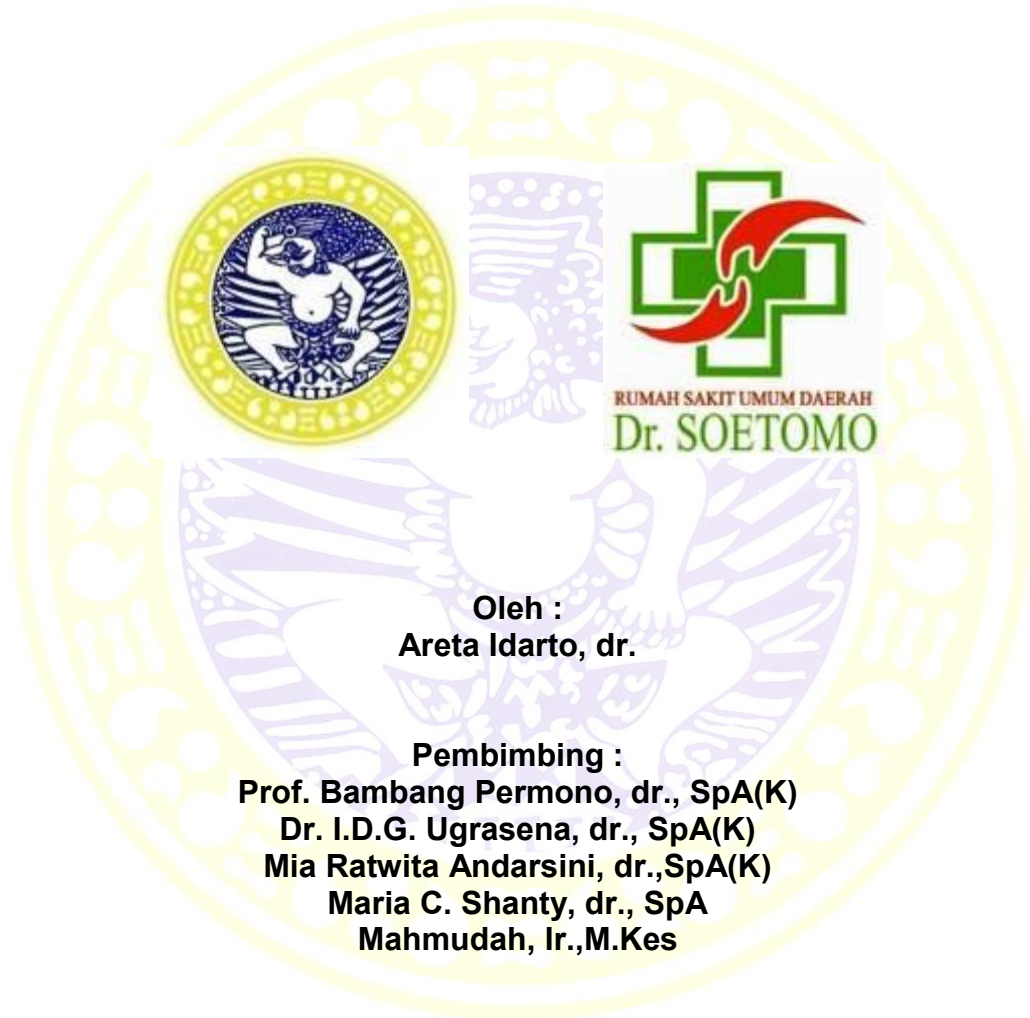


HUBUNGAN POLIMORFISME GEN *GLUTATHIONE S-TRANSFERASE THETA 1* DAN LUARAN KEMOTERAPI FASE INDUKSI LEUKEMIA LIMFOBLASTIK AKUT ANAK

Penelitian Karya Ilmiah Akhir

Untuk Memenuhi Persyaratan Dalam Menyelesaikan
Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Kesehatan Anak



Oleh :
Areta Idarto, dr.

Pembimbing :
Prof. Bambang Permono, dr., SpA(K)
Dr. I.D.G. Ugrasena, dr., SpA(K)
Mia Ratwita Andarsini, dr., SpA(K)
Maria C. Shanty, dr., SpA
Mahmudah, Ir., M.Kes

**DEPARTEMEN ILMU KESEHATAN ANAK
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
RSUD Dr. SOETOMO SURABAYA
2015**

LEMBAR PENGESAHAN

Penelitian Karya Ilmiah Akhir

**HUBUNGAN POLIMORFISME GEN *GLUTATHIONE S-TRANSFERASE*
THETA 1 DAN LUARAN KEMOTERAPI FASE INDUKSI
LEUKEMIA LIMFOBLASTIK AKUT ANAK**

Oleh :

Areta Idarto, dr.

Disetujui untuk diterima setelah diuji oleh:
Tim Penguji Departemen/SMF Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo Surabaya

Tanggal 29 September 2015

Ketua Program Studi

Departemen/SMF Ilmu Kesehatan Anak
FK UNAIR/RSUD Dr. Soetomo



Dr. I Dewa Gede Ugrasena, dr., SpA(K)

Koordinator LITBANG

Departemen/SMF Ilmu Kesehatan Anak
FK UNAIR/RSUD Dr. Soetomo



Mahrus A. Rahman, dr., SpA(K)

Ketua Departemen/SMF Ilmu Kesehatan Anak
FK UNAIR/RSUD Dr. Soetomo



Sjamsul Arief, dr., SpA(K), MARS

LEMBAR PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa laporan hasil penelitian karya ilmiah akhir dengan judul

HUBUNGAN POLIMORFISME GEN *GLUTATHIONE S-TRANSFERASE THETA 1* DAN LUARAN KEMOTERAPI FASE INDUKSI LEUKEMIA LIMFOBLASTIK AKUT ANAK

Beserta seluruh isinya adalah benar-benar karya saya sendiri, dan saya tidak melakukan penjiplakan atau pengutipan dengan cara-cara yang tidak sesuai dengan etika yang berlaku dalam masyarakat keilmuan.

Atas pernyataan ini, saya siap menanggung resiko/sanksi yang akan dijatuhkan pada saya apabila dikemudian hari ada pelanggaran terhadap etika keilmuan dalam karya saya ini atau ada klaim dari pihak lain terhadap keaslian karya saya ini.

Surabaya, 29 September 2015

Yang membuat pernyataan



Areta Idarto, dr.

LEMBAR KEPUTUSAN TIM PENGUJI

HUBUNGAN POLIMORFISME GEN *GLUTATHIONE S-TRANSFERASE*
THETA 1 DAN LUARAN KEMOTERAPI FASE INDUKSI
LEUKEMIA LIMFOBLASTIK AKUT ANAK

Oleh :

Areta Idarto, dr.

Disetujui untuk diterima setelah diuji oleh:
Tim Penguji Departemen/SMF Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo Surabaya

Tanggal 29 September 2015

Pembimbing:

Prof. Bambang Permono, dr., SpA(K)
Dr. I Dewa Gede Ugrasena, dr., SpA(K)
Mia Ratwita Andarsini, dr., SpA(K)
Maria C. Shanty, dr., SpA



Pembimbing Metodologi dan Statistik:

Mahmudah, Ir., M.Kes



Penguji:


Ketua:

Sjamsul Arief, dr., SpA(K), MARS



Anggota:

Prof. Dr. Sjaifullah Noer, dr., SpA(K)
Retno Asih Setyoningrum., dr., SpA(K)
I Ketut Alit Utamayasa, dr., SpA(K)
Dwiyanti Puspitasari, dr., SpA(K), DTM&H, MCTM(TP)



LEMBAR PENGESAHAN BUKTI KEPEMILIKAN

Yang bertanda tangan dibawah ini

 
Areta Idarto, dr

Menyatakan bahwa semua data penelitian yang berjudul:

HUBUNGAN POLIMORFISME GEN *GLUTATHIONE S-TRANSFERASE THETA 1* DAN LUARAN KEMOTERAPI FASE INDUKSI LEUKEMIA LIMFOBLASTIK AKUT ANAK

Adalah milik Divisi Hematologi-Onkologi
Departemen/SMF Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo Surabaya

Ketua Divisi Hematologi-Onkologi
Departemen/SMF Ilmu Kesehatan Anak



Dr. I Dewa Gede Ugrasena, dr., SpA(K)

Mengetahui,

Ketua Program Studi
Departemen/SMF Ilmu Kesehatan Anak
FK UNAIR/RSUD Dr. Soetomo



Dr. I Dewa Gede Ugrasena, dr., SpA(K)

Ketua
Departemen/SMF Ilmu Kesehatan Anak
FK UNAIR/RSUD Dr. Soetomo



Sjamsul Arief, dr., SpA(K), MARS

KATA PENGANTAR

Keganasan terbanyak pada anak-anak adalah leukemia limfoblastik akut (LLA) dengan angka pencapaian remisi yang masih belum memuaskan. Evaluasi hasil kemoterapi dilakukan melalui pemeriksaan morfologi limfoblas yang didapat dari aspirasi sumsum tulang. Pencapaian remisi setelah fase induksi kemoterapi pada anak dengan LLA merupakan suatu pertanda prognosis yang baik. Berbagai macam faktor dapat mempengaruhi luaran kemoterapi dipengaruhi oleh berbagai faktor, salah satunya adalah polimorfisme gen *Glutathione s-transferase theta 1* (GSTT1).

Gen GSTT1 merupakan gen pengkode enzim yang terlibat dalam proses metabolisme obat kemoterapi. Enzim GSTT1 memiliki fungsi detoksifikasi dan eliminasi zat xenobiotik termasuk obat anti kanker. Jika terjadi delesi pada gen pengkode enzim tersebut, maka aktivitas enzim yang menurun dapat menghambat apoptosis dan meningkatkan proliferasi sel neoplastik. Studi sebelumnya telah melaporkan adanya hubungan antara polimorfisme gen GSTT1 dengan risiko kerentanan untuk menjadi sakit maupun dengan luaran kemoterapi LLA anak, beberapa studi lain masih kontroversial.

Dengan mengetahui status polimorfisme gen GSTT1 di awal fase induksi kemoterapi menjadi suatu pertimbangan dalam pemilihan agen kemoterapi serta penentuan stratifikasi risiko LLA. Tata laksana ideal yang

disesuaikan dengan kebutuhan masing-masing individu berdasarkan peta genetik diharapkan dapat memperbaiki luaran kemoterapi.

Penelitian ini dilakukan sebagai salah satu persyaratan dalam menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis – I Ilmu Kesehatan Anak di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga / RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Untuk segala keterbatasan dalam penyusunan dan pelaksanaan karya ilmiah ini, penulis menerima dengan terbuka setiap asupan, kritik dan saran. Akhir kata semoga penelitian ini dapat bermanfaat bagi kemajuan ilmu pengetahuan dan anak Indonesia.

Surabaya, 29 September 2015

Penulis

UCAPAN TERIMAKASIH

Segala puji syukur ke hadirat Allah pencipta langit dan bumi untuk berkat dan penyertaanNya yang setia sehingga penelitian karya ilmiah akhir sebagai salah satu persyaratan dalam pendidikan dokter spesialis anak ini dapat saya penuhi. Hanya Tuhan Yesus yang mampukan saya dalam segala perkara.

Dalam kesempatan ini ucapan terima kasih yang tulus saya sampaikan kepada guru-guru saya tercinta: **Prof. Bambang Permono, dr., Sp.A(K), Dr. I Dewa Gede Ugrasena, dr., Sp.A(K), Mia Ratwita Andarsini, dr., Sp.A(K), Maria C. Shanty, dr., Sp.A, Andi Cahyadi, dr., Sp.A, Ir. Mahmudah, M.Kes** yang telah bersedia membimbing dan memberikan arahan sejak awal hingga akhir penelitian ini.

Rasa hormat dan terima kasih saya ucapkan kepada: **Prof. Dr. Agung Pranoto, dr., MSc, Sp.PD-KEMD** selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, **H. Dodo Anando, dr., MPH** selaku Direktur RSUD Dr. Soetomo Surabaya, **Prof. Dr. Triyono, dr. Sp.Rad(K)** selaku Ketua Tim Koordinasi Pelaksanaan Pendidikan Dokter Spesialis Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang telah memberikan kesempatan dan fasilitas selama masa pendidikan keahlian saya.

Kepada **Sjamsul Arief, dr., Sp.A(K), MARS** selaku Ketua Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga / RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang telah menjadi guru, ayah,

pembimbing yang sabar dan bijaksana selama saya menempuh pendidikan, saya haturkan terima kasih. Terima kasih kepada Kepala Program Studi **Dr. I Dewa Gede Ugrasena, dr., Sp.A(K)** yang selalu mengobarkan semangat juang para muridnya untuk tidak mudah menyerah dan selalu mengingatkan apa yang menjadi “tugas, kewajiban dan tanggung jawab” kami. Kepada **Siti Nurul Hidayati, dr., M.Kes, Sp.A(K)** selaku Sekretaris Program Studi dan **Mahrus A. Rahman, dr., Sp.A(K)** selaku koordinator Litbang Departemen/SMF Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr.Soetomo Surabaya atas bimbingan arahan dan petunjuk yang diberikan selama masa pendidikan.

Kepada seluruh tim penguji atas segala asupan dalam penyusunan karya ilmiah ini, saya haturkan terima kasih, **Prof. Dr. Sjaifullah Noer, dr., Sp.A(K)**, **Retno Asih Setyoningrum, dr., Sp.A(K)**, **I Ketut Alit Utamayasa, dr., Sp.A(K)**, dan **Dwiyanti Puspitasari, dr., Sp.A(K), DTM&H,MCTM(TP)**.

Ucapan terima kasih kepada **seluruh staf pengajar Departemen/SMF Ilmu Kesehatan Anak RSUD Dr. Soetomo Surabaya** yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu, dan kepada **seluruh rekan paramedis di Instalasi Rawat Inap, Instalasi Rawat Jalan dan Instalasi Rawat Darurat RSUD Dr.Soetomo Surabaya**, atas segala bantuan dan kerja sama yang telah terjalin selama ini. Kepada seluruh pasien yang pernah saya layani di RSUD Dr. Soetomo, Surabaya; RSUD Soe, Timor Tengah Selatan, Nusa Tenggara Timur; RSUD Balung, Jember; RS

Pupuk Kaltim Bontang, Kalimantan Timur, ucapan terima kasih tidak akan pernah cukup karena telah membantu saya untuk belajar dan berproses menjadi dokter yang lebih baik, janji saya untuk selalu mengutamakan kepentingan pasien akan selalu berusaha saya pegang sampai akhir.

Kepada **Komisaris Besar Polisi (Purn) Idarto Tjitrobyono, SH, MH**, pahlawan hati, cinta pertama dan ayah terbaik saya. Terima kasih Pah, karena selalu percaya bahwa saya mampu menyelesaikan setiap perkara dengan kebaikan hati, ketekunan, usaha dan doa. Kepada **Anntika Sadeli Putri, drg.**, the centre of my universe who made me from scratch, my loving angel, mama adalah cinta Tuhan Yesus kepada saya, yang selalu menyebut nama saya dalam doa-doanya, yang selalu ada untuk saya, yang selalu memiliki jawaban yang menenangkan hati dan jiwa saya atas segala pertanyaan hidup, yang selalu menanamkan kebaikan, ketulusan, kesabaran dan kerendahan hati, who always believes in me and proud of me, terima kasih Mah untuk selalu memberi semangat yang tidak ada putusnya, untuk memberikan tawa di setiap kesedihan dan kekecewaan, dan untuk cinta tanpa syarat. Pencapaian saya dalam masa pendidikan ini, saya persembahkan untuk papa dan mama. Kepada adik saya satu-satunya, **Deo Idarto, dr.**, a cardiologist to be, thank you for the support, the prayers, and the annoying motivational methods you showed me by always over smart me in every step of the way.

Kepada **Arga Patrianagara, dr.**, terima kasih untuk segala bentuk dukungan, semangat, ketulusan, cinta dan kesetiaan dalam mendampingi

saya selama masa pendidikan ini. Thank you for being a constant reminder of a lifetime passion, a soul that never loses faith in God. Tuhan sungguh teramat baik. Untuk sahabat saya, **Ni Made Ayu Wulan Sari, dr.**, terima kasih telah menjadi sumber inspirasi dan pemberi semangat. Kepada **Putri Ayuningtyas, ST, M.Kom**, beloved alter ego, thank you for the positive vibes. The sky is indeed our limit. Kepada **Sevline E. Ompusunggu, dr., Sp.BS** we are so going around the world!, terimakasih telah menjadi sumber motivasi yang membanggakan. Kepada **Risky Vitria Prasetyo, dr., Sp.A(K)**, we crossed each other's path for a reason, thank you for being a guru, mentor, sister, a friend, and a helping hand. You have inspired me the moment we talked about passion and life, thank you for showing me what being strong really means, "to do the right things, and to do things right".

Kepada rekan-rekan seperjuangan saya: **Ahmad Mahfur, dr., Djuhdi Husnuddin, dr., Wahyu Wibowo, dr., M.Kahfi, dr., Adrianus H. Seputra, dr., Thoufik Hidayat, dr., Yeni Kusumawati, dr., Nurul Yudhi P, dr., dan Laily Mufidah, dr.**, walaupun kita tidak selalu „aku“, kalian selalu dapat diandalkan, mari kita selesaikan ini semua teman! Kepada **seluruh teman sejawat PPDS I Departemen/SMF Ilmu Kesehatan Anak FK UNAIR/RSUD Dr.Soetomo Surabaya** yang tidak bisa saya sebutkan satu per satu, terima kasih atas bantuan dan dukungannya.

Terima kasih kepada semua pihak yang telah memberi dukungan hingga karya ilmiah akhir ini dapat saya selesaikan. Semoga apa yang kita

perbuat boleh jadi berkat bagi sesama dan semoga Tuhan selalu menyertai dan memberkati kita semua. Amin.

Penulis



RINGKASAN

Telah dilakukan penelitian observasional analitik untuk membuktikan hubungan antara polimorfisme gen Glutathione s-transferase (GSTT1) terhadap luaran kemoterapi fase induksi pada leukemia limfoblastik akut (LLA) anak. Pada penelitian ini terdapat 85 pasien dengan LLA baru terdiagnosis di instalasi rawat inap RSUD Dr. Soetomo Surabaya selama periode penelitian Juni hingga Desember 2014. Dari 85 pasien sebanyak 9 pasien menarik diri sehingga terdapat 73 pasien LLA yang termasuk dalam subyek yang dianalisis.

Polimorfisme gen GSTT1 ditegakkan jika dalam analisis PCR didapatkan delesi gen GSTT1 pada basa primer melalui metode RFLP. Sebanyak 25 (34,2%) dari 73 pasien pada penelitian ini menunjukkan polimorfisme gen GSTT1. Sebanyak 68% pasien pada kelompok gen GSTT1 *null* merupakan pasien LLA risiko tinggi, sedangkan pada kelompok gen GSTT1 *non null* didominasi oleh 60,4% pasien LLA risiko biasa. Tidak ada hubungan antara polimorfisme gen GSTT1 terhadap stratifikasi LLA anak. Untuk kelompok anak dengan LLA risiko biasa, tidak ada hubungan antara polimorfisme gen GSTT1 dengan luaran kemoterapi fase induksi remisi dan gagal remisi. Tidak ada hubungan antara polimorfisme gen GSTT1 dengan luaran kemoterapi fase induksi hidup dan meninggal, remisi dan gagal remisi pada anak dengan LLA risiko tinggi. Dalam penelitian ini dapat disimpulkan bahwa polimorfisme gen

GSTT1 berhubungan dengan luaran kemoterapi fase induksi (hidup dan meninggal) pada anak dengan LLA risiko biasa.

