

Buletin

- Distribusi zat mineral pada daun tanaman bayam dan perunut radioaktif
- Respon sitokin pada kultur sel limfosit sebagai uji penting dalam pengembangan vaksin malaria radiasi
- Perkembangan teknik *Fluorescence In Situ Hybridization* (FISH) di BATAN sebagai biometrik dan prediksi risiko akibat paparan radiasi
- Potensi senyawa kimia sebagai *radiosensitizer* untuk mempertinggi kepekaan sel kanker terhadap radioterapi
- Rumah sehat ditinjau dari aspek radiologi
- Potensi risiko penggunaan *security scanner* pada pemeriksaan penumpang pesawat terbang

PUSTAKAAN
IR - BATAN

04
IR

Pusat Teknologi Keselamatan dan Metrologi Radiasi
Badan Tenaga Nuklir Nasional

K16.0068

ISSN 1410 - 4652



PUSAT TEKNOLOGI KESELAMATAN DAN
METROLOGI RADIASI
BADAN ENERGI NUKLIR NASIONAL

Buletin Alara

Volume 17 Nomor 1, Agustus 2015

TIM REDAKSI

Penanggung Jawab

Kepala PTKMR

Pemimpin Redaksi

Dr. Mukh Syaifudin

Penyunting/Editor
& Pelaksana

Prof. Drs. Eri Hiswara, M.Sc

Dr. Heny Suseno

Dr. Hasnel Sofyan, M.Eng

Drs. Gatot Wurdianto, M.Eng

Dr. Fadil Nazir, Sp.KN

Sekretariat

Setyo Rini, SE

Salimun

Alamat Redaksi/Penerbit :

PTKMR - BATAN

⇒ Jl. Lebak Bulus Raya No. 49

Jakarta Selatan (12440)

Telp. (021) 7513906, 7659512 ;

Fax. (021) 7657950

⇒ PO.Box 7043 JKSKL,
Jakarta Selatan (12070)

e-mail : ptkmr@batan.go.id

alara_batan@yahoo.com

Dari Redaksi

Penyakit malaria merupakan salah satu masalah kesehatan di dunia terutama di negara sedang berkembang pada kawasan tropis dan subtropis. Malaria disebabkan oleh parasit *Plasmodium falciparum* (*P. falciparum*) dengan penyebarannya yang luas, angka kesakitan tinggi serta bersifat ganas, dan menimbulkan lebih dari 2 juta kematian setiap tahun di seluruh dunia. Di Indonesia malaria telah menyebar ke seluruh kepulauan terutama di bagian timur dengan sekitar 15 juta kasus dan 42 ribu kematian akibat malaria tiap tahunnya. Kondisi tersebut diperberat dengan semakin luasnya parasit yang resisten terhadap obat anti malaria yang selama ini digunakan seperti kloroquin dan nyamuk yang resisten terhadap insektisida, sehingga vaksin terhadap malaria sangat dibutuhkan.

Pada bagian lainnya, dibahas tentang efek biologik radiasi adalah terjadinya kerusakan sel yang secara lebih mendetail berupa kerusakan DNA yang merupakan sasaran utama paparan radiasi. Ketika suatu jenis radiasi, baik sinar-X, gamma atau partikel bermuatan maupun tidak bermuatan mengenai atau berada dalam suatu jaringan tubuh organisme, maka ada kemungkinan radiasi ini akan berinteraksi langsung dengan sel atau komponennya dengan sasaran kritis seperti inti sel yang mengandung kromosom.

Dalam terbitan kali ini, dilengkapi juga dengan informasi tentang distribusi zat mineral pada daun tanaman bayam dan perunut radioaktif, potensi senyawa kimia sebagai *radiosensitizer* untuk mempertinggi kepekaan sel kanker terhadap radioterapi. Dan juga artikel tentang rumah yang sehat ditinjau dari aspek radioekologi dan artikel potensi risiko penggunaan *security scanner* pada pemeriksaan penumpang pesawat terbang.

Akhirnya disampaikan ucapan selamat membaca, semoga apa yang tersaji dalam Buletin ini dapat menambah wawasan yang lebih luas mengenai ilmu dan teknologi nuklir serta menggugah minat para pembaca yang budiman untuk menekuni iptek ini. Jika ada kritik dan saran yang menyangkut tulisan dan redaksional untuk meningkatkan mutu Buletin Alara, akan kami terima dengan senang hati.

redaksi

Buletin ALARA terbit pertama kali pada Bulan Agustus 1997 dan dengan frekuensi terbit 3 kali dalam setahun (Agustus, Desember dan April) ini diharapkan dapat menjadi salah satu sarana informasi, komunikasi dan diskusi di antara para peneliti dan pemerhati masalah keselamatan radiasi dan lingkungan di Indonesia.



IPTEK ILMIAH POPULER

- 1 - 7 Distribusi zat mineral pada daun tanaman bayam dan perunut radioaktif
I Made Yuliara
- 8 - 14 Respon sitokin pada kultur sel limfosit sebagai uji penting dalam pengembangan vaksin malaria iradiasi
Darlina dan Siti Nurhayati
- 15 - 21 Perkembangan teknik *Fluorescence In Situ Hybridization* (FISH) di BATAN sebagai biodosimetri dan prediksi risiko akibat paparan radiasi,
Sofiati Purnami
- 23 - 31 Potensi senyawa kimia sebagai *radiosensitizer* untuk mempertinggi keefektifan sel kanker terhadap radioterapi,
Mukh Syaifudin

INFORMASI IPTEK

- 33 - 42 Rumah sehat ditinjau dari aspek radioekologi
Mukhlis Akhadi dan Hasnel Sofyan
- 43 - 47 Potensi risiko penggunaan *security scanner* pada pemeriksaan penumpang pesawat terbang
Zubaidah Alatas

LAIN - LAIN

- 22 Kontak Pemerhati
- 32 Tata cara penulisan naskah/makalah

Tim Redaksi menerima naskah dan makalah ilmiah semi populer yang berkaitan dengan *Keselamatan radiasi dan keselamatan lingkungan dalam pemanfaatan iptek nuklir untuk kesejahteraan masyarakat*. Sesuai dengan tujuan penerbitan buletin, Tim Redaksi berhak untuk melakukan *editing* atas naskah/makalah yang masuk tanpa mengurangi makna isi. Sangat dihargai apabila pengiriman naskah/makalah disertai dengan CD-nya.

POTENSI SENYAWA KIMIA SEBAGAI RADIOSENSITIZER UNTUK MEMPERTINGGI KEPEKAAN SEL KANKER TERHADAP RADIOTERAPI

Mukh Syaifudin

- Pusat Teknologi Keselamatan dan Metrologi Radiasi – BATAN
Jalan Lebak Bulus Raya 49, Jakarta – 12440
PO Box 7043 JKSKL, Jakarta – 12070
- mukh_syaifudin@batan.go.id

PENDAHULUAN

Tema penelitian *radiosensitizer* yakni senyawa kimia yang dapat meningkatkan kepekaan sel terhadap radiasi atau memperbesar peluang terjadinya efek radiasi pada suatu jenis sel, khususnya sel kanker, sangat menarik perhatian banyak peneliti untuk dikaji potensinya dalam mempertinggi efektivitas pengobatan kanker dengan radioterapi. Meskipun telah sembilan dekade lebih sejak dikenalkan radioterapi sebagai cara pengobatan kanker yang handal, berbagai upaya dalam memperbaiki penanganan kanker menemui beberapa kendala yang mendasar dan memerlukan pendekatan dari berbagai segi termasuk segi radiobiologi. Tinjauan dari segi ini sangat diperlukan untuk mengetahui dengan lebih baik karakteristik suatu sel kanker. Percobaan klinis merupakan cara yang penting untuk mengevaluasi efektivitas prosedur terapi dan strategi pencegahan perkembangan biakan sel kanker. Bukti-bukti klinis dan non klinis menyatakan bahwa beberapa sel kanker manusia ternyata mengandung sejumlah populasi klonogen yang membelah secara cepat yang memiliki dampak pada pengendalian lokal dari radioterapi konvensional.

Strategi untuk mengendalikan pembelahan sel ini meliputi penggunaan *radiosensitizer*, misalnya senyawa kimia pirimidin terhalogenasi (5-bromodeoksiuridin) yang akan diserap dan dimetabolisme hanya oleh sel yang mensintesis

asam nukleat sehingga mempercepat proliferasi sel kanker dan pada akhirnya mempertinggi radiosensitivitas sel. Penelitian di laboratorium yang saat ini sedang dilakukan tidak saja mengenai penggunaan berbagai macam senyawa untuk membuat sel kanker lebih sensitif terhadap radiasi, tetapi juga membahas mekanisme yang mendasari radiosensitivitas tersebut. Salah satu tantangan para peneliti untuk mengukur radiosensitivitas intrinsik sel kanker pada manusia adalah adanya kenyataan bahwa sel kanker dengan tipe histologi yang berbeda akan memiliki variasi radiosensitivitas klinis yang berbeda pula, dimana hal ini didukung oleh hasil-hasil penelitian secara *in vitro* berdasarkan pada respon sel terhadap radiasi dosis rendah 1,5 hingga 2 Gy.

Proliferasi sel kanker yang dapat bertahan hidup (*survive*) selama tindakan radioterapi dapat menyebabkan kegagalan pengobatan. Pasien dengan sel kanker yang berkembang biak dengan cepat dapat diobati dengan pemberian dosis radiasi yang lebih tinggi atau penyinaran dalam waktu yang lama tetapi hal ini tentunya mengandung risiko yang tinggi bagi pasien. Proliferasi sel berperan sangat penting dalam kesembuhan dan pengukuran parameter kinetik sel ini dapat diprediksi melalui studi *in vitro*. Beberapa tahun terakhir ini para peneliti mencoba mengukur suatu besaran yang disebut *Potential Doubling Time* (T_{pot}) untuk memprediksi kualitas keluaran radioterapi. Kemajuan yang nyata telah

diperoleh selama dua dekade terakhir dalam mempelajari semua aspek biologik yang mendasar dari radioterapi. Diketahui terdapat paling tidak empat parameter biologik yang mempengaruhi keberhasilan pengendalian lokal kanker, yakni radiosensitivitas intrinsik (fenomena penyembuhan selama irradiasi fraksinasi), jumlah sel punca/induk (*stem cell*) kanker, kapasitas proliferaatif dan tekanan oksigen. Hanya saja permasalahan muncul jika ukuran kanker yang terlalu kecil untuk diukur radiosensitivitas intrinsiknya dan genetika sel yang diukur pada suatu sampel tunggal, sehingga kurang/tidak dapat digunakan untuk mengukur heterogenitas sel kanker.

SEL KANKER DAN KARAKTERNYA

Sel kanker adalah sel yang tumbuh tidak terkendali dan tidak terkontrol oleh sinyal pengendalian siklus sel. Berlainan dengan sel normal yang pembelahannya menuju ke spesialisasi (menjadi sel yang berfungsi spesifik), sel kanker gagal mengadakan diferensiasi serta memiliki bentuk yang abnormal. Sementara sel normal mengalami siklus sel sebanyak 20 hingga 50 kali dan kemudian mati, tidak demikian halnya dengan sel kanker yang tidak dapat mati. Sel ini akan mati jika kekurangan makanan atau oleh limbah toksiknya sendiri. Sel kanker juga memiliki inti yang abnormal dengan jumlah kromosom abnormal serta mengalami mutasi, duplikasi, delesi, amplifikasi gen dan kopi ekstra gen. Sel normal bermuara pada sub-strata tertentu dan mengadakan kontak dengan lingkungannya serta mampu berhenti membelah. Sel normal juga membentuk lapisan tunggal, sedangkan sel kanker tumbuh pada lapisannya (ganda). Di lain pihak, sel kanker memerlukan faktor pertumbuhan epidermal yang lebih sedikit, mampu menginvasi dan menghancurkan jaringan di sekelilingnya dan tidak terorganisir.

Sel kanker melakukan angiogenesis yakni pembentukan pembuluh darah baru, persediaan nutrisi dan oksigen. Sel ini juga melepaskan faktor pertumbuhan yang menyebabkan pembuluh darah didekatnya mengalami

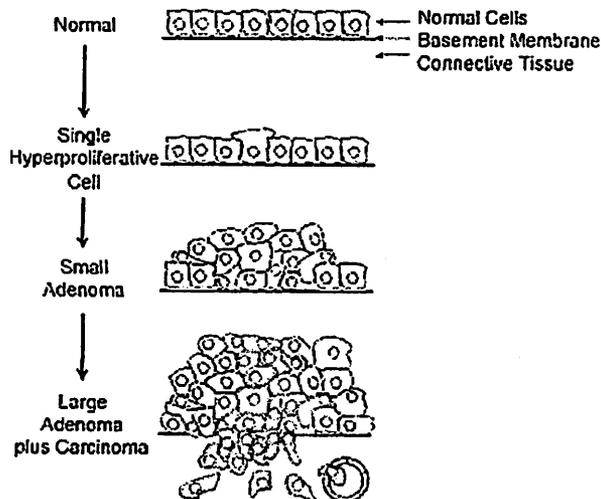
percabangan ke dalam jaringan kanker. Hal ini dapat dijadikan sebagai salah satu strategi untuk pengobatan kanker. Kanker dapat menjalani metastasis yakni terbentuknya sel tumor baru di tempat lain. Sel kanker melewati membran dasar dengan caranya sendiri ke dalam darah atau sistem limfe. Sel kanker melakukan hal ini dengan suatu reseptor dan membuat enzim proteinase yang mendegradasi membran sehingga menginvasi jaringan. Prognosis menjadi lebih buruk jika sel kanker telah menginvasi jaringan dan melibatkan nodus limfe. Penyebab kanker dapat berupa kelainan pada enzim perbaikan asam deoksiribonukleotida (DNA), protein yang terlibat dalam remodeling kromatin, telomerase yang mempertahankan aktifitas telomer, serta aktifnya proto-onkogen dan hilangnya fungsi gen penekan tumor seperti *p53* dan *Rb*.

Hasil-hasil penelitian menunjukkan bahwa karsinogenesis terdiri dari langkah inisiasi yakni sel tunggal (berupa sel normal dengan membran dasar dan jaringan konektifnya) mengalami perubahan fenotip akibat mutasi gen dan membelah secara berulang dan sangat cepat. Tahap selanjutnya adalah promosi yakni munculnya sel tumor yang membelah dan terakumulasi membentuk adenoma. Langkah terakhir adalah progresi dimana satu sel dapat menembus jaringan di sekitarnya dan terbentuk karsinoma (Gambar 1). Pembentukan kanker dapat berlangsung bertahun-tahun dan akan lebih parah pada kelompok umur yang lebih dewasa. Sejalan dengan umur, dapat diteliti peluang yang lebih besar untuk munculnya kanker. Radiasi dapat menyebabkan kanker, baik radiasi alam maupun buatan. Sinar ultraviolet matahari dapat memperbesar laju pembentukan kanker kulit yang diperkirakan 6 kali lebih tinggi dibanding kanker paru. Keberhasilan pengobatan tergantung pada ukuran kanker dan tingkat metastasis, disamping kondisi tumor primer serta seberapa jauh keterlibatan nodul limfe.

Dengan demikian sel kanker, yang disebabkan oleh perubahan atau kerusakan gen, bersifat berbeda dari sel normal karena mereka:

- Tidak berhenti membelah.

- Mengabaikan sinyal dari sel normal lain.
- Lengket/menempel erat bersama-sama dan dapat menyebar ke bagian tubuh lain.
- Menspesialisasi diri menjadi dewasa tetapi tetap tidak dewasa (*immature*).



Gambar 1. Karsinogenesis (proses pembentukan sel kanker) yang terdiri dari beberapa langkah dari sel normal hingga karsinoma.

PARAMETER RADIOTERAPI KANKER

Hingga saat ini kanker merupakan salah satu penyebab kematian manusia termasuk 10 besar di dunia. Salah satu cara pengobatan kanker adalah penyinaran dengan radiasi atau disebut radioterapi. Jika sel disubyekkan pada iradiasi, maka progresinya melalui siklus sel dapat dihentikan. Tujuan radioterapi adalah untuk menghilangkan sel kanker atau paling tidak mencegah pembelahan sel kanker lebih lanjut. Dalam radioterapi, dosis radiasi yang diberikan kepada organ target haruslah tepat dengan mengusahakan dosis ke bagian tubuh lainnya serendah mungkin. Dosis yang berlebihan akan membahayakan jiwa pasien sedangkan dosis yang rendah akan mempengaruhi efektivitas penyembuhan pasien. Radioterapi merupakan salah satu metoda pengobatan penyakit kanker disamping dengan cara pembedahan dan kemoterapi. Di Amerika Serikat, radioterapi hampir seluruhnya ($\pm 60\%$) digunakan untuk pengobatan kanker padat. Pengobatan ini biasa dilakukan secara kombinasi atau berdiri sendiri.

Untuk kombinasi, pemberian radiasi bisa dilaksanakan setelah pembedahan, sebelum pembedahan ataupun bersamaan saat dilakukan pembedahan (*intraoperatif*). Demikian pula kombinasi dengan kemoterapi dapat dilaksanakan sebelum, bersamaan atau setelah kemoterapi. Semua tindakan ini bertujuan untuk memperoleh hasil yang optimal berupa kematian jaringan kanker sebanyak mungkin dan kerusakan seminimal mungkin pada jaringan sehat. Sebagai tolok ukur keberhasilan tujuan ini digunakan parameter rasio terapeutik yakni perbandingan antara tingkat kemungkinan eradikasi sel tumor dan kemungkinan terjadinya kerusakan jaringan sehat pada lapangan radiasi pada dosis yang sama. Salah satu kendala yang dihadapi adalah adanya sel yang resisten terhadap radiasi sehingga diperlukan suatu senyawa atau terapi gen yang tidak aktif.

Sejumlah parameter dapat dijadikan sebagai faktor prognosis untuk keberhasilan radioterapi kanker. Faktor tersebut meliputi ukuran kanker dan metastasis nodul limfe, fase penyakit dan sub tipe histologi. Keduanya merupakan faktor yang berperanan secara signifikan. Reseptor progesteron juga dapat dijadikan sebagai acuan prognosis seperti laporan oleh Suzuki dkk dari *Division of Radiation Medicine, National Institute of Radiological Sciences, Chiba Jepang* yang menunjukkan hasil studi imunohistokimia pada status reseptor progesterone yang berhubungan erat dengan prognosis dari adenokarsinoma serviks setelah diobati dengan radioterapi. Di samping itu mutasi dan ekspersi gen-gen yang berhubungan dengan kanker menunjukkan korelasi dengan sifat klinis suatu keganasan pada manusia termasuk respon terhadap radiasi. Tsuda dkk dari *Pathology Division, National Cancer Center Research Institute and Hospital Tokyo Jepang* menunjukkan bahwa over-ekspresi produk gen *p53* berhubungan dengan prognosis radioterapi yang jelek.

POTENSI SENYAWA RADIOSENSITIZER

Sebagaimana disebutkan di atas bahwa *radiosensitizer* adalah senyawa kimia yang dapat

meningkatkan efek radiasi jika diberikan bersamaan dengan perlakuan radiasi. Banyak senyawa yang ditemukan belakangan ini yang biasa dipakai untuk memodifikasi respon radiasi pada sel, namun beberapa diantaranya sudah tidak dipakai lagi dalam radioterapi, sebab tidak menunjukkan perbedaan yang berarti antara sel normal dan sel kanker. Tujuan utama penggunaan zat *radiosensitizer* adalah untuk menggeser kurva kontrol kanker pada dosis yang lebih rendah dengan membuat sel kanker lebih sensitif terhadap radiasi tanpa suatu efek apapun pada sel normal.

Pelopop bidang *radiosensitizer* adalah G. E. Adams dari *Gray Laboratory of the Cancer Research Campaign, Mount Vernon Hospital* di Inggris yang membagi *radiosensitizer* ke dalam lima kategori seperti sebagai berikut :

- Penekanan intraseluler-SH (*thiols*) atau substansi radioprotektif endogen lainnya.
- Pembentukan substansi sitotoksik akibat radiasi dari radiolisis *radiosensitizer*.
- Penghambatan proses perbaikan seluler pasca iradiasi.
- Sensitisasi secara struktural penempelan/inkorporasi timin analogues ke dalam DNA intraseluler.
- *Oxygen-mimetic sensitizers*, contohnya obat *electron-affinic*.

Satu kelemahan utama radioterapi adalah bahwa sel dari tumor padat (*solid tumors*) ternyata kekurangan oksigen. Tumor ini dapat berkembangbiak diluar batas suplai darahnya, yang menyebabkan keadaan kekurangan oksigen yang disebut hipoksia. Dengan demikian oksigen adalah *radiosensitizer* yang potensial yang dapat mempertinggi efektivitas radiasi dengan membentuk radikal bebas merusak DNA. Sel tumor dalam lingkungan hipoksik akan 2 hingga 3 kali lebih resisten terhadap radiasi daripada sel di lingkungan normal. Banyak penelitian ditujukan untuk mengatasi masalah ini termasuk penggunaan tangki oksigen, mengganti darah dengan yang membawa oksigen lebih tinggi, penggunaan *radiosensitizer* sel hipoksik seperti

misonidazole dan metronidazole, serta sitotoksin hipoksik seperti tirapazamine. Senyawa misonidazole ini akan dibahas lebih lanjut di paragraf berikut. Yang teranyar adalah penggunaan senyawa pemacu difusi oksigen untuk mempertinggi oksigen jaringan tumor hipoksik seperti trans sodium crocetinate (TSC), yang saat ini sedang diuji di berbagai klinik di Amerika Serikat untuk pasien terdiagnosa glioblastoma.

Jika semua kriteria penting diterapkan, ternyata hanya ada dua golongan zat *radiosensitizer* yang umum dipakai dalam klinik untuk radioterapi yaitu :

1. Pirimidin terhalogenasi yang membuat sel lebih sensitif dan bergantung pada derajat penggabungan analognya dengan DNA. Pada kasus ini, efek diferensiasi didasarkan pada harapan bahwa sel kanker melakukan siklus lebih cepat dan oleh karenanya penggabungan obat pun lebih cepat daripada jaringan normal disekitarnya dan akhirnya lebih sensitif.
2. *Sensitizer* sel hipoksia yang meningkatkan radiosensitivitas sel yang kekurangan oksigen molekuler tanpa menimbulkan efek pada sel dengan kandungan oksigen normal. Pada kasus ini efek diferensiasi terletak pada penalaran bahwa sel hipoksia (kurang oksigen) hanya ditemukan pada sel kanker dan tidak pada sel normal.

Radiosensitivitas sel merupakan faktor utama keberhasilan pengobatan kanker. Sebelum radioterapi, pengetahuan mengenai radiosensitivitas jaringan atau sel dapat membantu dalam menentukan identitas sel pasien yang memiliki risiko tinggi akan terjadinya komplikasi atau jaringan yang resisten terhadap radiasi sehingga memiliki toleransi terhadap dosis radiasi yang lebih tinggi tanpa komplikasi. Penentuan secara *in-vitro* radiosensitivitas seluler intrinsik (mendasar) kultur primer dan generasi sel kanker berikutnya dapat digunakan untuk memprediksi respon kanker terhadap radioterapi yang saat ini diteliti oleh beberapa laboratorium di dunia. Secara historis, telah lama diketahui bahwa

kanker dengan jenis histologi yang berbeda memiliki radiosensitivitas yang berbeda pula. Untuk suatu jenis histologi yang sama, ditemui heterogenitas diantara kultur sel, dengan demikian persebaran radiosensitivitas dalam suatu sel kanker utama telah menjadi tantangan bagi para peneliti untuk mempelajarinya secara *in-vitro*. Bahkan model matematika (simulasi komputer) pun dipergunakan untuk membantunya serta ada keterkaitannya dengan keluaran (*outcome*) pasien. Para peneliti menemukan perbedaan radiosensitivitas individual yang nyata terhadap dosis radiasi 1,5 hingga 2 Gy.

Berikut diulas beberapa senyawa yang dipergunakan oleh para peneliti dan praktisi radioterapi untuk mempertinggi sensitivitas sel kanker terhadap radiasi.

1. Nikotinamida

Telah diketahui dengan baik bahwa hipoksia sel kanker dapat mempengaruhi keberhasilan radioterapi dan kemoterapi dan banyak bukti menunjukkan bahwa pengaturan hipoksia sel kanker dapat memperbaiki keluaran pengobatan radioterapi. Dan lebih dari 40 tahun, berbagai strategi klinis dipergunakan untuk memperbaiki teknik oksigenasi kanker dan oleh karenanya memperbaiki radiosensitivitas kanker. Pendekatan yang baru-baru ini dilakukan adalah mengkombinasi pemberian gas karbogen (95% oksigen dan 5% CO₂) bersama-sama dengan pemberian nikotinamida, suatu turunan vitamin B, kepada pasien. Karbogen dipilih karena kemampuannya membawa oksigen sehingga kandungan oksigen dalam sel akan bertambah tinggi, sementara pada waktu yang sama mampu meminimalisir/memperkecil efek faso-konstriksi (oksigen tidak murni 100% tetapi ditambah 5% CO₂). Nikotinamida terbukti meningkatkan sensitivitas sel terhadap radiasi karena mampu menurunkan *intermittent vessel closures*.

Dengan menggunakan hewan model, para peneliti memperoleh informasi bahwa nikotinamida hampir selalu berhubungan dengan naiknya tekanan oksigen sel kanker, radiosensitivitas, penurunan tekanan darah sistemik dan tekanan cairan interstisial. Di lain

pihak respon sel kanker terhadap karbogen cukup bervariasi. Meskipun oksigenasi dan radiosensitivitas bertambah, namun beberapa studi lainnya justru menunjukkan penurunan tingkat oksigen sel kanker, penyempitan pembuluh darah dan perubahan laju aliran darah. Dengan menggunakan kombinasi nikotinamid dan karbogen, oksigenasi dan respon radiasi bertambah secara nyata baik pada pemberian dosis radiasi tunggal maupun fraksinasi/terbagi. Hasil penelitian baru-baru ini menunjukkan bahwa kombinasi karbogen dan nikotinamida dapat merubah sediaan oksigen intravaskular, perfusi dan perkembangan hipoksia. Hal ini karena karbogen dapat melakukan dilatasi atau pembesaran pembuluh darah.

2. Pirimidin terhalogenasi

Pirimidin terhalogenasi dapat memperlemah untai DNA dan akibatnya sel lebih rentan terhadap kerusakan oleh sinar gamma atau ultra violet. Namun senyawa ini efektif hanya untuk beberapa generasi sel, sehingga keandalannya bergantung pada seberapa besar penggabungannya dengan DNA. Semakin besar prosentase basa timidin yang diganti maka radiosensitivitasnya juga semakin besar. Efektivitas pirimidin ini pertama kali diketahui pada bakteri dan juga memiliki efek yang sama pada sel mamalia baik secara *in-vitro* maupun *in-vivo*. Bromodeoksiuridin jauh lebih efisien dalam mempertinggi sensitivitas daripada iododeoksiuridin, sehingga berbeda dalam aplikasi klinisnya. Namun senyawa bromo ini memiliki efek samping seperti gatal yang disebabkan oleh toksisitas interaksi antara sinar dan obat, tidak demikian halnya dengan iod. Rasionalisasinya adalah sel kanker mungkin melakukan siklus lebih cepat daripada sel normal di sekitarnya sehingga lebih banyak obat diganti dalam DNA sel kanker, menghasilkan radiosensitisasi selektif.

3. Misonidazole

Misonidazole merupakan bahan yang dapat mempertinggi sensitivitas sel dalam kultur. Sel

hipoksik ditambah misonidazole memiliki radiosensitivitas mendekati sel yang diaerasi. Karena efektivitasnya yang besar hanya dengan konsentrasi yang lebih rendah, senyawa ini menunjukkan efek yang dramatik untuk sel kanker pada hewan percobaan. Jika radiasi sinar-X saja diberikan tanpa adanya misonidazole maka dosis yang diperlukan untuk mengontrol separoh tumor adalah 43,8 Gy, tetapi dosis ini menurun tajam hingga 24,1 Gy jika radiasi diberikan 30 menit setelah pemberian misonidazole (1 mg/kg berat badan). Namun hasil ini hanya untuk dosis tunggal yang berlainan dengan regimen multifraksi yang umum dilakukan dalam radioterapi konvensional. Sel yang kekurangan oksigen mudah dimatikan dalam periode beberapa jam pada konsentrasi 5 μ M misonidazole karena sifat toksisitasnya yang tergantung pada suhu. Inkubasi yang lama sebelum radioterapi juga membuat supersensitisasi sel karena menurunnya tingkat radioprotektor alamiah seperti glutathion. Namun dari 20 studi prospektif yang dilakukan di AS tidak menunjukkan keunggulan yang signifikan meskipun ada hasil positif untuk kanker kepala dan leher di Denmark dan untuk pasien laki-laki dengan tingkat hemoglobin tinggi dengan kanker faring. Sehingga para peneliti menggantikannya dengan senyawa lain seperti etanidazole yang memiliki waktu paroh lebih pendek.

4. Paclitaxel dan docetaxel

Banyak peneliti mencatat bahwa senyawa seperti paclitaxel sebagai senyawa kemoterapi memiliki efek radiosensitivitas pada kanker secara *in-vivo* melalui dua mekanisme utama yakni akumulasi sel pada fase G2/M yang diketahui sebagai fase yang radiosensitif dan reoksigenasi kanker. Reoksigenasi sel hipoksia dilaksanakan oleh kehilangan massive sel kanker akibat apoptosis. Sedangkan Mason dkk dari *Departments of Experimental Radiation Oncology, The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center* Texas, Amerika Serikat mencatat bahwa pemberian docetaxel dapat menyebabkan sedikit apoptosis pada tumor

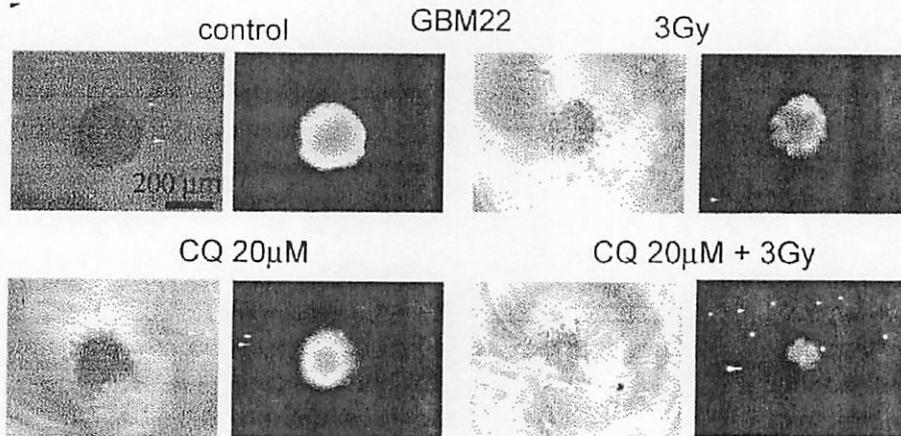
SCCVII (sangat cocok untuk digunakan dengan menghindari reoksigenasi oleh sel melalui apoptosis) seperti halnya paclitaxel.

5. Chloroquinon

Obat anti malaria atau anti rematik chloroquine (CQ) ini juga berpotensi sebagai senyawa yang membuat sel lebih sensitif terhadap radiasi pengion. Hal ini dibuktikan oleh beberapa peneliti yang telah diawali sejak 1973. Mereka meyakini bahwa pada pH netral, CQ yang telah memasuki sel akan berakumulasi dalam pembuluh asam sitoplasma seperti lisosom. Pengikatan hidrogen oleh CQ menyebabkan kenaikan sedikit pH yang mengakibatkan membesarnya volume lisosom dan akhirnya memperbesar permukaan membran plasma. Pembesaran volume lisosom ini merupakan kejadian umum dalam apoptosis atau nekrosis sebagai respon terhadap beberapa stimulator seperti etoposida atau radiasi.

Hasil penelitian Zhao dkk, dari *Northeastern Ontario Regional Cancer Centre* Ontario Kanada, yang mendalami bagaimana senyawa CQ lisomotropik tersebut dapat mempertinggi radiosensitivitas sel kanker payudara MDA-MB231 dengan mengamati beberapa parameter seperti volume lisosom dan stabilitas membran, pembentukan *ceramide* dan lokalisasi sub seluler, permeabilitas membran plasma dan mitokondria, serta model kematian sel setelah pemberian radiasi dan CQ. Hasil menunjukkan bahwa pemberian CQ 10 μ M saja tidak menyebabkan efek sitotoksik yang nyata, akan tetapi bila dikombinasi dengan radiasi, ternyata sel lebih radiosensitif. Namun sel diberi CQ atau tidak diberi keduanya menunjukkan laju kematian apoptosis yang sama setelah diiradiasi (Gambar 2). Untuk sel yang diberi CQ akan mengalami nekrosis yang besar pada 24 hingga 48 jam setelah dosis radiasi 7 Gy.

Dengan demikian radiosensitivitas sel yang dimediasi CQ disebabkan karena bertambahnya laju nekrosis. Mekanisme yang diusulkan adalah bahwa kematian sel yang dimediasi CQ langsung berhubungan dengan membesarnya volume



Gambar 2. Penurunan ukuran (nekrotik) *neurospheres* dari *stem-like glioma cells* jenis GBM22 pada 7 hari pasca pengobatan kombinasi CQ dan iradiasi gamma. Viabilitas *neurospheres* ini ditentukan setelah pewarnaan calcein-AM.

lisosom dan gangguan stabilitas membran sel. Akumulasi CQ di dalam lisosom menyebabkan pembengkakan lisosom dan membran plasma dan hal ini menuju ke pemecahan atau penguraian oleh *stressor* lain seperti radiasi, disamping kemampuan radiasi itu sendiri dalam menyebabkan gangguan permeabilitas membran lisosom. Tentunya masih ada sejumlah besar senyawa kimia lain yang juga berpotensi sebagai *radiosensitizer* seperti tirapazamine, *nitric oxide*, camptothecin, dan topotecan yang masih dievaluasi secara klinis.

PENUTUP

Di atas telah dibahas potensi senyawa-senyawa kimia yang digunakan untuk menunjang keberhasilan radioterapi dalam menyembuhkan kanker. Senyawa *radiosensitizer* ini akan berguna secara klinis hanya jika mampu mempertinggi respon sel terhadap radiasi yakni untuk sel kanker daripada sel normal. Pada dekade terakhir ini terapi kombinasi/kemoradioterapi tersebut menunjukkan hasil yang memuaskan ditinjau dari angka rekurensi (kekambuhan) sel kanker.

Secara klinis, telah diketahui bahwa setiap kanker memberikan respon yang berbeda terhadap pengobatan dengan radiasi dan variasi radiosensitivitas sel kanker dipercaya sebagai faktor penting yang melatarbelakanginya. Meskipun sensitivitas bergantung pada sifat genetis atau histologis, namun secara umum,

beberapa peneliti menemukan bahwa radiosensitivitas tidak terpengaruh oleh jenis kelamin dan umur, tahap penyakit, ukuran kanker, dan efisiensi *cell plating* meskipun hal ini masih perlu dikaji lebih lanjut. Untuk tahap penyakit lanjut, keterlibatan nodul limfe dan ukuran kanker berhubungan secara nyata dengan pengontrolan loko-regional (*loco-regional control*) yang jelek.

Seperti disebutkan di atas bahwa sejumlah faktor biologi ikut andil dalam respon suatu kanker terhadap radioterapi. Dari sejumlah faktor tersebut, radiosensitivitas inherent sel kanker memiliki hubungan yang erat dengan respon radiasi klinis. Oleh karena itu merupakan hal yang sangat menarik bagi para peneliti untuk menentukan mekanisme radiosensitivitas inherent berbagai macam *cell line* seperti melanoma dimana radiosensitivitasnya masih menjadi masalah klinis yang besar. Informasi ini bermanfaat dalam mendefinisikan secara tepat jalur-jalur radiobiologi yang terlibat dalam proses kerusakan sel oleh radiasi. Hanya dengan menggunakan pengetahuan ini maka pendekatan molekuler untuk mengendalikan proses penyembuhan kanker dengan radiasi akan tercapai.

Ada sejumlah besar bukti bahwa *DNA double strand breaks* (dsb) adalah kerusakan sitotoksik utama akibat radiasi. Oleh karena itu secara teoritis perbedaan radiosensitivitas seluler

dipengaruhi oleh berbagai level atau efisiensi induksi *DNAdsb* atau perbaikannya. Potensi proliferasi kanker juga merupakan salah satu faktor pengendalian kanker dan prediktor biologik yang penting. Hal ini menjadi lebih jelas bahwa pertumbuhan sel selama perlakuan sitotoksik akan memberikan dampak langsung pada keluaran (*outcome*). Bukti klinik dan laboratorium mengindikasikan bahwa laju kontrol lokal terapi radiasi melalui berbagai penelitian menurun dengan protraksi waktu pemberian dan tampaknya semua ini didasarkan pada repopulasi sel selama pengobatan.

Perkembangan mutakhir dalam penanganan kanker adalah dengan cara penanaman Biji Partikel Kombinasi Kemoradioterapi yang dilakukan di bawah panduan alat *computed tomography* (CT) atau *Ultrasonografi* (USG), yakni menggabungkan fungsi kemoterapi dan radioterapi secara bersamaan. Radionuklida yang biasa digunakan berupa biji partikel I-125, merupakan radionuklida yang dapat membunuh sel kanker dengan memancarkan sinar γ jarak pendek. Teknologi ini memiliki kelebihan antara lain praktis, aman, bersifat minimal invasif, serta memiliki tingkat kekambuhan yang kecil. Metode ini merupakan salah satu metode pengobatan terbaik bagi pasien kanker stadium lanjut. Teknologi yang telah dilakukan di *Modern Hospital Guangzhou China* ini akan dibahas tersendiri di tulisan berikutnya.

DAFTAR PUSTAKA

- ADAMS, G.E., Chemical radiosensitization of hypoxic cells, *British Medical Bulletin*, 29(1), pp. 48-53, 1973.
- ANONIM, Safety and efficacy study of Trans Sodium Crocetin (TSC) with concomitant radiation therapy and Temozolomide in newly diagnosed glioblastoma (GBM), *ClinicalTrials.gov*, November 2011 (diunduh 18 September 2012).
- BEGG, A.C. and I HOFLAND, I., Correlation of cell kinetic measurements with radiotherapy outcome, In: *Prediction of Response in Radiation Therapy, Radiosensitivity and Repopulation*, Bhudatt Paliwal, John F. Fowler, Donald Herbert and Timothy J. Kinsella (editors), American Association of Physicists in Medicine, USA, pp. 27-32, 1993.
- DEACON, J., PECKHAM, M.J., and STEEL, G., The radioresponsiveness of human tumours and the initial slope of the cell survival curve, *Radiotherapy and Oncology*, 2, pp. 317-323, 1984.
- FENTON, B.M., LORD, E.M. and PAONI, S.F., Enhancement of tumor perfusion and oxygenation by carbogen and nicotinamide during single and multi-fraction irradiation, *Radiation Research*, 153, pp. 75-83, 2000.
- HALL, E.J., *Radiobiology for the Radiologist*, Fourth edition, J.B. Lippincott Co., Philadelphia, 1994.
- KIM, S.H., KIM, J.H., and FRIED, J., Enhancement of the radiation response of cultured tumor cells by chloroquine, *Cancer*, 32, pp. 536-540, 1973.
- KINSELLA, T.J., The experimental and clinical rationale for the use of S-phase specific radiosensitizers to overcome tumor cell repopulation, In: *Prediction of Response in Radiation Therapy, Radiosensitivity and Repopulation*, Bhudatt Paliwal, John F. Fowler, Donald Herbert and Timothy J. Kinsella (editors), American Association of Physicists in Medicine, USA, 1993.
- KONDO, S., *Health effects of low-level radiation*, Kinki University Press, Osaka, Japan and Medical Physics Publishing, Madison USA, 1993.
- LEMENIN, A., PAAVONEN, J., FORSS, M., WAHLRTROM, T. and VESTERINEN, E., Adenocarcinoma of the uterine cervix, *Cancer*, 65, 53-59, 1990.
- MALAISE, E.P., Predictive assays, In: *Prediction of Response in Radiation Therapy, Radiosensitivity and Repopulation*, Bhudatt Paliwal, John F. Fowler, Donald Herbert and Timothy J. Kinsella (editors), American Association of Physicists in Medicine, USA, 1993.
- MASON K.A., HUNTER, N.R., MILAS, M., ABBRUZZESE, J.L., and MILAS, L., Docetaxel enhances tumor radioresponse *in vivo*, *Clinical Cancer Research*, 3, pp. 2431-2438, 1997.
- McKAY, M.J. and KEFFORD, R.F. The spectrum of *in vitro* radiosensitivity in four human melanoma cell lines is not accounted for by differential induction or rejoining of DNA double strand breaks, *International Journal of Radiation Oncology Biologi and Physics*, 31, pp. 345-352, 1995.
- ONO, K., KIM, O.O., and HAN, J., Susceptibility of lysosomes to rupture is determinant for plasma membrane disruption in tumor necrosis factor alpha-induced cell death, *Molecular Cell Biology*, 23, pp. 665-676, 2003.
- RAMSAY, J., WARD, R. and BLEEHEN, N.M., Radiosensitivity testing of human malignant gliomas, *International Journal of Radiation Oncology Biologi and Physics*, 24, pp. 675-680, 1992.
- REED, S.I., BAILLY, E., DULIC, V., HENGST, L., RESNITZKY, D. and SLINGERLAND, J., G1 control in mammalian cells, *J. Cell Sci Suppl*, 18, pp. 69-73, 1994.

- RIESTERER, O., HONER, M., JOCHUM, W., OEHLER, C., AMETAMEY, S. and PRUSCHY, M., Ionizing Radiation Antagonizes Tumor Hypoxia Induced by Antiangiogenic Treatment, *Clinical Cancer Research*, 12, pp. 3518-3524, 2006.
- SACHS, R.K., CHAN, M., HLATKY, L., and HAHNFELDT, P., Modeling intercellular interactions during carcinogenesis, *Radiation Research*, 164, pp. 324-331, 2005.
- SHEEHAN, J.P., SHAFFREY, M.E., GUPTA, B., LARNER, J., RICH, J.N., PARK, D. Improving the radiosensitivity of radioresistant and hypoxic glioblastoma, *Future Oncology*, 6 (10), pp. 1591-1601, 2010.
- SUZUKI, Y., NAKANO, T., ARAI, T., KATO, S., NIIBE, Y., MORITA, S., and TSUJII, H., Progesterone receptor is a favorable prognostic factor of radiation therapy for adenocarcinoma of the uterine cervix, *International Journal of Radiation Oncology Biology and Physics*, 47, pp. 1229-1234, 2000.
- SUZUKI, M., NAKAMATSU, K., KANAMORI, S., MASUNAGA, S.I., and NISHIMURA Y., Additive effects of radiation and docetaxel on murine SCCVII tumors in vivo: special reference to changes in the cell cycle, *Radiation Research*, 119, pp. 799-804, 2003.
- SYAIFUDIN, M., Gen *p53* sebagai pelindung integritas genome manusia, *Medika*, XXXI (edisi Oktober), pp. 625-630, 2005.
- TSUDA, H., JIKO, K., TSUGANE, S., YAJIMA, M., YAMADA, T., TANEMURA, K., TSUNEMATSU, R., OHMI, K., SONODA, T., and HIROHASHI, S., Prognostic value of p53 protein accumulation in cancer cell nuclei in adenocarcinoma of the uterine cervix, *Japanese Journal of Cancer Research*, 86, pp. 1049-1053, 1995.
- VAN LAARHOVEN, H.W.M., JUSSINK, J., LOK, J., VERHAGEN, I., PUNT, C.J.A., HEERSCHAP, A., KAANDERS, J.H.A.M., and VAN DER KOGEL, A.J., Modulation of hypoxia in murine liver metastases of colon carcinoma by nicotinamide and carbogen, *Radiation Research*, 164, 245-249, 2005.
- WARDMAN, P., Chemical radiosensitizers for use in radiotherapy, *Clinical Oncology* 19(6), pp. 397-417, 2007.
- YI, P.N., STANLEY, W.S., and LEE, W., Relationship between mitotic delay and the minimum dose rate of X irradiation required to stop cell proliferation, *Radiation Research*, 133, pp. 163-169, 1993.
- ZHAO, H., CAI, Y., SANTI, S., LAFRENIE, R. and LEE H., Chloroquine-mediated radiosensitization is due to the destabilization of the lysosomal membrane and subsequent induction of cell death by necrosis, *Radiation Research*, 164, pp. 250-257, 2005.