patients.

**PERBEDAAN EKSPRESI CASPASE-9
ANTARA SEBELUM DAN SETELAH KEMOTERAPI FASE INDUKSI
PADA LEUKEMIA LIMFOBLASTIK AKUT ANAK**

Adecya Nararia Anindita, I Dewa Gede Ugrasena, Yetti Hertatiningsih
Departmen Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga

Abstrak

Latar Belakang

Kegagalan kemoterapi saat ini dikaitkan dengan kegagalan apoptosis sel leukemia. Penurunan fungsi caspase atau tingkat caspase yang rendah dapat mengakibatkan pengurangan apoptosis dan berhubungan dengan angka kesembuhan pada pasien kanker.

Metode

Penelitian prospektif ini dilakukan pada bulan Januari 2021 hingga Maret 2022. Sampel penelitian adalah anak usia 1-18 tahun yang baru terdiagnosa LLA serta memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Semua sampel menjalani kemoterapi fase induksi sesuai dengan protokol nasional LLA 2018. Ekspresi caspase-9 diperiksa dengan metode flowcytometry dengan sampel dari aspirasi sumsum tulang sebelum kemoterapi fase induksi dimulai dan diperiksa kembali saat akhir kemoterapi fase induksi. Perbedaan ekspresi caspase-9 antara sebelum dan setelah kemoterapi fase induksi pada LLA anak dianalisa menggunakan uji t berpasangan pada SPSS v21.0. Nilai $p < 0,05$ dianggap signifikan.

Hasil

Sebanyak 17 anak baru terdiagnosa LLA yang menjalani kemoterapi. Sebelas anak dapat menyelesaikan kemoterapi fase induksi, sisanya sebanyak 6 anak meninggal sebelum menyelesaikan kemoterapi fase induksi. Semua pasien yang dapat menyelesaikan kemoterapi LLA fase induksi menunjukkan hasil remisi pada evaluasi aspirasi sumsum tulang. Rerata ekspresi caspase-9 pada anak yang dapat menyelesaikan kemoterapi (38,1%) lebih dibandingkan dengan rerata caspase-9 sebelum kemoterapi (37,2%) dengan $p = 0.598$. Tidak didapatkan perbedaan yang bermakna antara rerata ekspresi caspase-9 sebelum kemoterapi yang hidup dengan anak yang meninggal ($p=0.111$). Tidak didapatkan perbedaan yang bermakna antara rerata ekspresi caspase-9 pada kemoterapi resiko rendah dibandingkan resiko tinggi ($p=0.767$).

Kesimpulan

Tidak ada perbedaan ekspresi caspase-9 antara sebelum dan setelah kemoterapi fase induksi pasien LLA anak

Kata kunci: LLA anak, caspase-9, kemoterapi fase induksi

**DIFFERENCE BETWEEN EXPRESSIONS OF CASPASE-9
BEFORE AND AFTER INDUCTION PHASE CHEMOTHERAPY IN
CHILDREN WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA**

Adecya Nararia Anindita, I Dewa Gede Ugrasena, Yetti Hertatiningsih
Department of Child Health, Faculty of Medicine, Universitas Airlangga

Abstract

Background

The failure of chemotherapy is currently associated with the failure of apoptosis of leukemic cells. Because of the importance of caspases in the initiation and execution of apoptosis, it is important to consider that decreased caspase function or low caspase levels may result in reduced apoptosis and associated with remission in ALL patients.

Methods

This prospective study was conducted from January 2021 to March 2022. The research sample was children aged 1-18 years who had just been diagnosed with ALL and met the inclusion and exclusion criteria. All sample underwent induction phase chemotherapy according to the 2018 ALL Indonesian National Protocol. Caspase-9 expression was examined by flowcytometry method with samples from bone marrow aspirates before induction phase chemotherapy was started and re-examined at the end of induction phase. The difference between caspase-9 expression before and after the induction phase chemotherapy in children with ALL was analyzed using paired t-test on SPSS v21.0. P value <0.05 was considered significant.

Results

A total of 17 children were newly diagnosed with ALL who underwent chemotherapy. Eleven children were able to complete the induction phase of chemotherapy, the remaining 6 children died before completing the induction phase of chemotherapy. All patients who completed the induction phase of ALL chemotherapy showed remission on bone marrow aspiration evaluation. The mean expression of caspase-9 in children who could completed chemotherapy (38,1%) was higher than the mean caspase-9 before chemotherapy (37,2%) with $p=0.598$. There was no significant difference between the mean expression of caspase-9 before chemotherapy who lived with children who died ($p=0.111$). There was no significant difference between the mean expression of caspase-9 on standard risk chemotherapy compared to high risk chemotherapy ($p=0.767$).

Conclusion

There is no differences between the expression of caspase-9 before and after the induction phase chemotherapy in children with ALL

Keywords: Pediatric ALL, caspase-9, Chemotherapy outcome

DAFTAR ISI

Sampul Depan	i
Sampul Dalam	ii
Sampul Untuk Memperoleh Gelar Magister	iii
Halaman Persetujuan	iv
Halaman Pengesahan	v
Halaman Penetapan Panitia Penguji Tesis	vi
Halaman Pernyataan Orisinalitas	vii
Kata Pengantar	viii
Ucapan Terima Kasih	ix
Halaman Pernyataan Persetujuan Publikasi	xiii
Ringkasan	xiv
<i>Summary</i>	xvi
Abstrak	xvii
<i>Abstract</i>	xviii
Daftar Isi.....	xix
Daftar Tabel	xxiii
Daftar Gambar	xxiv
Daftar Lampiran	xxv
Daftar Singkatan	xxvi

BAB 1 PENDAHULUAN

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 Manfaat Penelitian	3
1.4.1 Manfaat Teoritis	3
1.4.2 Manfaat Praktis	4

BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Apoptosis	5
2.1.1 Mekanisme Apoptosis	5
2.1.2 Caspase	12
2.1.3 Caspase-9	16
2.1.3.1 Lokasi dan Struktur	16
2.1.3.2 Ekspresi Protein	17
2.1.3.3 Mekanisme	17
2.1.3.4 Kekurangan dan Mutasi	24
2.2 Leukemia Limfoblastik Akut	26
2.2.1 Epidemiologi	27
2.2.2 Etiologi	28
2.2.3 Klasifikasi	29
2.2.3.1 Klasifikasi berdasarkan morfologi	29
2.2.3.2 Klasifikasi berdasarkan imunofenotip	30
2.2.4 Patogenesis	32
2.2.5 Manifestasi Klinis	33
2.2.6 Diagnosis	35
2.2.7 Faktor Prognostik	36
2.2.8 Diagnosis Banding	38
2.2.9 Penatalaksanaan	39
2.2.9.1 Tahapan kemoterapi	39
2.2.9.2 Cara kerja kemoterapi	43
2.3 Peranan Caspase-9 pada Leukemia Limfoblastik Akut	44

BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1 Kerangka konseptual	48
3.2 Hipotesis penelitian	50

BAB 4 METODE PENELITIAN

4.1 Jenis dan Rancangan Penelitian	51
4.2 Populasi, Besar Sampel dan Teknik Pengambilan Sampel	52

4.2.1 Populasi penelitian	52
4.2.2 Sampel penelitian	52
4.2.3 Kriteria inklusi	53
4.2.4 Kriteria eksklusi	53
4.2.5 Kriteria putus uji	54
4.2.6 Besar sampel	54
4.2.7 Teknik pengambilan sampel	55
4.3 Variabel Penelitian	55
4.3.1 Variabel bebas	55
4.3.2 Variabel tergantung	55
4.3.3 Variabel kendali	56
4.4 Definisi Operasional Variabel	56
4.5 Alat dan Bahan Penelitian	60
4.6 Lokasi dan Waktu Penelitian	60
4.6.1 Tempat penelitian	60
4.6.2 Waktu penelitian	61
4.7 Prosedur Pengambilan dan Pengumpulan Data	61
4.8 Bagan Kerangka Operasional	64
4.9 Analisis Data	65
4.10 Etik Penelitian	65
BAB 5 HASIL PENELITIAN	
5.1 Karakteristik Subyek Penelitian	67
5.2 Ekspresi caspase-9 sebelum dan setelah kemoterapi fase induksi	70
5.3 Luaran Kemoterapi	71
5.4 Perbedaan ekspresi caspase-9 sebelum kemoterapi dengan luaran	71
5.5 Perbedaan antara ekspresi caspase-9 sebelum dan setelah kemoterapi	72
5.6 Perbedaan antara ekspresi caspase-9 sebelum dan setelah kemoterapi fase induksi berdasarkan jenis LLA	73

BAB 6 PEMBAHASAN

6.1 Karakteristik Subyek Penelitian	74
6.2 Ekpresi caspase-9 sebelum dan setelah kemoterapi fase induksi	79
6.3 Ekpresi caspase-9 dan Luaran	83

BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN

7.1 Kesimpulan	93
7.2 Saran	93

Daftar Pustaka	94
Lampiran	102

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Tabel Klasifikasi WHO	31
Tabel 4.1 Definisi Operasional Variabel	56
Tabel 4.2 Jadwal kegiatan	61
Tabel 5.1 Data Demografi Anak dengan LLA	68
Tabel 5.2 Hasil laboratorium pada anak dengan LLA	69
Tabel 5.3 Klasifikasi LLA (FAB, imunofenotiping, stratifikasi resiko)	70
Tabel 5.4 Hasil pemeriksaan ekspresi caspase-9 sebelum dan setelah kemoterapi fase induksi	71
Tabel 5.5 Luaran kemoterapi pada anak dengan LLA	71
Tabel 5.6 Perbedaan ekspresi caspase-9 antara LLA anak yang hidup dan meninggal	72
Tabel 5.7 Perbedaan ekspresi caspase-9 antara sebelum dan setelah kemoterapi fase induksi	72
Tabel 5.8 Perbedaan ekspresi caspase-9 sebelum dan setelah kemoterapi fase induksi berdasarkan jenis LLA	73

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Perbedaan apoptosis, piroptosis, onkosis, autofagi dan nekrosis	7
Gambar 2.2 Mekanisme apoptosis	9
Gambar 2.3 Mekanisme aktivasi dan inhibisi caspase	10
Gambar 2.4 Macam-macam caspase	15
Gambar 2.5 Caspase-9	16
Gambar 2.6 Gambar A. Ekson Gambar B. Ekson Caspase	17
Gambar 2.7 Aktivasi caspase-9	18
Gambar 2.8 Regulasi caspase-9 melalui regulator endogen di berbagai jalur persinyalan	24
Gambar 2.9 Gambar sel pembentuk darah	27
Gambar 2.10 Gambar Klasifikasi berdasarkan morfologi (A) LLA L1 (B) LLA L2 (C) LLA L3	30
Gambar 2.11 Gambar perbedaan perkembangan sel normal dan sel kanker	33
Gambar 2.12 Protokol Kemoterapi LLA Risiko Biasa Fase Induksi Tahun 2018	42
Gambar 2.13 Protokol Kemoterapi LLA Risiko Tinggi Fase Induksi Tahun 2018	42
Gambar 3.1 Kerangka konsep penelitian	48
Gambar 4.1 Alur penelitian	64
Gambar 5.1 <i>Flowchart</i> penelitian	67

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Lembar Pengumpul Data	102
Lampiran 2 Prosedur Aspirasi Sumsum Tulang	104
Lampiran 3 Prosedur Pemeriksaan Hapusan Darah Aspirasi Sumsum Tulang	110
Lampiran 4 Prosedur Pemeriksaan Ekspresi Caspase-9	114
Lampiran 5 Anggaran Biaya	117
Lampiran 6 <i>Information to consent</i>	118
Lampiran 7 <i>Informed Consent</i>	122
Lampiran 8 <i>Refused Consent</i>	123
Lampiran 9 Etik Penelitian	124
Lampiran 10 SPSS	125
Lampiran 11 Hasil Flow <i>cytometry</i> Caspase-9	126

DAFTAR SINGKATAN

6-MP	: 6- Mercaptopurine
AD	: Alzheimer Disease
ALS	: Amyotrophic Lateral Sclerosis
Apaf-1	: Apoptotic protease activating factor-1
APIP	: Apaf-1-interacting protein
Caspase	: Cystein Aspartat Spesific Protease
CK	: Casein Kinase
CPA	: Cyclophosphamide
DEFCAP	: Death effector filament-forming Ced-4-like apoptosis protein
DNA	: Deoxyribonucleic Acid
DNR	: Daunorubicin
DR	: Death Receptor
ER	: Endoplasma Reticulum
ERK	: Extracellular signal-regulated kinases
FAB	: French-American-British Classification
FADD	: Fas-Associative Death Domain
G-1	: Gap-1
G-2	: Gap-2
HBXIP	: Hepatitis B X-interacting protein
HCA	: Hepatocellular Carcinoma Antigen
Hsp70	: Heat Shock Protein 70
LLA	: Leukemia Limfoblastik Akut
M	: Mitosis
Mtx	: Methotrexate
NAC	: Nucleotide-binding domain and caspase recruitment domain
PHAP	: Putative HLA-DR-associated protein
PK	: Protein Kinase
S	: Sintesis
ROS	: Reactive Oxygen Species
TNF	: Tumor Necrosis Factor

TUCAN	: <i>Tumor-upregulated CARD-containing antagonist</i>
UKK	: Unit Kerja Kelompok
UV	: <i>Ultraviolet</i>
VCS	: <i>Vincristine</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>
XIAP	: <i>X-chromosome-linked inhibitor of apoptosis protein</i>