

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Leukemia Akut

2.1.1 Definisi

Leukemia adalah penyakit akibat proliferasi neoplastik sel limfoid atau myeloid yang disebabkan oleh mutasi tunggal sel punca sehingga membentuk klon sel leukemia. Leukemia secara luas dibagi menjadi leukemia akut dan kronik (Evans *et al.*, 2008).

Leukemia akut kemudian dibagi menjadi seri limfoid, myeloid dan biphenotypic (menunjukkan diferensiasi baik limfoid dan myeloid). Leukemia akut ini ditandai dengan peningkatan sel blas atau sel muda dengan jenis sel mononuklear melebihi rentang normal dan merupakan keganasan primer sumsum tulang yang berakibat terdesaknya komponen darah normal oleh komponen darah abnormal (sel blas). Terminologi akut yang dimaksud tidak menjelaskan onset penyakit yang cepat, tetapi menunjukkan bahwa sel leukemia yang meningkat masih berada di fase *undifferentiated* atau sel blas (Harrison, 2008).

Pada kondisi normal, sumsum tulang mengandung sel punca pluripoten tidak terdeferensiasi atau sel blas yang terbagi menjadi sel punca myeloid dan sel punca limfoid. Sel punca myeloid terbagi menjadi megakariosit, prekursor eritrosit, prekursor granulosit dan prekursor monosit yang pada akhirnya akan matur menjadi platelet, eritrosit, granulosit dan monosit yang diedarkan dalam

sirkulasi. Sedangkan sel punca limfoid akan matur menjadi limfosit yang kemudian juga diedarkan ke sirkulasi (Harrison,2010).

Pada leukemia akut maturasi tersebut terhambat karena suatu keganasan dan digantikan oleh multiplikasi berlebihan yang memenuhi sumsum tulang. Karena sumsum tulang pada akhirnya tidak mampu untuk menyediakan jumlah eritrosit,limfosit, platelet, granulosit, dan monosit mature dalam jumlah normal, pasien dengan leukemia akut cenderung anemia dan mengalami infeksi berulang serta mudah mengalami perdarahan (Greaves ,2010).

2.1.2 Epidemiologi , Etiologi , dan Patogenesis

2.1.2.1 Epidemiologi

Leukemia akut merupakan suatu penyakit neoplastik yang akan cepat menjadi fatal bila tidak segera diterapi. Berdasarkan data epidemiologi didapatkan insiden leukemia akut pada dewasa terjadi sekitar 2,4 kasus setiap 100.000 populasi per tahun. Untuk Leukemia Myeloblastik Akut (LMA) insiden terendah terdapat pada anak kurang lebih 1 kasus setiap 100.000 populasi per tahun, dan pada dewasa insiden LMA meningkat tajam sampai 10 kasus setiap 100.000 populasi pertahun dan puncaknya di usia 65 tahun hampir mencapai 12,6 kasus setiap 100.000 populasi per tahun. Untuk Leukemia Limfoblastik Akut (LLA), insiden tertinggi terjadi pada anak sekitar 30% dari keseluruhan kanker yang menyerang anak-anak. Estimasi dari WHO, setidaknya ada 5200 kasus yang terjadi setiap tahunnya pada negara-negara maju dan 75 persen diantaranya berusia kurang dari 15 tahun (Conter *et al.*, 2004).

2.1.2.2 Etiologi

Meskipun penyebab leukemia akut mayoritas tidak ditemukan dengan pasti pada pasien, tapi ada beberapa faktor resiko yang telah diidentifikasi dan kemungkinan meningkatkan insiden terjadinya leukemia. Leukemia dapat disebabkan oleh paparan radiasi seperti yang didokumentasikan setelah terjadinya bom atom pada Hiroshima dan Nagasaki. Leukemogenesis juga didapatkan setelah dilakukan observasi pada penderita ankylosing spondylitis dan Hodgkin disease setelah dilakukan terapi radiasi. Beberapa jenis virus juga mungkin dapat menyebabkan leukemia, khususnya ketika terjadi paparan virus pada saat kehamilan seperti influenza atau varisela (Rizzari C, 2004).

Paparan benzene, phenylbutazone, arsenik, kloramfenikol, dan zat-zat leukemogen yang terdapat pada rokok diduga juga berkaitan erat dengan terjadinya leukemia akut. Selain faktor radiasi dan paparan zat kimia, saat ini faktor genetik diduga menjadi penyebab utama terjadinya leukemia akut meliputi kelainan pada kromosom 21 atau sindrom down, kelainan kongenital seperti agranulositosis kongenital, sindrom Ellis Van Creveld, penyakit seliak, sindrom Bloom, anemia Falconi, sindrom klinefelter dan sindrom trisomi D (Gilliland, 2008).

2.2.1.3 Patogenesis

Leukemia akut yang merupakan kelainan klonal disebabkan oleh adanya mutasi gen somatik yang didapatkan pada progenitor sel hematopoietik yang bertanggung jawab pada perkembangan proliferasi sel. Pada leukemia, mutasi tersebut melibatkan adanya gangguan keseimbangan antara aktivitas proto-onkogen dan gen supresor tumor. Gen supresor tumor yang sudah dikenal

secara umum adalah p53. Apabila p53 gagal mengikat DNA, maka kemampuan mengontrol proliferasi menjadi hilang dan proliferasi sel berjalan terus menerus dan tidak terkendali serta proses apoptosis tidak dapat berjalan dengan baik (Chrestella, 2009).

Leukemogenesis terdiri dari beberapa tahap yang dimulai dengan inisiasi, promosi dan progresi. Regio q23 dari kromosom 11 sering menjadi lokasi struktural pada pasien dengan leukemia akut. Pada beberapa kasus juga terjadi translokasi pada t(9;22), t(4;11), and t(1;19) yang berperan pada peningkatan risiko kegagalan terapi (Conter *et al.*, 2004).

2.1.3 Terapi Leukemia Akut Saat Ini

Protokol kemoterapi untuk pasien Leukemia Akut yang digunakan terdiri atas 4 komponen antara lain, fase induksi, konsolidasi/intensifikasi, profilaksis sistem saraf pusat dan pemeliharaan jangka panjang. Di setiap fase terapi tersebut digunakan kombinasi agen kemoterapi dan kortikosteroid. Leukemia merupakan jenis kanker dengan angka relaps yang masih tinggi (Samuel *et al.*, 2009) sehingga dibutuhkan pengobatan kombinasi yang bertujuan tidak hanya untuk menginduksi remisi tapi juga untuk pemeliharaan jangka panjang. Namun, terapi kombinasi yang ada saat ini memiliki begitu banyak efek samping. Pemberian kemoterapi dosis tinggi juga mengakibatkan keterlibatan sistemik (Evans *et al.*, 2008)

2.2. Aspirin

2.2.1 Informasi Obat

Nama aspirin dikenal juga sebagai acetylsalicylic acid (ASA) dan merupakan Obat Anti Inflamasi Non Steroid (OAINS) yang sering digunakan sebagai analgesik untuk meredakan nyeri ringan, antipiretik (untuk menurunkan demam) ,sekaligus berfungsi sebagai anti-inflamasi (Karsten, 2009).

Data kimiawi :

Nama IUPAC : 2-acetoxybenzoic acid

Formula : $C_9H_8O_4$

Massa : 180,157 g/mol

Sinonim : 2-acetyloxybenzoic acid

Acetylsalisilat

Acetylsalicylic acid

O-acetylsalicylic acid

Data fisik :

Kepadatan : 1,40 g/cm³

Titik leleh : 135 °C (275 °F)

Titik didih : 140 °C (284 °F)

Kelarutan air : 3 mg/mL (20 °C)

Farmakokinetik :

Bioavailability : cepat dan terabsorpsi sempurna

Ikatan protein : 99,6%

Metabolisme : hepar

Waktu paruh : 300-650 mg dosis: 3,1-3,2 jam

1 g dosis: 5 jam

2 g dosis: 9 jam

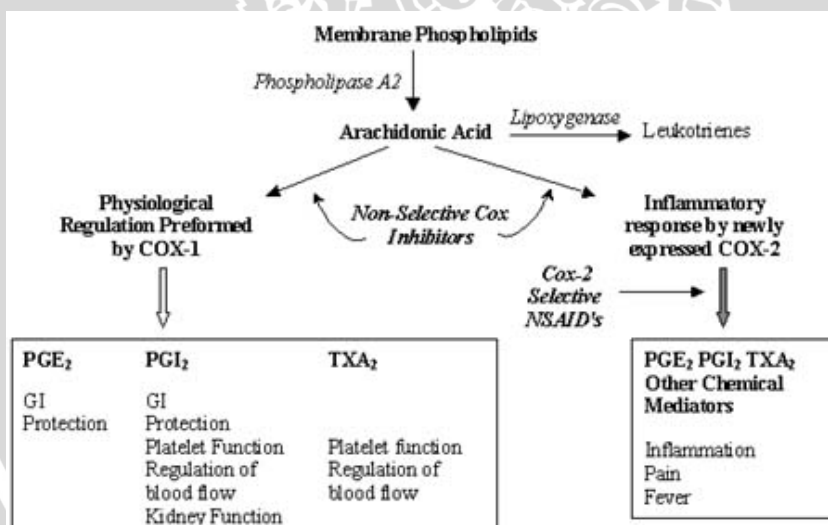
Ekskresi : ginjal

Peringatan :

Kehamilan : Kategori C (Australia) D (Amerika Serikat)

Rute : per oral, per rectal, Lysine acetylsalisilat (i.v. atau i.m)

OAINS dikenal luas sebagai pereda gejala suatu penyakit seperti nyeri dan demam. OAINS merupakan agen anti inflamasi yang bekerja pada dua jalur, yaitu jalur *cyclooxygenase* (COX) dan *lipoxygenase* (LOX). Aspirin bekerja dengan menghambat jalur COX2; dimana jalur ini dapat terinduksi dengan adanya stimulus sitokin proinflamasi (TNF, IL-1), hormon, polisakarida bakteri, dan faktor pertumbuhan (Shimizu, et al. 2010).



Gambar 2.1 Metabolit Asam Arakidonat
Mekanisme aspirin dalam mempengaruhi jalur cyclooxygenase dan lipoxygenase.

Aspirin merupakan jenis asam lemah dan sebagian kecil mengalami ionisasi di lambung setelah intake per oral. Aspirin sukar larut dalam kondisi asam pada lambung, tapi ketika terjadi kenaikan pH sewaktu melewati usus, aspirin menjadi sangat cepat diabsorpsi dikarenakan pH yang basa dan area

serapan yang lebih luas. Aspirin lebih sukar diserap jika diberikan dalam dosis tinggi, sedangkan konsentrasi plasma dapat terus meningkat hingga 24 jam setelah intake obat. Sekitar 50-80% aspirin dalam darah terikat dengan protein dan sisanya dalam bentuk aktif dan ter-ion. Toksisitas aspirin disebabkan oleh tingginya free salisilat. Volume distribusi sekitar 0,1-0,2 l/kg. Keadaan asidosis dapat meningkatkan volume distribusi karena meningkatkan penetrasi aspirin ke jaringan (Daniel *et al* , 2010).

Sebanyak 80% dosis terapeutik aspirin dimetabolisme di hepar. Konjugasi dengan salicyluric acid dalam bentuk glycine dan glucuronic acid akan membentuk salicyl acid dan phenolic glucuronide. Jalur metabolic ini hanya mempunyai kapasitas terbatas. Sebagian kecil sisanya dihidroksilasi menjadi gentisic acid. Salicyl acid diekskresikan terutama melalui ginjal sebagai salicyluric acid (75%), free salicylic acid (10%), salicylic phenol (10%), dan acyl glucuronide (5%) serta gentisic acid (<1%). Sedangkan pada dosis rendah (kurang dari 250 mg pada dewasa, akan dimetabolisme dengan waktu paruh sekitar 2 hingga 4,5 jam. Salisilat dosis tinggi (lebih dari 4 g), waktu paruhnya akan menjadi lebih panjang (15-30 jam) karena jalur biotransformasi untuk membentuk salicyluric acid dan salicyl phenolic glucuronide menjadi jenuh. Fungsi ekskresi ginjal salicylic acid meningkat kebutuhannya ketika metabolismenya menjadi jenuh (Christina , 2003).

Pengembangan aspirin dalam efektifitas klinik dikemukakan oleh Vane pada tahun 1971, bahwa proses enzimatik untuk produksi prostaglandin (PG) dapat dihambat oleh Aspirin dan Indometasin. Prostaglandin merupakan mediator inflamasi yang kuat dalam menimbulkan rasa nyeri, edema dan vasodilatasi. Pengaruh aspirin terhadap COX-2 dengan proses asetilasi COX-2 dan

menghasilkan asam 15(R)-hydroxy-eicosatetranoic yang di metabolisme lebih lanjut menjadi 15(R)-epi-LXA4 merupakan anti inflamasi yang kuat (Kasum, 2008).

Walaupun aspirin mempunyai efek terhadap antiplatelet, namun tidak semua pasien yang mendapat aspirin menghasilkan efek yang kuat, atau biasa disebut *aspirin resistance*. Dari hasil studi didapatkan bahwa wanita lebih mudah mengalami resisten terhadap aspirin dibandingkan pria. Hal ini berkaitan dengan hasil studi lain yang menyatakan bahwa dari 2.930 pasien terdapat 28% yang mengalami resisten (Shimizu, *et al.* 2010).

2.2.2. Aspirin sebagai Anti Kanker

Aspirin dan OAINS lain bertindak sebagai penghambat COX, dengan menghambat sintesis prostaglandin dan imunitas seluler *prostaglandin-induced*. COX-1 bertanggung jawab untuk bioseintesis *eicosanoid* sebagai proteksi mukosa lambung dan memelihara fungsi platelet. COX-2 merupakan *up-regulated* sebagai respon terhadap peradangan dan luka (Kasum, 2003). Dari hasil uji laboratorium Dr. Peter Rose pada 2005, menunjukkan bahwa aspirin dapat menghambat pertumbuhan sel kanker payudara, kolon, pankreas, paru, prostat, dan berbagai tipe leukemia tanpa merusak sel normal melalui mekanisme apoptosis (Blanchard, 2012).

Dari hasil penelitian lain yang dilakukan oleh Paula Sali dan Andrew Paul Jewell pada tahun 2011, didapatkan bahwa aspirin dan NSAID lain dapat meningkatkan apoptosis sel yang mengalami keganasan melalui modulasi faktor transkripsi NFkB. Aspirin meningkatkan aktivasi inhibitor kappa β Kinase sehingga proses degradasi NFkB oleh protease tidak terjadi dan NFkB tetap

dalam keadaan tidak aktif di sitoplasma. NFkB yang tetap terikat oleh IK β tersebut menyebabkan terjadinya regulasi COX-2 yang mengalami ekspresi berlebih pada sel kanker tersebut. Selain itu akibat dihambatnya NFkB, gen supresor tumor p53 yang mengalami abnormalitas dapat teregulasi sehingga proses proliferasi dan apoptosis sel terkontrol (Sali *et al*, 2012).

Peran NFkB pada regulasi COX-2 menyebabkan penurunan produksi prostaglandin. Prostaglandin dapat mensupresi sistem imun melalui *down-regulation* limfokin, proliferasi sel T dan B, seperti aktivitas sitotoksik atau sel NK. Diketahui juga bahwa enzim COX-2 yang terdapat pada jaringan inflamasi dan neoplasma dapat menginduksi respon terhadap stimulus faktor pertumbuhan (*Vascular Endothelial Growth Factor*, *Epidermal Growth Factor*, *Fiboblast Growth Factor*) dan sitokin pro-inflamasi (IL-1, TNF) sehingga pada akhirnya mampu meregulasi ekspresi protein Bcl-2 anti-apoptosis dan menyebabkan terjadi peningkatan jumlah sel yang apoptosis pada karsinogenesis (Iglesias, 2010).

2.3. Mekanisme Elektroporasi mealalui paparan listrik sebagai Anti Kanker

2.3.1. Sifat listrik kanker

Tubuh manusia memiliki kepekaan yang berbeda-beda terhadap paparan listrik dan berperan pada analisis berbagai aplikasi biomedis seperti stimulasi listrik fungsional. Perbedaan besar ada pada sifat dielektrik bahan biologis. Perbedaan-perbedaan ini ditentukan sebagian besar oleh isi cairan material. Misalnya, darah dan otak bisa menyalurkan arus listrik dengan relatif baik. Paru, kulit, lemak, dan tulang adalah konduktor yang relatif jelek. Hati, limpa, dan otot memiliki konduktivitas yang sedang (Beebe, 2009).

Tumor adalah massa abnormal dari jaringan dikelilingi oleh satu atau lebih jaringan tubuh normal. Tumor memiliki konduktivitas yang lebih tinggi dibanding jaringan normal (Haemmerich *et al.*, 2009). Untuk alasan ini, impedansi ukur listrik dan sistem pencitraan sedang dirancang dan diuji untuk layar untuk tumor. Sebuah studi oleh Smith *et al.* pada tumor dalam jaringan hati menunjukkan perbedaan yang signifikan dalam sifat listrik antara jaringan hati yang sehat dan tumor. Hasil menunjukkan bahwa konduktivitas tumor adalah 6-7,5 kali lipat lebih tinggi dari konduktivitas hati dengan perbedaan nilai permitivitas adalah 2-5 kali lipat. Tabel 2.1 menunjukkan perbedaan permitivitas dan konduktivitas beberapa bahan.

Tabel 2.1 Nilai permitivitas dan konduktivitas listrik suatu material pada frekuensi 4 GHz (Hagl *et al.*, 2003).

Material	Permitivitas Relatif	Konduktivitas (S/m)
Tumor	43,69	6,81018
Darah	773,45	1,0169
Sumsum tulang	28,493	0,0063839
Lemak	19,429	0,026427
Nervus	317,35	0,18415
Pembuluh darah	133,44	0,33448

Keterangan: nilai permitivitas adalah sebuah konstanta yang menunjukkan fluks elektrostatik dalam suatu bahan bila diberikan potensial listrik. Sedangkan konduktivitas adalah kemampuan suatu bahan untuk menghantarkan arus listrik.

2.3.2. Mekanisme elektroporasi meningkatkan penghantaran obat ke dalam sel

Membran sel dapat menjadi permeabel terhadap molekul-molekul yang normalnya tidak permeabel setelah mengalami paparan dari *pulsed electric field*

(PEF). Permeabilitas ini ditimbulkan dari pembentukan pori di membran tersebut akibat paparan elektrik atau biasa disebut elektroporasi (Gehl, 2010)

Elektroporasi didesain dengan menggunakan sengatan listrik voltase tinggi yang diberikan secara singkat sehingga dapat melewati hambatan membran sel. Dengan pemberian listrik dari luar yang dapat melampaui kapasitas dari membran sel secara sementara dan dapat menginduksi perpecahan dari membran sel yang sifatnya reversibel. Fase *permeabilized transient* dapat dimanfaatkan untuk memasukkan berbagai macam molekul dengan ukuran yang bervariasi. Hal ini tentunya sangat memudahkan proses terapi, mengingat pada umumnya pengiriman obat melalui proses difusi seringkali kurang maksimal dikarenakan batasan ukuran molekul dari obat tersebut. Dengan menggunakan elektroporasi, molekul obat yang berukuran relatif besar pun bisa dimasukkan melalui membran (Stephen, 2009).

Secara umum, elektroporasi terjadi pada rentang pulsasi 0,1 – 10 s dengan menggunakan listrik intensitas rendah (2 V/cm) serta frekuensi sedang (100–300 Hz). Pada tingkat seluler medan listrik juga dapat mengganggu proses polimerisasi-depolimerisasi normal dari mikrotubule selama proses mitosis (Gehl, 2010)

Awalnya elektroporasi ini dikembangkan untuk mempermudah transfer gen, akan tetapi pada perkembangan selanjutnya elektroporasi digunakan untuk menyampaikan berbagai macam jenis molekul, mulai dari ion, obat, antibodi, oligonukleotida sampai RNA dan DNA. Elektroporasi sudah terbukti berguna baik secara *ex vivo*, *in vitro*, *in vivo* maupun di pasien, dimana alat ini telah digunakan untuk memasukkan obat kemoterapi pada pasien kanker. Setelah laporan pertama penggunaan elektroporasi secara klinis (Kennedy *et al.* 2008), banyak

studi yang bermunculan terkait penggunaan elektroporasi untuk memasukkan obat kemoterapi pada pasien kanker (*electrochemotherapy*). Dua obat yang sudah menggunakan elektroporasi dalam dunia klinis adalah bleomycin dan cisplatinum. Bleomycin adalah obat dengan molekul hidrofilik yang bermuatan sehingga dalam keadaan normal hanya dapat terinternalisasi dalam jumlah terbatas. Namun demikian obat ini sesungguhnya dapat sangat bersifat sitotoksik. Setiap molekul bleomycin merupakan enzim yang dapat menciptakan pecahan pada beberapa DNA untai ganda. Dengan penggunaan elektroporasi, bleomycin dapat secara langsung dimasukkan ke dalam sitosol sel, sehingga sitotoksitas dapat ditingkatkan hingga 300-5000-kali lipat (Jaroszeski et al. 2008). Dalam kasus cisplatinum, peningkatan sitotoksitas hanya dibatasi sampai 2-13-kali lipat (Jaroszeski et al. 2008), Namun sudah dapat memberikan efek yang cukup memadai. Peningkatan efektifitas antitumor setelah aplikasi elektroporasi dapat menurunkan dosis obat yang digunakan secara drastis. Dengan pengurangan dosis obat mengakibatkan menurunnya efek samping yang ditimbulkan.

Manfaat elektroporasi telah teruji pada beberapa jenis kanker. Hal ini terbukti dari beberapa penelitian kanker yang telah menggunakan elektroporasi sebagai perlakuan seperti: karsinoma sel basal, Melanoma ganas, Adenokarsinoma, karsinoma sel skuamosa, transitocellular dan yang terbaru karsinoma sel ginjal (Gehl, 2010). Dalam semua jenis kanker dengan histologi yang berbeda-beda, *electrochemotherapy* telah terbukti sangat efisien. Sebagai contoh, dalam salah satu penelitian terhadap tumor kulit metaplasia, reduksi tumor total dengan hanya menggunakan satu kali *electrochemotherapy* mencapai prosentase 90% (Heller et al. 1998).

Hal terpenting dalam penggunaan *electrochemotherapy* sebenarnya adalah anatomi yang membatasi penempatan elektroda dengan lapangan elektriknya, bukan sensitifitas kimia atau *chemosensitivity* dari tumor itu sendiri, yang secara otomatis akan meningkat seiring induksi sitotoksitas yang diberikan. Efek samping dari *electrochemotherapy* juga cukup ringan dan bisa diatasi dengan pemberian anestesi lokal yang memadai. Meskipun sampai sekarang metode ini sudah digunakan untuk penyembuhan tumor kulit, akan tetapi perkembangan elektroporasi terus dilakukan untuk mengatasi tumor-tumor yang letaknya lebih profundus.

Elektroporasi juga dapat digunakan untuk memasukkan sejumlah zat penting, molekul biologis aktif untuk sel-sel seperti peptida, full-length protein, siRNA, mRNA, dan DNA (4,12,13) memberikan fleksibilitas yang besar dalam memodifikasi perilaku sel. Namun, agar molekul-molekul tersebut tetap dapat mempertahankan potensi biologis mereka dan memberikan efek terapi, sel harus tetap dalam kondisi baik setelah paparan pulsasi listrik yang berpotensi traumatis. Sehingga pemberian paparan listrik mensyaratkan bahwa induksi elektroporasi hanya bersifat sementara (elektroporasi transien) (Kennedy, *et al.* 2008).

2.4 Nuclear Factor kappa B (NFkB)

2.4.1 NFkB

NFkB atau *Nuclear Factor Kappa-light-chain-enhancer of activated B cells* merupakan kompleks protein yang mengontrol berbagai macam respon biologis. NFkB memerankan fungsi regulasi dari respon imun, inflamasi dan onkogenesis

dengan meregulasi ekspresi gen yang terlibat dalam pembentukan dan progresifitas kanker seperti proliferasi, migrasi, dan apoptosis (Vousden, 2009).

NFkB bukan merupakan gen tunggal, tetapi merupakan keluarga yang berkaitan dengan faktor transkripsi dan terdiri dari lima gen yaitu NFkB 1 (P50/PA105), NFkB 2 (P52/PA100), Rel A (p65), Rel B serta Rel C. Dari kelima gen tersebut, Rel A (p65), Rel B dan Rel C disintesis dalam bentuk matur/matang dan terdapat domain transaktivasi yang berinteraksi dengan aparatus transkripsional. Sedangkan NFkB 1 (P50/PA105) dan NFkB 2 (P52/PA100) disintesis dalam bentuk prekursor dan dengan bantuan enzim protease dapat berubah menjadi bentuk aktif yang berisi DNA binding domain dengan domain transaktivasi yang lebih sedikit. NFkB terletak pada sitoplasma dan terikat oleh inhibitor kappa B (IKB). Inhibitor kappa B (IKB) merupakan kompleks protein yang menginaktivasi transduksi kaskade sinyal NFkB. dengan menutup **nuclear localization signals (NLS)** dan mengakibatkan NFkB tetap dalam keadaan tidak aktif dalam sitoplasma. Untuk dapat menjadi aktif, diperlukan enzim protease yang dapat mendegradasi inhibitor kappa B sehingga NFkB dapat lepas dari sitoplasma menuju inti sel dan melakukan fungsinya dalam memodulasi sistem imun serta mengatur proses kematian terprogram atau apoptosis serta proliferasi dari suatu sel (Gilmore, 2007).

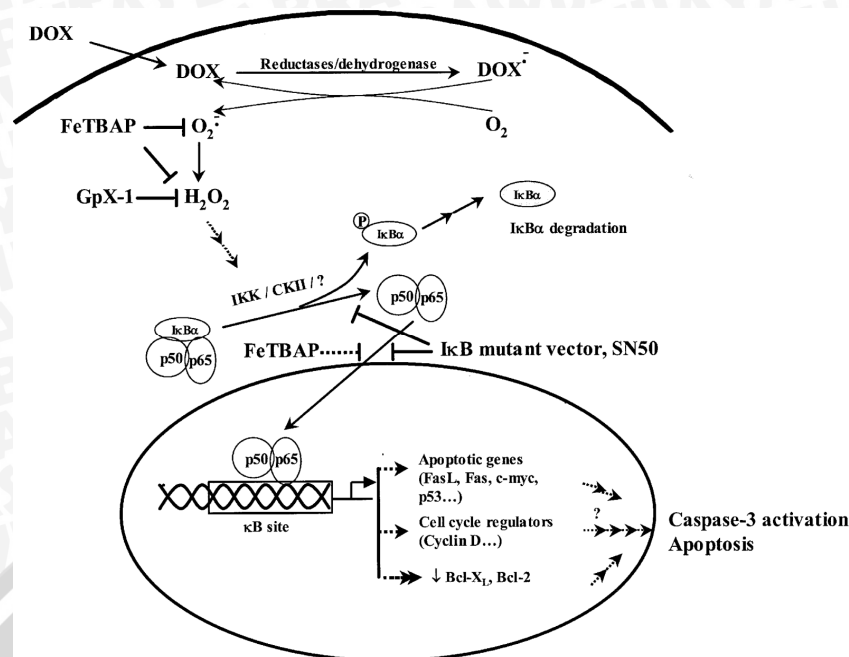
Protein ini ditemukan hampir diseluruh tipe sel pada hewan dan terlibat dalam respon tubuh terhadap beberapa stimulus seperti tekanan, sitokin, radikal bebas, sinar ultraviolet, LDL teroksidasi, bakteri, dan virus. Saat ini, telah dilakukan penelitian yang menggunakan NFkB sebagai target obat untuk beberapa jenis kanker. Dari penelitian tersebut didapatkan bahwa dengan

menekan aktivasi NFkB, proliferasi dari sel kanker juga terhambat dan meningkatkan apoptosis dari sel kanker tersebut (Perkins,2007).

2.4.2 Mekanisme Apoptosis Jalur NFkB

Apoptosis (dari bahasa Yunani *apo*=dari dan *ptosis*=jatuh) merupakan mekanisme regulasi fisiologis yang mengatur kematian sel terprogram dibawah suatu kondisi tertentu. Apoptosis memiliki peranan yang esensial dalam mengatur pertumbuhan, perkembangan dan respon imun, serta pembersihan sel-sel abnormal di dalam tubuh. Selain itu apoptosis merupakan jalur penting yang memungkinkan tubuh menjaga sel-sel dalam jumlah yang konstan. Induksi dan eksekusi dari apoptosis membutuhkan kerja sama dari sekelompok molekul seperti molekul isyarat (*signal*), reseptor, enzim, dan protein pengatur gen. *Caspase-cascade* merupakan salah satu jenis sistem isyarat yang digunakan dalam tubuh manusia dalam proses apoptosis yang diatur oleh beberapa molekul salah satunya faktor transkripsi *Nuclear Factor kappa-B* (NFkB) (Lesley, 2006).

Apoptosis atau kematian sel terprogram adalah mekanisme mengendalikan proliferasi sel atau sebagai respons terhadap adanya kerusakan DNA yang salah satunya disebabkan oleh paparan listrik. Pemahaman mengenai apoptosis telah memberikan dasar untuk mengembangkan strategi terapi baru yang dapat menginduksi kematian sel kanker atau obatan sitotoksik dan terapi radiasi. Dilihat dari mekanisme biomolekulernya, apoptosis terbagi atas dua jalur, yaitu jalur intrinsik (diperankan oleh sitokrom C yang dirilis oleh mitokondria) dan jalur ekstrinsik yang melibatkan Fas (Karen , 2009).



Gambar 2.2 Mekanisme apoptosis sel NFkB

Menunjukkan mekanisme apoptosis melalui modulasi faktor transkripsi NFkB yang pada akhirnya menginduksi gen-gen apoptosis, regulator siklus sel, dan berakhir dengan aktivasi apoptosis melalui kaskade caspase.

Pada gambar diatas, apoptosis diregulasi oleh faktor transkripsi NFkB yang terdiri dari heterodimer p50 dan p65 polipeptida yang terikat pada sitoplasma oleh inhibitor kappa B (IκB). Selanjutnya dengan adanya stimulasi seluler dengan induksi dari IκBα difosforilasi pada serines 32 dan 36 oleh kompleks I-kappaB (IKK) kinase yang kemudian terdegradasi oleh protease 26s menyebabkan NFkB terlepas dari ikatannya pada IκB dan menuju nukleus untuk melakukan fungsi sebagai pengatur transkripsi target gen yang mengontrol pertumbuhan sel dan kematian sel terprogram atau apoptosis. NFkB meregulasi gen-gen pengatur apoptosis jalur ekstrinsik (Fas, FasL, sitokrom C, dan gen supresor tumor p53), siklus sel, dan meregulasi jalur apoptosis intrinsik (Bax, BCL-2, Bcl-X (Vousden *et al* , 2010).