

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Leukemia akut merupakan keganasan klonal akibat mutasi gen somatik pada progenitor hematopoietik di sumsum tulang yang terjadi pada prekursor seri limfoid (limfoblas) atau myeloid (myeloblas) dengan akibat terhentinya perkembangan (*arrest of development*) sel hematopoietik normal pada sumsum tulang. Pertumbuhan sel blas yang berlebihan akan mendesak sel-sel hematopoietik lainnya di sumsum tulang sehingga menimbulkan gejala klinis seperti netropenia, anemia, dan trombositopenia. Keganasan tersebut juga ditandai dengan ekspresi berlebih COX-2 dan *nuclear factor kappa-B* (NFkB) (Evans *et al.*, 2008).

Berdasarkan data epidemiologi didapatkan insiden leukemia akut di dunia terjadi sekitar 2,4 kasus pada setiap 100.000 populasi per tahun. Sedangkan di Indonesia, insiden leukemia akut diprediksi sekitar 3,4 kasus setiap 100.000 populasi per tahun. Leukemia akut menduduki 10 persen dari keseluruhan kanker pada manusia dan menyebabkan kematian pada anak-anak dan dewasa dibawah usia 35 tahun (chandrayani, 2009).

Saat ini, hanya sekitar 20-30% dari pasien leukemia akut dewasa saja yang mengalami remisi komplit dengan regimen kemoterapi standar. Sedangkan pada anak, sebanyak 30% mengalami kegagalan terapi menggunakan regimen standar antara lain glukokortikoid, L-asparaginase, anthracycline, dan thiopurin.

Protokol kemoterapi terdiri atas 4 komponen antara lain fase induksi, konsolidasi, maintenance, dan profilaksis sistem saraf pusat. Disetiap fase terapi menggunakan kombinasi agen kemoterapi dan kortikosteroid. Namun, terapi kombinasi yang ada saat ini memiliki begitu banyak efek samping. Selain harga yang mahal dan angka kekambuhan yang masih tinggi, pemberian kemoterapi dosis tinggi mengakibatkan keterlibatan sistemik dimana sel-sel sehat yang memiliki proliferasi cepat misalnya rambut akan ikut terganggu (Conter *et al.*, 2004).

Sejak tahun 1999 banyak ilmuwan yang bereksperimen dengan menggunakan medan listrik untuk berbagai macam kepentingan medis. Hal ini dikarenakan kemampuan medan listrik dengan besaran tertentu (yang tidak menimbulkan efek kerusakan jaringan maupun nyeri) dalam merubah permeabilitas membran sel baik *reversible* maupun *irreversible* bergantung besar voltase yang diberikan (Miklavc, 2006). Perubahan permeabilitas tersebut disebabkan oleh pembentukan pori akibat paparan listrik dan biasa disebut elektroporasi. Elektroporasi telah digunakan dalam banyak penelitian untuk meningkatkan uptake obat-obatan kemoterapi ke dalam sel target (sel kanker). Disamping itu paparan listrik juga diketahui mampu mempengaruhi potensial membran sel, mitokondria, endoplasmik retikulum, dan membran plasma. Perubahan tersebut akan menyebabkan pelepasan ion kalsium dari mitokondria dan retikulum endoplasmik dan hal ini akan memunculkan kaskade apoptosis melalui aktivasi Kaspase (Beebe, 2009).

Selain elektroporasi melalui pemberian paparan listrik, Aspirin dan obat anti-inflamasi non-steroid (OAINS) yang lain juga diketahui mampu menginduksi apoptosis pada sel leukemia kronik dan beberapa sel kanker lain. Dari hasil

penelitian yang telah dilakukan oleh *Unitat de Bioquimica* menyatakan bahwa aspirin bekerja dengan menghambat aktivasi inhibitor kappa β kinase sehingga proses degradasi NF κ B tidak terjadi dan NF κ B tetap tidak aktif terikat I κ B di sitoplasma. Dengan menekan aktivasi NF κ B maka aktifitas COX-2 dan gen supresor tumor p53 yang mengalami mutasi juga dapat teregulasi sehingga proliferasi dan apoptosis dari sel yang mengalami keganasan tersebut dapat dikendalikan. (Shimizu *et al.*, 2009). Kombinasi elektroporasi menggunakan paparan listrik dengan besaran tertentu dalam penelitian ini diharapkan akan meningkatkan *uptake* aspirin ke dalam sel target, sehingga dapat menurunkan dosis terapi aspirin dengan menurunnya barrier absorpsi obat ke intrasel.

1.2 Rumusan Masalah

1.2.1 Umum

Apakah kombinasi elektroporasi dan aspirin dapat menginduksi apoptosis kultur sel mononuclear darah tepi pasien leukemia akut?

1.2.2 Khusus

1.2.2.1 Apakah kombinasi elektroporasi dan aspirin dapat menginduksi apoptosis kultur sel mononuclear darah tepi pasien leukemia akut melalui mekanisme penghambatan kerja NF κ B?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Umum

Untuk mengetahui efek kombinasi elektroporasi dan aspirin dalam menginduksi apoptosis kultur sel mononuclear darah tepi pasien leukemia akut

1.3.2 Tujuan Khusus

1.3.2.1 Untuk menentukan prosentase ekspresi NFkB pada kultur sel leukemia yang diberikan dan tidak diberikan perlakuan kombinasi elektroporasi dan aspirin.

1.3.2.2 Untuk menentukan dosis aspirin yang dapat meningkatkan apoptosis paling tinggi dengan melihat prosentase ekspresi NFkB pada kultur sel yang diberi perlakuan.

1.3.2.3 Untuk menentukan korelasi antara dosis aspirin yang digunakan dengan ekspresi NFkB pada kultur sel leukemia akut.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Dapat meningkatkan pemahaman mengenai mekanisme elektroporasi pada kultur sel mononuclear darah tepi pasien leukemia akut

1.4.2 Dapat meningkatkan pemahaman mengenai efikasi obat-obatan OAINS pada mekanisme induksi apoptosis kultur sel mononuclear darah tepi pasien leukemia akut

1.4.3 Dapat memberikan alternatif terapi yang lebih murah dan efek samping lebih rendah dengan kombinasi elektroporasi dan aspirin