

INDONESIAN JOURNAL OF
**Clinical Pathology and
Medical Laboratory**

Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik

IJCP & ML (Maj. Pat. Klin. Indonesia & Lab. Med.)	Vol. 19	No. 3	Hal. 141–219	Surabaya Juli 2013	ISSN 0854-4263
---	---------	-------	--------------	-----------------------	-------------------

Diterbitkan oleh Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Klinik Indonesia

Published by Indonesian Association of Clinical Pathologists

Terakreditasi No: 66b/DIKTI/KEP/2011, Tanggal 9 September 2011

INDONESIAN JOURNAL OF CLINICAL PATHOLOGY AND MEDICAL LABORATORY

Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik

DAFTAR ISI

PENELITIAN

Caspase-3 Aktif di Leukemia Mielositik Akut (LMA) dan Leukemia Limfoblastik Akut (LLA) (<i>Active Caspase-3 in Acute Myeloid Leukaemia (AML) and Acute Lymphoblastic Leukaemia (ALL)</i>) Agus Setiawan, Indarini, Lyana Setiawan, Siti Boedina Kresno, Nugroho Prayogo, Arini Setiawati	141-145
Modifikasi Prinsip Pemeriksaan β -D-glucan untuk Mendeteksi <i>Candida albicans</i> dalam Serum (<i>Principle Modification of β-Glucan Detection from Candida albicans in Serum</i>) Ruben Dharmawan, Darukutni, Sri Haryati, Murkati, Yulia Sari, Afiono Agung Prasetyo	146-149
Apoptosis Index between Females and Males in Regular Hemodialysis (<i>Indeks Apoptosis antara Perempuan dan Laki-Laki pada Hemodialisis Reguler</i>) Djoko Santoso	150-155
Kekurangan Zat Besi di Perempuan Hamil Menggunakan Hemoglobin Retikulosit (RET-HE) (<i>Iron deficiency in pregnant women by haemoglobin reticulocyte (RET-He)</i>) Petrian Primiasanti, Ninik Sukartini	156-160
Kadar CTX Perempuan Osteoporosis Lebih Tinggi daripada Perempuan Normal dan Osteopenia (<i>Higher Level of CTX in Osteoporotic Women Compared to Normal and Osteopenic Women</i>) Ira Puspitawati, Windarwati, Usi Sukorini, Erlina, Pratiwi Herowati, Arlan Prabowo, Riswan Hadi Kusuma	161-166
Cystatin C, HbA1c, dan Rasio Albumin Kreatinin (<i>Cystatin C, HbA1c and Albumin Creatinine Ratio</i>) Juliani Dewi	167-173
Lactate Dehydrogenase (LDH) Selama Penyimpanan (<i>Lactate Dehydrogenase (LDH) During Storage</i>) Teguh Triyono, Umi Solekhah Intansari, Caesar Haryo Bimoseno	174-177
Limfosit T CD4 ⁺ sebagai Peramal Perjalanan Penyakit Pasien yang Mengalami Sepsis (<i>CD4⁺ T Lymphocyte as a Prognosis Predictor in Sepsis Patients</i>) Lestari Ekowati, Aryati, Hardiono	178-184
Angiotensin II di Perbenihan Adiposit yang Dipajan Glukosa Tinggi (<i>Angiotensin II on Adipocytes Culture Exposed With High Glucose</i>) Novi Khila Firani	185-189
Pengukuran Jumlah Limfosit CD4 Metode <i>Panleucogating</i> pada Pasien Terinfeksi <i>Human Immunodeficiency Virus</i> (HIV) (<i>the Panleucogating Method For Lymphocyte CD4 Counting in HIV Patients</i>) Umi S. Intansari, Budi Mulyono, Usi Sukorini	190-196
Komplemen Serum C3c dan Limfosit T-CD4 ⁺ Darah (<i>C3c Serum Complement and Blood T-CD4⁺ Lymphocyte</i>) I. Komang Parwata, Endang Retnowati, Betty Agustina Tambunan	197-203

TELAAH PUSTAKA

Hemostasis Berlandaskan Sel Hidup (<i>In Vivo</i>) (<i>Cell Based Hemostatis – In Vivo</i>) Liong Boy Kurniawan, Mansyur Arif	204–210
--	---------

LAPORAN KASUS

Neonatal Acute Myeloid Leukaemia (<i>Leukemia Mielosistik Akut pada Neonatus</i>) Luh Putu Rihayani Budi, Ketut Ariawati, Sianny Herawati	211–217
--	---------

INFOMASI LABORATORIUM MEDIK TERBARU	218–219
---	---------

Ucapan terima kasih kepada penyunting Vol. 19 No. 3 Juli 2013

Krisnowati, Maimun Z. Arthamin, Rahayuningsih Dharma, Purwanto AP, Ida Parwati, AAG Sudewa,
Endang Retnowati, Jusak Nugraha, Noormartany, M. Yolanda Probohoesodo

Dewan Redaksi Majalah IJCP

CASPASE-3 AKTIF DI LEUKEMIA MIELOSTITIK AKUT (LMA) DAN LEUKEMIA LIMFOBLASTIK AKUT (LLA)

(Active Caspase-3 in Acute Myeloid Leukaemia (AML) and Acute Lymphoblastic Leukaemia (ALL))

Agus Setiawan¹, Indarini², Lyana Setiawan², Siti Boedina Kresno², Nugroho Prayogo³, Arini Setiawati⁴

ABSTRACT

Dysregulation of apoptosis plays an essential role either in leukemogenesis or treatment response. Caspase-3 is a cysteine protease that functions as the final common mediator of apoptosis. The expression of the active caspase-3 is presumed as a predictor of prognosis and is able to predict the chemotherapy sensitivity. The aim of this study is to identify and to know the profile of active caspase-3 in Acute Myeloid Leukaemia (AML) and Acute Lymphoblastic Leukaemia (ALL), to correlate its expression in marrow and peripheral blood mononuclear cells, and to verify the extent of its use as a complete remission predictor after induction treatment. The study subjects consisted of patients who were diagnosed as AML and ALL with marrow and peripheral blood examination performed at the Department of Clinical Pathology Dharmais Cancer Hospital and CiptoMangunkusumo Hospital. Based on this study, it is revealed that the active caspase-3 expression in mononuclear marrow cells was higher in AML compared to ALL ($p=0.033$), active caspase-3 expression in marrow showed a strong correlation ($r=0.764$; $p=0.001$) to peripheral blood mononuclear cells in ALL and a medium correlation ($r=0.594$; $p=0.042$) in AML. The expression of the active caspase-3 in ALL patients was lower in complete remission patients compared to the non-complete remission patients. Regarding to this study it is recommended to measure the active caspase-3 along with molecules integrating in apoptosis signaling pathways such as cytochrome-c and in the formation of apoptosome.

Key words: Active caspase-3, apoptosis, acute leukaemia

ABSTRAK

Disregulasi apoptosis memegang peran penting baik pada pembentukan leukemia (leukemogenesis) maupun dalam respons terhadap pengobatan. Caspase-3 merupakan golongan *cystein protease* yang memegang peran utama dalam mengaktifkan jalur apoptosis. Ekspresi caspase-3 yang aktif diduga dapat digunakan untuk meramalkan perjalanan penyakit dan kepekaan terhadap kemoterapi. Penelitian ini dikerjakan untuk mengetahui bagaimana profil ekspresi caspase-3 yang aktif di Leukemia Mielositik Akut (LMA) dan Leukemia Limfoblastik Akut (LLA), perbedaan yang tampak di sumsum tulang dan darah tepi. Selanjutnya untuk mengetahui dapatkah nilainya digunakan sebagai peramal remisi lengkap (respons terhadap imbasan pengobatan). Subjek adalah pasien yang diperiksa sumsum tulang dan darah tepinya di Instalasi Patologi Klinik Seksi Biologi Molekuler R.S. Kanker Dharmais dan R.S. Cipto Mangunkusumo dengan hasil LMA dan LLA. Hasil telitian ini adalah profil ekspresi caspase-3 yang aktif di sumsum tulang di LMA lebih tinggi dibandingkan dengan LLA ($p=0,033$). Dalam hal ini terdapat kenasaban sedang ($r=0,594$; $p=0,042$) di LMA dan kenasaban kuat ($r=0,764$; $p=0,001$) di LLA antara caspase-3 sampel darah tepi dengan sumsum tulang. Dan di kasus LLA didapatkan hasil yang lebih rendah di pasien yang mengalami remisi lengkap dibandingkan dengan yang tidak, baik di sumsum tulang maupun darah tepi. Dalam hal ini para peneliti menyarankan untuk memeriksakan caspase-3 yang aktif tersebut bersama molekul petanda pengisyarat apoptosis lain, seperti: sitokrom c dan pembentuk apoptosom.

Kata kunci: Caspase-3 aktif, apoptosis, leukemia akut

PENDAHULUAN

Leukemia dapat diidap semua usia, Leukemia Mielositik Akut (LMA) merupakan jenis penyebab

leukemia akut terbanyak di orang dewasa, sedangkan Leukemia Limfoblastik Akut (LLA) merupakan jenis penyebab leukemia akut terbanyak di anak.¹

¹ Departemen Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia, Jl. Salemba Raya no. 6, Jakarta Pusat, email: dragussetiawan@gmail.com

² Seksi Biologi Molekuler, Instalasi Patologi Klinik RS Kanker Dharmais, Jl. Let. Jend. S. Parman Kav. 84-86, Slipi, Jakarta Barat

³ Divisi Hematologi – Onkologi Medik, Departemen Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia, Jl. Salemba Raya no. 6, Jakarta Pusat

⁴ Departemen Farmakologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia, Jl. Salemba Raya no. 6, Jakarta Pusat

Istilah leukemia akut merujuk kepada permulaan gejala yang cepat dan dalam keadaan yang tidak diberi obat kematian akan terjadi dalam tiga (3) sampai enam (6) bulan.^{1,2} Walaupun demikian, leukemia akut lebih mudah disembuhkan daripada leukemia kronis³ dan kesembuhan pengidap merupakan tujuan pengobatan yang nyata.² Keberhasilan pengobatan LMA maupun LLA saat ini telah meningkat mencapai angka ketahanan hidup 46-50%. Penelitian Xu,⁴ di populasi Tionghoa mendapatkan bahwa LLA lebih cepat memberikan respons pengobatan dibandingkan dengan LMA. Namun, demikian LLA lebih cepat menyebabkan kekambuhan dibandingkan LMA.⁴

Disregulasi apoptosis memegang peranan penting baik pada pembentukan leukemo (leukemogenesis) maupun dalam respons terhadap pengobatan. Berbagai penelitian terakhir mengungkapkan bahwa sel leukemia menunjukkan kelainan atau gangguan di satu atau lebih jalur apoptosis dibandingkan dengan sel normal dan penelitian tersebut juga membuktikan bahwa gangguan respons apoptosis berperan penting dalam resistensi sel leukemia terhadap obat.⁵ Oleh karena itu tidak heran kalau banyak upaya dilakukan untuk membidik jalur apoptosis ini dalam rangka menyumbangkan obat baru dengan sasaran molekul apoptosis yang diekspresikan secara abnormal di sel leukemik.⁵⁻⁷

Caspase merupakan golongan *cystein protease* yang memegang peran utama dalam mengaktifkan jalur apoptosis dan kematian sel yang diimbaskan kemoterapi. *Caspase* dapat digolongkan dalam inisiator dan efektor *caspase*. Salah satu *caspase* yang termasuk efektor adalah *caspase-3*. Ekspresi *caspase-3* telah diteliti di berbagai jenis keganasan termasuk LMA dan LLA. Ekspresi *caspase-3* aktif diduga dapat digunakan untuk meramalkan perjalanan penyakit dan kepekaan terhadap kemoterapi, tetapi hasil penelitian sejauh ini masih bertentangan pendapat.⁵

Akhir-akhir ini telah dikembangkan metode flowsitometri untuk menemukan apoptosis dini dengan mengukur ekspresi *caspase-3* aktif. Cara ini lebih mudah dan sederhana dibandingkan jenis lainnya, dapat dilakukan dalam waktu tidak terlalu lama (± 2 jam), dan dapat menemukan *caspase-3* aktif dalam keadaan aktif yang menunjukkan fungsi apoptosis.^{8, 9}

Sel ganas termasuk leukemia diketahui mengalami gangguan apoptosis, sehingga dapat mempengaruhi hasil pengobatan.^{5,7,10} Pada penelitian ini ingin diketahui apakah ada hubungan antara ekspresi *caspase-3* aktif sebelum pengobatan dengan remisi yang lengkap dan apakah ekspresi *caspase-3* aktif dapat digunakan sebagai peramal respons pengobatan imbasan.

Apabila profil ekspresi *caspase-3* aktif pada LMA dan LLA diketahui, maka ekspresi *caspase-3* aktif dapat dipertimbangkan untuk digunakan sebagai peramalan

keberhasilan pengobatan, serta dapat dijadikan landasan penelitian peran jalur isyarat apoptosis lanjutan pada kemoterapi.

METODE

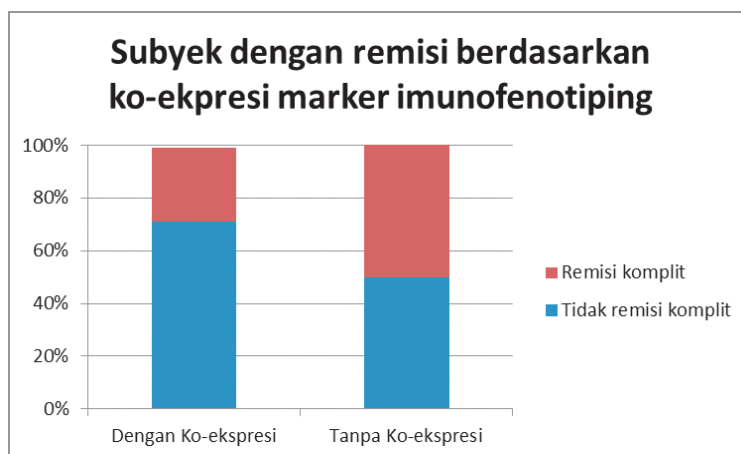
Penelitian ini merupakan kajian awal (*pilot study*), dengan rancangan penelitian pengamatan dengan pendekatan potong silang selama masa waktu Februari–Juni 2011. Subjek adalah pasien yang memeriksakan sumsum tulang dan darah tepinya di Instalasi Patologi Klinik Seksi Biologi Molekuler RS Kanker Dharmais dan RS. Cipto Mangunkusumo dengan hasil LMA dan LLA. Subjek diikutsertakan dalam penelitian bila hasil pemeriksaan aspirasi sumsum tulang sesuai leukemia akut, belum pernah mendapatkan kemoterapi/radiasi/transfusi/steroid, serta menyatakan bersedia ikut serta dalam penelitian. Tata penelitian telah disetujui oleh Panitia Etik Penelitian Rumah Sakit Kanker Dharmais. Besar sampel direncanakan sebanyak 20 pasien/penderita LMA dan 20 pengidap LLA.

Di sisa sampel subjek yang diikutsertakan pada penelitian dengan memeriksa *caspase-3* aktif. Sel berinti tunggal dipisahkan dengan melakukan pemusingan campuran sampel dengan *Ficoll* (dengan perbandingan 1:1), kemudian ditambahkan antibodi untuk *caspase-3* aktif dan diukur menggunakan flowsitometri. Alat yang digunakan adalah *BD FACS Calibur*. Hasil dinyatakan dalam persentase sel berinti tunggal yang positif mengekspresikan *caspase-3* aktif, selanjutnya pasien diikuti untuk pengambilan sumsum tulangnya guna menilai keadaan remisi lengkap setelah pengobatan imbasan.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Sampel yang diperoleh sebanyak 32 subjek penelitian, terdiri atas 12 pengidap LMA dan 20 LLA. Subjek pengidap LLA yang berusia <18 tahun didapatkan sebanyak 16 orang (80%), sedangkan yang berusia ≥ 18 tahun sebanyak empat (4) orang (20%). Subjek pengidap LMA yang berusia ≥ 18 tahun didapatkan sebanyak enam (6) orang (50%), sama banyak dengan pengidap yang berusia <18 tahun. Hal ini sesuai dengan laporan penelitian Kosasih¹¹ yang mendapatkan bahwa LLA lebih sering didapatkan di anak.¹¹

Data setelah pengobatan imbasan, di 12 penderita LMA didapatkan dua (2) penderita yang mengalami remisi lengkap, tiga (3) penderita tidak mengalami penurunan sejenis, dan tujuh (7) penderita tidak dapat ditelusur. Di 20 penderita LLA didapatkan enam (6)



Gambar 1. Subjek dengan remisi berdasarkan petanda ko-ekspresi *imunofenotiping*

penderita yang mengalami remisi lengkap, delapan (8) penderita tidak mengalami remisi lengkap, dan enam (6) penderita tidak dapat ditelusur. Penderita yang tidak dapat ditelusur (*lost to follow-up*) disebabkan antara lain karena mereka menolak diobati atau pindah Rumah Sakit.

Pada *imunofenotiping* didapatkan beberapa kasus dengan petanda ko-ekspresi. Pada keseluruhan subjek, didapatkan sembilan (9) subjek dengan ko-ekspresi petanda *imunofenotiping*, lima (5) orang tidak mengalami remisi lengkap dengan pengobatan imbasan, dan yang dua (2) mengalami remisi lengkap, sedangkan yang dua (2) tidak tertelusur. Ko-ekspresi sering dihubungkan dengan perjalanan penyakit.¹²

Deskriptif penelitian ini mendapatkan pasien dengan ko-ekspresi yang berkecenderungan tidak mengalami remisi lengkap setelah pengobatan imbasan (lihat Gambar 1).

Ekspresi antigen pada permukaan melalui *imunofenotiping* keganasan hematologis menunjukkan keadaan pendewasaan sel ganas dan pelaksanaan untuk keturunan (*lineage*) tertentu. Perubahan ekspresi antigen serta gabungannya dari *lineage* berbeda menunjukkan kelainan dalam pelaksanaan perkembangan sel ganas ke arah hal sejenis tertentu.¹²

Di sampel darah tepi, ekspresi *caspase-3* aktif pasien pengidap LMA (median: 1,47%; rentang: 0,02–12,91%) tidak berbeda bermakna ($p=0,985$) dibandingkan dengan pasien LLA (median: 1,16%; rentang: 0,27–9,45%). Sedangkan di sampel sumsum tulang, ekspresi *caspase-3* aktif pasien pengidap LMA (median: 3,13%; rentang: 0,82–38,85%) lebih tinggi dibandingkan dengan pasien LLA (median: 1,26%; rentang: 0,22–9,51%) dengan $p=0,033$. (tabel 1)

Sesuai telitian^{10,13,14} yang diketahui, belum ada penelitian dengan sampel darah tepi yang membandingkan apoptosis di pengidap LMA dan LLA.

Tabel 1. Perbandingan *caspase-3*-aktif (%) antara kelompok penderita pengidap LMA dan LLA

Sampel	Median (rentang)		Uji banding
	LMA	LLA	
Darah tepi	1,47 (0,02–12,91)	1,16 (0,27–9,45)	$p=0,985$
Sumsum tulang	3,13 (0,82–38,85)	1,26 (0,22–9,51)	$p=0,033$

Sedangkan dengan sampel sumsum tulang, Lin dkk¹⁵ yang memeriksa aktivitas *caspase-3* di 144 sampel menggunakan substrat Ac-DEVD-pNA dan melakukan pengukuran kepadatan secara penglihatan optikal, mendapatkan bahwa aktivitas *caspase-3* di pengidap LMA lebih tinggi dibandingkan dengan LLA.¹⁵

Hasil serupa didapatkan di telitian Invernizzi¹⁶ di 21 sampel sumsum tulang pasien pengidap leukemia akut yang mengukur apoptosis menggunakan teknik *TUNEL* mendapatkan bahwa indeks yang terkait apoptosis LMA lebih tinggi dibandingkan dengan LLA.¹⁶ Dengan demikian, hasil telitian ini yang menunjukkan ekspresi *caspase-3* aktif dalam sumsum tulang di pengidap LMA lebih tinggi daripada yang LLA. Hal tersebut sesuai dengan temuan kedua peneliti di atas.

Saat ini belum diketahui pasti apa penyebab ekspresi *caspase-3* aktif yang lebih tinggi daripada yang terdapat di pasien pengidap LMA dibandingkan dengan yang LLA. Diduga terdapat pengaruh ekspresi berbagai *oncoprotein*. Schuler mengutip Kromer¹⁷, yang menduga kemungkinan karena peningkatan *Bcl-2* yang menurunkan jalur apoptosis di pengidap LLA. Namun penelitian pada penelitian Invernizzi, dkk¹⁶ yang memeriksa p53, *Bcl-2*, dan Ras yang dihubungkan dengan pemeriksaan apoptosis teknik *TUNEL* didapatkan di kasus pengidap LMA tidak didapatkan hubungan antara ketiga *oncoprotein*

tersebut terhadap apoptosis, sedangkan pada kasus LLA terdapat kenasaban Ras dengan apoptosis.^{16,17}

Walaupun jumlah leukosit di darah tepi dapat dijumpai menurun dan normal, tetapi pada penelitian Mi¹⁸ di sebagian besar pasien dijumpai peningkatan jumlah leukosit (45 dari 72 pasien) dan persentase blas (67 dari 72 pasien). Pada penelitian ini para peneliti mendapatkan bahwa di penderita pengidap LMA ekspresi *caspase-3* aktif di sediaan darah tepi yang bernasab linear positif sedang ($r=0,594$; $p=0,042$) dengan ekspresi di sumsum tulang. Sedangkan di penderita pengidap LLA ekspresi *caspase-3* aktif di sediaan darah tepi bernasab linear positif kuat ($r=0,764$; $p=0,001$) dengan ekspresi di sumsum tulang (lihat tabel 2). Kemungkinan pemeriksaan *caspase-3* aktif di darah tepi dapat mewakili yang terdapat di sumsum tulang.

Ekspresi *caspase-3* aktif di sampel darah tepi dan sumsum tulang penderita pengidap LMA dan LLA berdasarkan keadaan setelah pengobatan imbasan, dapat dilihat di Tabel 3. Pada penelitian ini, ekspresi *caspase-3* aktif di penderita pengidap LMA tidak dihitung secara statistik karena jumlah sampel sedikit.

Ekspresi *caspase-3* aktif penderita pengidap LLA di darah tepinya, menunjukkan bahwa terdapat remisi lengkap (rerata: 0.78%. Yang berentang: 0.29-1.67%) didapatkan ekspresi *caspase-3* aktif yang lebih

rendah ($p=0,02$) dibandingkan dengan penderita yang tidak mengalami remisi lengkap (rerata 3,69% dengan rentang: 0,27-9,45%). Sedangkan di sampel sumsum tulang juga didapatkan ekspresi *caspase-3* aktif penderita pengidap LLA yang mengalami remisi lengkap (rerata 2,136%. Yang berentang: 0,22-9,51%) berekspresi *caspase-3* aktif yang lebih rendah ($p=0,07$) dibandingkan dengan penderita yang tidak mengalami remisi lengkap (rerata: 4,153% dan berentang 0,85-8,3%) (tabel 4).

Makna klinis ekspresi *caspase* di leukemia masih belum jelas, sebagian mengatakan ada hubungan antara ekspresi *caspase-3* aktif, sebagian lagi menyatakan tidak ada kenasaban antara respons LMA terhadap kemoterapi dengan aktivitas *caspase-3*. Meyer dkk¹⁰ menduga bahwa ekspresi satu faktor tunggal saja belum mencerminkan keberhasilan-gunaan jalur apoptosis. Pada penelitian diketahui bahwa aktivasi *caspase-3* yang dikaitkan dengan *cytocrom c* (CARC) dapat digunakan untuk menentukan respons pengobatan B-LLA bagi anak.¹³ Namun, pada penelitian terhadap pasien LMA anak didapatkan ekspresi *caspase-3* aktif yang tidak berbeda di pasien yang mengalami remisi lengkap dibandingkan dengan yang tidak. Mayer¹⁰ juga mengutip bahwa terdapat laporan yang saling bertentangan, yaitu ekspresi *caspase-3* di pasien pengidap LLA dewasa bernasab dengan remisi lengkap. Namun, di pasien pengidap LMA dewasa tidak terdapat hubungan aktivitas *caspase-3* dengan apoptosis. Faderl dan Estrov¹⁹ berpendapat bahwa overekspresi *caspase-3* di LMA dan LLA kemungkinan juga menunjukkan aktifnya apoptosis untuk menurunkan manifestasi beratnya penyakit (*burden of disease*).¹⁹ Pada akhirnya disarankan untuk memeriksakan sistem pengisyaran apoptosis secara terpadu di beberapa molekul petanda seperti: sitokrom *c*, *caspase-3*, dan pembentukan apoptosom.^{10,14,20}

Schuler dan Szende¹⁷ berpendapat bahwa dapat terjadi hasil yang berbeda pada penelitian apoptosis sebagai perjalanan penyakit leukemia yang disebabkan antara lain oleh: perbedaan cara memeriksa (flowsitometri, morfologi, *annexin*, *TUNNEL*, dan lain-

Tabel 2. Hubungan ekspresi *caspase-3*-aktif di sampel darah tepi dan sumsum tulang

Sampel kelompok penderita	Uji korelasi
Penderita pengidap LMA	$r_s=0,594$; $p=0,042$
Penderita pengidap LLA	$r=0,764$; $p=0,001$

Tabel 3. Ciri kelompok penelitian berdasarkan respons pengobatan imbasan

Sampel kelompok penderita	N	Caspase-3 aktif (%)	
		Darah tepi Median (rentang)	Sumsum tulang Median (rentang)
<i>Acute myeloid Leukemia</i>			
Remisi lengkap	2	1,23 (1,03-1,43)	2,06 (1,88-2,25)
Tidak ada remisi lengkap	3	1,52 (0,35-2,52)	4,58 (3,38-29,53)
<i>Acute Lymphoblastic Leukemia</i>			
Remisi lengkap	6	0,78±0,50* (0,29-1,67)	0,77 (0,22-9,51)
Tidak ada remisi lengkap	8	3,69±2,98* (0,27-9,45)	4,15±3,18* (0,85-8,3)

* rerata±SD

Tabel 4. Hasil uji kemaknaan ekspresi *caspase-3*-aktif (%) berdasarkan keberhasilan pengobatan dengan sampel darah tepi kelompok penderita pengidap LLA

Sampel	Rerata±SD (Rentang)		Uji banding
	Remisi lengkap	Tidak ada remisi lengkap	
Darah tepi	0,78±0,50 (0,29-1,67)	3,69±2,98 (0,27-9,45)	$P=0,02$
Sumsum tulang	0,77 (0,22-9,51)	4,15±3,18* (0,85-8,3)	$P=0,07$

lain), perbedaan perlakuan sel yang diperiksa (biakan membuat perbedaan lingkungan *in vitro* daripada *in vivo*), apakah sel blas dipisahkan terlebih dahulu, selingan permulaan pengobatan (bila dilakukan pemeriksaan berturut-turut), atau apakah pasien mendapatkan pengobatan prednison.¹⁷

SIMPULAN DAN SARAN

Profil ekspresi *caspase-3* aktif pada LMA lebih tinggi dibandingkan dengan LLA untuk *caspase-3* aktif di sumsum tulang, tetapi di darah tepi meskipun tidak bermakna secara statistik, menunjukkan kecenderungan lebih tinggi. Ekspresi *caspase-3* aktif di sumsum tulang bernasab sedang dan kuat dibandingkan dengan darah tepi. Ekspresi *caspase-3* aktif sebelum pengobatan di pasien yang mengalami remisi lengkap setelah imbasan menyatakan hasil yang lebih rendah dibandingkan dengan yang tidak, baik di sumsum tulang maupun darah tepi.

Perlu diteliti lebih lanjut profil ekspresi *caspase-3* aktif di LMA dan LLA sebagai peramal respons pengobatan sebelum pengobatan dan sesudahnya untuk menilai ketepatan-gunaan pengobatan, sekaligus memungkinkan menilai perjalanan penyakit pasien. Dalam hal tersebut, pemeriksaan *caspase-3* aktif perlu disertai tolok ukur lain, sehingga dapat diketahui sistem pengisyaran apoptosis secara terpadu di beberapa molekul petanda. Dalam hal ini untuk mengetahui apakah terdapat peranan jalur apoptosis selain melalui aktivasi *caspase-3* untuk menentukan respons pengobatan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Hu W. Leukemia. http://www.emedicinehealth.com/leukemia/article_em.htm (accessed Feb 28, 2010).
2. Rytting ME. Acute Leukemia. <http://www.merck.com/mmpe/sec11/ch142/ch142b.html> (accessed Feb 28, 2010).
3. Hoffbrand AV, Moss PAH, Pettit JE. Acute leukemias, in: Essential haematology. 5th ed. Victoria, Blackwell Pub, 2006; 157–73.
4. Xu XQ, Wang JM, Lu SQ, Chen L, Yang JM, Zhang WP, et al. Clinical and biological characteristics of adult biphenotypic acute leukemia in comparison with that of acute myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia: a case series of a chinese population. *Hematol J*, 2009; 94: 919–27.
5. Testa U, Riccioni R. Deregulation of apoptosis in acute myeloid leukemia. *Hematol J*. 2007; 92: 81–94.
6. De Graaf AO, De Witte T, Jansen JH. Inhibitor of apoptosis proteins: new therapeutic targets in hematological cancer? *Leukemia*. 2004; 18: 1751–9.
7. Ziegler DS, Kung AL. Therapeutic targeting of apoptosis pathways in cancer. *Curr Opin Oncol*. 2008; 20: 97–103.
8. Elmore S. Apoptosis: a review of programmed cell death. *Toxicol Pathol*. 2007; 35: 495–516.
9. Anonymous. Leaflet. BD pharmingen - technical data sheet - pe active caspase-3 apoptosis kit. BD Biosciences.
10. Meyer LH, Queudeville M, Eckhoff SM, Creutzig U, Reinhardt D, Karawajew L, et al. Intact apoptosis signaling in myeloid leukemia cells determines treatment outcome in childhood AML. *Blood*. 2008; 111: 2899–903.
11. Kosasih AS, Setiawan L, Hartini S, Kresno SB, Indarini. Immunophenotyping in the diagnosis and classification of acute leukemia: “dharmais” cancer hospital experience. *Indonesian Journal of Cancer*. 2011; 5(1): 3–8.
12. Kresno SB. Ilmu dasar onkologi, Jakarta: Badan Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, 2011; 318–46.
13. Meyer LH, Karawajew L, Schrappe M, Ludwig WD, Debatin KM, Stahnke K. Cytochrome c-related caspase-3 activation determines treatment response and relapse in childhood precursor B-cell ALL. *Blood*, 2006; 107: 4524–31.
14. Faderl S, Thall PF, Kantarjian HM, Talpaz M, Harris D, Van Q, et al. Caspase 2 and caspase 3 as predictors of complete remission and survival in adults with acute lymphoblastic leukemia. *Clin Cancer Res*. 1999; 5: 4041–7.
15. Lin CW, Manshouri T, Jilani I, Neuberg D, Patel K, Kantarjian H, et al. Proliferation and apoptosis in acute and chronic leukemias and myelodysplastic syndrome. *Leuk Res*. 2002; 26: 551–9.
16. Invernizzi R, Pecci A, Bellotti L, Ascari E. Expression of p53, bcl-2 and ras oncoproteins and apoptosis levels in acute leukaemias and myelodysplastic syndromes. *Leuk Lymphoma*. 2001; 42: 481–9.
17. Schuler D, Szende B. Apoptosis in acute leukemia. *Leuk Res*. 2004; 28: 661–6.
18. Mi MM. Gambaran hematologi dan sitokimia leukemia akut pada anak tahun 2000-2001 di RSCM. Jakarta, Universitas Indonesia, 2002.
19. Faderl S, Estrov Z. The clinical significance of caspase regulation in acute leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2001; 40: 471–81.
20. Oliver L, Vavasseur F, Mahe B, Perrin P, Harousseau JL, Meflah K, et al. Assessment of caspase activity as a possible prognostic factor in acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol*, 2002; 118: 434–7.