

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Pencapaian remisi setelah fase induksi kemoterapi pada anak dengan leukemia limfoblastik akut (LLA) merupakan suatu pertanda prognosis yang baik (Caroll, 2003; Cazzaniga, 2005). Secara umum, angka gagal remisi pada anak dengan LLA yang menjalani kemoterapi adalah sebesar 20% di seluruh dunia (Gaynon, 2000; Silverman, 2000; Reiling, 2013; Robison, 2003). Pada tahun 2006-2010, sebanyak 20% pasien LLA anak di RSUD Dr. Soetomo Surabaya mengalami gagal remisi (Data poli Hematogi-Onkologi RSUD Dr. Soetomo Surabaya). Luaran setelah kemoterapi fase induksi dipengaruhi oleh berbagai faktor, salah satunya adalah polimorfisme gen *Glutathione s-transferase theta 1* (GSTT1), enzim yang terlibat dalam metabolisme obat kemoterapi (Brisco, 2000; Evans, 2003). Mekanisme molekuler yang mendasari proses ini dan dampaknya terhadap luaran kemoterapi belum sepenuhnya dipahami (Krajinovic, 2002; Tang, 2013).

Pada tahun 2006 – 2010 tercatat 244 pasien LLA anak di RSUD Dr. Soetomo, Surabaya. Sebanyak 124 (50,8%) anak menjalani protokol risiko tinggi dengan luaran remisi sebesar 61 (49,2%) anak, gagal remisi sebesar 25 (20,2%), dan meninggal saat pengobatan sebesar 27 (21,8%), sedangkan 11 (8,8%) anak tidak menyelesaikan kemoterapi. Luaran dari

120 (49,2%) anak dengan LLA risiko biasa adalah remisi sebanyak 93 (77,5%) anak, gagal remisi sebanyak 4 (3,3%) anak, dan meninggal 19 (15,9%) anak, sedangkan 4 (3,3%) anak tidak menyelesaikan kemoterapi (Data poli hematologi onkologi RSUD Dr. Soetomo Surabaya). Luaran kemoterapi dipengaruhi oleh respons individu terhadap obat kemoterapi. Faktor yang diketahui turut berperan adalah jenis kelamin, usia, ras, hitung jumlah leukosit saat diagnosis, imunofenotip dan keterlibatan sistem saraf pusat (Silverman, 2010). Setiap populasi memiliki gambaran polimorfisme genetik yang berbeda (Evans, 2003; Urayama, 2013; Vijayakhrisan, 2010). Pemahaman terhadap polimorfisme gen yang terlibat dalam farmakokinetik dan farmakodinamik membantu tata laksana kemoterapi pada LLA anak (Josephy, 2010; Vijayakhrisan, 2010).

Salah satu gen yang terlibat dalam metabolisme obat kemoterapi, adalah gen pengkode enzim *glutathione S-transferase theta 1* (GSTT1) (Pemble, 1994). Enzim GSTT1 memiliki fungsi detoksifikasi dan eliminasi zat xenobiotik, termasuk obat anti kanker (Chen, 1997; Krajinovic, 2002; Pakasama, 2005; Thorn, 2012; Ye, 2005). Delesi pada gen pengkode GSTT1 dapat menurunkan aktivitas enzim, sehingga menghambat apoptosis dan meningkatkan proliferasi sel neoplastik (Kearns, 2001; Traverso, 2013; Wiencke, 1995). Beberapa studi melaporkan hubungan antara polimorfisme GSTT1 dengan kerentanan dan luaran kemoterapi pada pasien LLA anak (Anderer, 2000; Chen, 1997; Stanulla, 2000; Suneetha, 2011; Takanashi, 2003; Tew, 1994). Pasien LLA anak dengan gen GSTT1 *null* memiliki risiko kekambuhan yang lebih tinggi (Anderer,

2000; Stanulla, 2000). Beberapa peneliti lain melaporkan bahwa polimorfisme GSTT1 tidak berhubungan dengan luaran kemoterapi LLA anak dan tidak berhubungan dengan risiko LLA anak (Davies, 2002; Vijayakhrisnan, 2010).

Perbedaan etnis dalam populasi menentukan polimorfisme gen GSTT1 dan hubungannya terhadap metabolisme obat kemoterapi. Dengan mengetahui hubungan dan peran polimorfisme gen GSTT1 pada metabolisme obat kemoterapi maka penyesuaian dosis dan regimen kemoterapi bagi anak yang menampilkan polimorfisme gen GSTT1 dapat membantu menurunkan angka kegagalan remisi (Josephy, 2010; Mossalam, 2006; Urayama, 2013; Vijayakhrisnan, 2010). Penelitian yang akan dilakukan di RSUD Dr. Soetomo Surabaya, diharapkan dapat memberikan gambaran mengenai hubungan polimorfisme gen GSTT1 pada pasien LLA anak yang mendapat kemoterapi.

1.2 Rumusan masalah

Apakah terdapat hubungan polimorfisme gen GSTT1 dan luaran kemoterapi fase induksi pada leukemia limfoblastik akut anak?

1.3 Tujuan penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Untuk menganalisis hubungan polimorfisme gen GSTT1 dan luaran kemoterapi fase induksi pada leukemia limfoblastik akut anak.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Mengetahui kejadian polimorfisme gen GSTT1 pada anak dengan leukemia limfoblastik akut.
2. Menganalisis hubungan polimorfisme gen GSTT1 dan luaran kemoterapi fase induksi pada anak dengan leukemia limfoblastik akut risiko biasa.
3. Menganalisis hubungan polimorfisme gen GSTT1 dan luaran kemoterapi fase induksi pada anak dengan leukemia limfoblastik akut risiko tinggi.

1.4 Manfaat penelitian

1.4.1 Manfaat teoritis

Memberikan penjelasan ilmiah mengenai hubungan polimorfisme gen GSTT1 dan luaran LLA anak pasca kemoterapi fase induksi pada LLA risiko tinggi maupun risiko biasa.

1.4.2 Manfaat praktis

Memberikan masukan kepada institusi Departemen / SMF Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga / RSUD Dr. Soetomo, Surabaya, sebagai bahan pertimbangan dalam penggunaan kemoterapi maupun penyusunan protokol LLA anak.