

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Pada 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 (Kapoor dan Singh, 2018). Dua 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 (Li *et al.*, 2017). Diharapkan aktivasi caspase-9 dapat menjadi target terapi untuk pengobatan LLA (Dorrie *et al.*, 2001).

Kombinasi kemoterapi telah meningkatkan prognosis LLA selama beberapa dekade terakhir, namun kekambuhan masih terjadi pada 20% hingga 30% kasus dan angka kekambuhan di Indonesia sebesar 30% (Holleman *et al.*, 2003; Larasati, 2016). Kesintasan 5 tahun pasien leukemia secara keseluruhan berbeda di setiap negara seperti di Amerika Serikat 50,1%, Inggris 42,3%, Jerman 46,7%, dan di Indonesia tahun 2008, didapatkan probabilitas kesintasan 5 tahun pada LLA sebesar 28,9% (Simanjorang, Kodim dan Tehuteru, 2013). Rendahnya angka kesintasan dan tingginya angka kekambuhan penderita LLA apabila tidak di atasi akan menyebabkan angka kematian yang semakin tinggi.

Kemoterapi fase induksi menghilangkan sekitar 99,9% sel kanker, mencapai remisi pada 90% pasien sehingga respon awal kemoterapi fase induksi memprediksi kesintasan LLA (Broto *et al.*, 2021). Sebanyak 80% mengalami remisi sempurna, namun hanya 30% dengan angka kesintasan tinggi (Bhojwani *et al.*, 2009). LLA risiko tinggi 1,49 kali lebih sering mengalami kekambuhan setelah kemoterapi fase induksi dibandingkan dengan risiko biasa (Zawitkowski *et al.*, 2020). Resistensi kemoterapi secara klinis diketahui pada tingkat remisi yang berkurang, tingkat relaps yang lebih tinggi, dan kelangsungan hidup yang menurun secara keseluruhan. Resistensi terhadap apoptosis pada leukemia akut sering disebabkan oleh ekspresi gen yang menyimpang. Translokasi kromosom adalah contoh klasik dari ekspresi gen menyimpang pada leukemia akut (Salama *et al.*, 2005). Selain itu, sel limfoid yang kekurangan caspase-9 tidak menampilkan tanda-tanda apoptosis sehingga meningkatkan kelangsungan hidup sel kanker (Ekert *et al.*, 2004).

Identifikasi awal pasien dengan leukemia akut kemoresisten yang beresiko gagal mencapai remisi setelah kemoterapi induksi adalah penting, sehingga pasien dapat ditawarkan terapi yang lebih agresif atau alternatif pada awal penyakit (Salama *et al.*, 2005). 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 (*targeted therapy*) masih memerlukan penelitian lebih lanjut (Ghavami *et al.*, 2009).

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat perbedaan ekspresi caspase-9 antara sebelum dan setelah kemoterapi fase induksi pada Leukemia Limfoblastik Akut anak?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Mengetahui perbedaan ekspresi caspase-9 antara sebelum dan setelah kemoterapi fase induksi pada Leukemia Limfoblastik Akut anak.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Menganalisis perbedaan ekspresi caspase-9 antara sebelum dan setelah kemoterapi fase induksi pada Leukemia Limfoblastik Akut anak risiko biasa dengan risiko tinggi.
2. Menganalisis perbedaan ekspresi caspase-9 sebelum kemoterapi fase induksi pada Leukemia Limfoblastik Akut anak yang hidup dan meninggal.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

1. Pemahaman respons apoptosis limfoblast terhadap kemoterapi dapat memberikan wawasan tentang resistensi obat kemoterapi atau sitostatika dan kegagalan mencapai luaran remisi sekaligus risiko kekambuhan (*relaps*).

2. Kegagalan kemoterapi atau kegagalan mencapai remisi pada LLA anak dapat sebagian dijelaskan akibat kegagalan apoptosis walaupun telah menggunakan regimen kemoterapi terstandarisasi.

1.4.2 Manfaat Praktis

1. Perubahan kadar caspase-9 yang terbukti berhubungan dengan luaran kemoterapi fase induksi dapat dimanfaatkan untuk pemberian kemoterapi yang memfokuskan pada peningkatan protein tersebut.
2. Memberikan wawasan untuk pertimbangan terapi pada LLA anak dengan pendekatan proses apoptosis melalui kemoterapi pada target (*targeted therapy*) di masa depan.