

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 LATAR BELAKANG

Leukemia merupakan keganasan sel darah yang berasal dari sumsum tulang. Leukemia akut terdiri atas dua tipe, yakni mielogenik dan limfoblastik (Seiter, 2010). Leukemia Limfoblasik Akut (LLA) merupakan tipe kanker yang menyerang perkembangan limfoblas pada sumsum tulang. Sedangkan tipe lain adalah Leukemia Mielogenus Akut (LMA) yang menyerang perkembangan sel mieloid yang merupakan progenitor leukosit, eritrosit, dan trombosit (American Cancer Society, 2012).

Leukemia akut ditandai dengan kegagalan maturasi yang menyebabkan terjadinya ketidakseimbangan antara proliferasi dan maturasi. Hal tersebut dikarenakan p53 yang merupakan antionkogen gagal mengikat DNA sehingga kemampuan mengontrol proliferasi menjadi hilang dan proliferasi sel berjalan terus menerus dan tidak terkendali (Chrestella, 2009).

Berdasarkan data epidemiologi WHO didapatkan insiden leukemia akut di Indonesia diprediksi sekitar 3,4 kasus setiap 100.000 penduduk per tahun. Leukaemia akut merupakan jenis keganasan yang paling banyak ditemui pada anak-anak. Dari seluruh kejadian kanker terdapat 32% kasus yang terjadi pada usia dibawah 15 tahun (chandrayani, 2009). Penelitian lain yang dilakukan di RS Sanglah Denpasar, didapatkan 215 kasus yang terdiri dari 39 jenis penyakit dan

kasus leukemia akut merupakan kasus hemato-onkologi terbanyak (23,7%) (Ida, 2007).

Hingga saat ini tata laksana umum yang dilakukan untuk mengatasi pasien leukemia akut adalah dengan kemoterapi. Meski terapi ini terbukti cukup ampuh dalam mengatasi leukemia, akan tetapi efek samping yang harus dialami pasien selama proses terapi seperti rambut rontok, mual dan muntah sangatlah mengganggu. Hal ini dikarenakan pemberian kemoterapi seringkali mengakibatkan keterlibatan sistemik pada sel-sel sehat yang memiliki proliferasi cepat dan menyebabkan berbagai macam efek samping (Evans *et al.*, 2008).

Oleh karena alasan-alasan di atas, peneliti berusaha untuk mencari alternatif baru dalam upaya terapi leukemia akut dengan menggunakan terapi gabungan aspirin yang dibantu pulsasi listrik. Kemampuan aspirin dalam menginduksi apoptosis pada sebagian besar sel berpotensi untuk menjadi alternatif terapi leukemia akut. Dari hasil studi yang telah dilakukan oleh *Unitat de Bioquímica* menunjukkan bahwa aspirin mampu menginduksi apoptosis sel leukemia manusia melalui inhibisi dari *nuclear factor-kappaB* (NF- κ B) dan jalur *mitogen-activated protein kinase* (MAPKs) (Iglesias-Serret *et al.*, 2010).

Aspirin menghambat kerja COX2 yang merupakan promotor tumor. Ketika jalur promotor dihambat, NF- κ B tidak bisa melakukan fungsinya dalam proliferasi, diferensiasi, dan ketahanan limfosit. Sehingga menyebabkan abnormalitas pada potensial membran mitokondria. Abnormalitas potensial membran mitokondria menyebabkan pelepasan *cytochrome c* dari mitokondria, dan aktivasi *caspase cascade* yang pada kelanjutannya menyebabkan disfungsi *proteasome* dan apoptosis (Shimizu *et al.*, 2004).

Ukuran molekul Aspirin yang besar seringkali menjadi kendala obat ini untuk bekerja secara efektif, hal ini dikarenakan letak target terapi pada leukemia akut yang berada di dalam sel. Untuk itulah pemberian aspirin perlu dikombinasikan dengan pulsasi listrik. Pulsasi listrik selama ini sudah digunakan untuk berbagai kepentingan medis. Kemampuan medan listrik yang dihasilkan dari pemberian pulsasi listrik dengan besaran tertentu (yang tidak menimbulkan efek kerusakan jaringan maupun nyeri) dapat mengubah permeabilitas membran sel secara *reversible*. Perubahan permeabilitas tersebut menyebabkan terbentuknya lubang/*pore* akibat induksi pulsasi listrik atau biasa disebut elektroporasi (Gehl, 2003; Stephen *et al.*, 2003), sehingga memungkinkan molekul aspirin yang besar masuk ke dalam sel dan bekerja secara efektif.

Elektroporasi telah digunakan dalam banyak penelitian untuk meningkatkan uptake obat-obat kemoterapi ke dalam sel target (sel kanker). Disamping itu pulsasi listrik juga diketahui mampu mempengaruhi potensial membran sel, mitokondria, endoplasmik retikulum, dan membran plasma. Perubahan tersebut akan menyebabkan pelepasan ion kalsium dari mitokondria dan endoplasmik retikulum dan hal ini akan memunculkan *cascade* apoptosis melalui aktivasi *caspase* (Gehl, 2003; Stephen *et al.*, 2003).

Sinergisme antara aspirin dan pulsasi listrik dengan besaran tertentu dalam penelitian ini diharapkan akan meningkatkan efektifitas daya bunuh terhadap leukosit pada kultur leukosit dari pasien leukemia akut. Terapi kombinasi ini diharapkan dapat menjadi alternatif dalam terapi leukemia akut.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah pemberian aspirin melalui pulsasi listrik dapat menurunkan jumlah leukosit pada kultur leukosit pasien Leukemia Akut?

1.3 Tujuan Penelitian

Untuk membuktikan bahwa pemberian aspirin melalui pulsasi listrik dapat menurunkan jumlah leukosit pada kultur leukosit pasien Leukemia Akut.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Dapat memberikan penjelasan mekanisme OAINS (Aspirin) dalam menurunkan jumlah sel leukosit Pasien Leukemia Akut.

1.4.2 Dapat meningkatkan pemahaman mengenai efek pemberian rangsangan pulsasi listrik pada kultur leukosit pasien Leukemia Akut.

1.4.3 Dapat menghasilkan alternatif terapi Leukemia Akut yang lebih murah dan efek samping yang lebih rendah dengan kombinasi aspirin dan pulsasi listrik.