



# Radioterapi & Onkologi Indonesia

Journal of the Indonesian Radiation Oncology Society



## Tinjauan Pustaka

# EFEK DASAR RADIASI PADA JARINGAN

Arry Setyawan, H.M. Djakaria

Departemen Radioterapi RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta

## Abstrak / Abstract

### Informasi Artikel

Riwayat Artikel

- Diterima November 2013
- Disetujui Desember 2013

Alamat Korespondensi:

Dr. Arry Setiawan

Departemen Radioterapi RSUPN  
Cipto Mangunkusumo, Fakultas  
Kedokteran Universitas Indonesia,  
Jakarta.

E mail: vegavanza@gmail.com

Dalam pengobatan kanker menggunakan radioterapi, paparan radiasi ke jaringan normal harus menjadi pertimbangan karena efek samping kemudian akan membatasi pengobatan kanker. Efek atau respon jaringan normal terhadap radiasi dapat lebih mudah dipahami dengan mengetahui perbedaan tipe organisasi/struktur jaringan. Pada jaringan, terdapat mekanisme homeostatis sebagai respon kehilangan sel akibat cedera. Homeostatis menjamin repopulasi kelompok sel matur fungsional yang bertanggung jawab pada fungsi suatu organ. Sel matur fungsional relatif tidak terpengaruh oleh radiasi dan akan mati sesuai usia biologisnya. Manifestasi klinis timbul saat terjadi kegagalan repopulasi kelompok sel ini oleh sel pada lapisan prekursor. Efek radiasi pada beberapa jaringan tubuh secara umum dapat dijelaskan dengan prinsip yang sama.

**Kata kunci :** paparan radiasi, jaringan normal, homeostatis, sel matur, sel prekursor

*In cancer treatment by radiotherapy, radiation exposure to normal tissue should be a consideration since its side effects are the major factors which limit radiation therapy. Normal tissue response to radiation can be more easily comprehended by knowing the various type of organization/structure of the tissue. In tissue, there is homeostatic mechanism of cell loss in response to injury. Homeostatic mechanism ensures repopulation of functional mature cells which are responsible for function of an organ. Fungsional mature cells are relatively unaffected by radiation and will die according to their biological age. Clinical manifestation occurs when precursor cells fail to repopulate. Radiation effects in some tissues of the body can generally be described with the same principle.*

*Key word: radiation exposure, normal tissue, homeostatic, mature cell, precursor cell*

Hak Cipta ©2014 Perhimpunan Dokter Spesialis Onkologi Radiasi Indonesia

## Pendahuluan

Saat ini kanker sebagai salah satu penyebab kematian di seluruh dunia. Tujuan pengobatan kanker adalah eradikasi kelompok sel kanker (tumor) secara utuh. Prinsip pengobatan ini dapat dipenuhi baik dengan tindakan operasi, pemberian kemoterapi, dan radiasi, atau dengan kombinasi diantara modalitas tersebut.

Modalitas radioterapi, prinsip utamanya yaitu menggunakan radiasi pengion untuk merusak materi genetik dari sel kanker (DNA), menyebabkan sel mengalami kematian atau kehilangan kemampuan proliferasinya. Dalam penggunaan radioterapi sebagai modalitas pengobatan, paparan radiasi ke jaringan normal harus menjadi pertimbangan. Seluruh bentuk pengobatan genotoksik berefek ke jaringan normal dengan derajat kerusakan yang bervariasi, dan efek

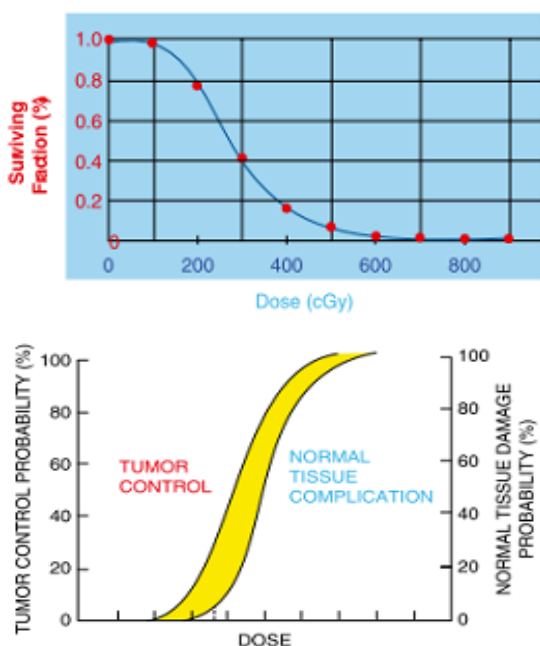
samping inilah yang kemudian dapat membatasi pengobatan kanker.<sup>1,2</sup>

## Respon Radiasi pada Tingkat Sel

Jaringan normal pada tingkat sel lebih terorganisir dan mempunyai kemampuan memperbaiki kerusakan dari radiasi, sedang kebanyakan sel kanker memiliki cacat pada sistem regulasi sel, pada umumnya mengakibatkan gangguan repair, dan mengakumulasi kerusakan tersebut. Salah satu target utama dari radiasi adalah DNA pada inti sel, yang kemungkinan terjadi berupa *single strand brake* atau *double strand brake*.<sup>3</sup> Kerusakan DNA memicu aktivasi mekanisme tertentu dari siklus sel. Salah satunya adalah aktivasi p-53, yang kemudian menginduksi mekanisme tertahannya siklus sel atau mekanisme apoptosis.<sup>1</sup>

Secara umum, sel dianggap mati oleh radiasi jika sel kehilangan kemampuan reproduksinya, bukan karena apakah sel tetap hidup dalam populasi. Kematian sel dapat berupa apoptosis, nekrosis, *mitotic catastrophe*, atau *senescence*.<sup>4</sup>

Efek radiasi pada tingkat sel ini, menjadi dasar dari pengobatan kanker pada radioterapi, dengan tujuan akhir mengurangi jumlah sel kanker sampai sekecil mungkin, dengan mempertahankan jumlah sel normal sebanyak mungkin.<sup>4</sup> Hal ini dapat dijelaskan dengan kurva *survival* sel dan probabilitas kontrol tumor.



**Gambar 1.** Kurva *Surviving fraction* dan *Tumor Control Probability*.<sup>5</sup>

## Respon Radiasi pada Tingkat Jaringan

### 1. Tipe Jaringan Normal

Jaringan adalah sekelompok sel dengan asal embriologi yang sama yang membawa fungsi khusus tertentu. Sel dalam jaringan memiliki sistem organisasi spesifik. Berdasarkan klasifikasi Michalowski<sup>6</sup>, dapat dibedakan dua tipe jaringan, yakni:

#### a) Model organisasi hirarki (*H-type model*)

Model organisasi hirarki merupakan jaringan dengan tingkat pergantian sel dan proliferasi yang cepat. Karakteristik utama jenis ini adalah adanya beberapa kompartemen kelompok sel, dimana fungsi fisiologis jaringan tersebut ditentukan oleh kelompok sel matur yang tidak berproliferasi.

Tiga kompartemen dari tipe jaringan ini adalah:

- Kompartemen sel punca (*stem cell*). Sel punca memiliki kemampuan membelah yang tidak terbatas dan juga memperbaiki diri sendiri. Sel ini tidak memiliki fungsi spesifik dari jaringan. Sebagai contoh dari kompartemen ini adalah sel-sel kriptal pada epitel usus, sel punca sumsum tulang, dan sel punca pada lapisan basal epidermis.
- Kompartemen diferensiasi (*amplification compartment*). Pada kompartemen ini turunan dari sel punca berada dalam proses maturasi. Proses proliferasi dan diferensiasi terjadi secara aktif dan terbatas. Sel pada kompartemen ini mulai memiliki fungsi spesifik jaringan pada saat tingkat proliferasinya menurun dan beralih menjadi prekursor dari sel matur. Contoh kompartemen ini adalah sel-sel “antara” pada epidermis dan eritroblas.
- Kompartemen pasca mitosis atau sel matur fungsional. Kompartemen ini tersusun dari sel-sel matur yang sudah berdiferensiasi dan berfungsi secara penuh. Sel-sel disini tidak memiliki kemampuan membelah diri tetapi menentukan fungsi dari jaringan. Setelah usia biologi tertentu, sel matur fungsional akan mati. Yang mewakili kompartemen jenis ini adalah permukaan dari epidermis, sel-sel di puncak vili mukosa usus, dan sel darah matur yang bersirkulasi.

Contoh jaringan yang termasuk dalam model organisasi hirarki antara lain: jaringan hematopoetik, mukosa buco-faringeal dan usus, epitel testis dan epidermis. Jaringan tersebut memiliki tingkat pergantian sel yang cepat.<sup>6</sup>

#### b) Model organisasi fleksibel (*F-type model*)

Model organisasi fleksibel merupakan jaringan dengan tingkat pergantian sel yang rendah. Tidak memiliki pembagian kelompok sel (satu kompartemen) dan tidak ada perbedaan tingkat kematangan sel. Setiap sel pada tipe jaringan ini adalah identik, memiliki fungsi spesifik dari jaringan dan kemampuan untuk memperbarui diri. Sel hepar menjadi salah satu contoh dari jaringan tipe fleksibel. Setiap sel di hepar berfungsi penuh, kebanyakan berada pada fase G<sub>0</sub> dan memiliki potensi proliferasi. Berkurangnya jumlah sel oleh sebab apapun pada hepar, contohnya pada parsial hepatektomi, merangsang sel lain yang tidak mati berproliferasi lebih cepat (*accelerated rate of proliferation*).<sup>6</sup>

Pada kenyataannya, beberapa jaringan tubuh memiliki sifat gabungan dari sebagian ciri kedua tipe jaringan tersebut.<sup>6</sup>

Klasifikasi lain oleh Rubin dan Cassaret<sup>7</sup>, membagi kelompok populasi sel, berdasarkan karakteristik fungsi dan kemampuan reproduksinya :

- *Vegetatif Intermittent Cells* (VIM), merupakan kelompok sel yang tidak berdiferensiasi, dengan pembelahan sel yang cepat dan siklus hidup yang pendek. Sepanjang hidup manusia, sel jenis ini akan terus mengalami repopulasi. Contohnya eritroblas, sel kriptus usus, dan sel basal dari kulit.
- *Differentiating Intermittent Cells* (DIM), yaitu kelompok sel yang mengalami mitosis secara aktif dan kemudian melakukan diferensiasi dalam beberapa tingkat, contohnya adalah spermatogonia.
- *Multipotential Connective Tissue Cells*, adalah Kelompok sel yang membelah diri secara tidak tentu, biasanya sebagai respon dari kebutuhan jaringan. Relatif memiliki siklus hidup sel yang panjang. Contoh utama adalah fibroblas.
- *Reverting Postmitotic Cells* (RPM), yaitu kelompok sel yang secara normal tidak mengala-

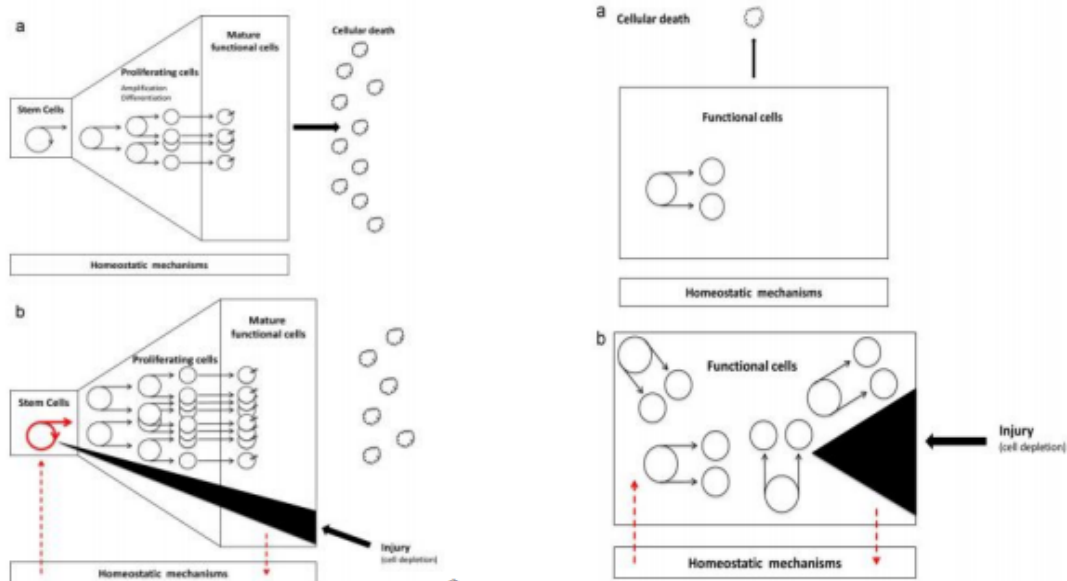
mi pembelahan sel, tetapi dapat berlaku sebaliknya jika dibutuhkan oleh tubuh untuk mengganti populasi sel yang hilang. Contohnya adalah sel matur hepar, sel paru dan sel ginjal.

- *Fixed Postmitotic Cells* (FPM). Kelompok sel ini tidak mengalami pembelahan dan tidak memiliki kemampuan itu. Secara morfologi dan fungsi, dalam kondisi berdiferensiasi penuh dan khusus. Contohnya adalah neuron, sel otot dan sel darah merah.<sup>7</sup>

Kelompok VIM adalah yang kelompok sel paling sensitif pada radiasi, sedangkan kelompok FPM yang paling resisten. Kelompok lainnya berada dalam rentang keduanya secara berurutan.<sup>7</sup>

## 2. Target Sel Pada Jaringan

Efek radiasi pada jaringan normal atau kerusakan jaringan normal yang diinduksi radiasi, terbagi dalam dua fase yang terpisah oleh perbedaan populasi sel target yang berbeda, yaitu fase akut dan fase lambat. Efek akut, timbul karena kematian dalam skala cukup besar dari sel-sel berproliferasi yang terorganisasi secara hirarki, dan efek lambat karena hilangnya jumlah sel yang cukup banyak dari sel-sel parenkimal yang terorganisasi dalam tipe fleksibel.<sup>6</sup>



**Gambar 2.** Skematik proses homeostatik pada jaringan. Tipe organisasi hirarki di bagian kiri, dan tipe jaringan fleksibel di bagian kanan. Gambar (a) menunjukkan proses homeostatis karena proses kematian sel karena usia biologis dan (b) karena kerusakan sel akibat cedera jaringan.<sup>7</sup>

Tipe kematian sel terpenting setelah radiasi adalah kematian sel mitosis sebagai hasil dari kerusakan DNA, interval waktu antara radiasi dan timbulnya manifestasi kerusakan (interval latensi) akan sangat tergantung pada karakteristik sel target dan tipe organisasi jaringan.<sup>6</sup>

Pada jaringan dengan tipe organisasi hirarki, sel-sel yang berada dalam fase proliferasi, dengan tingkat pergantian sel yang tinggi, akan mengekspresikan kerusakan akibat radiasi lebih dini dengan kematian pada pembelahan sel dalam hitungan hari. Sedangkan pada kelompok sel matur, yang tidak lagi mengalami proliferasi dan menjalani siklus sel, secara relatif tidak terpengaruh oleh radiasi karena mereka tidak dapat mati pada pembelahan sel. Sel fungsional matur akan mati sesuai dengan umur biologisnya.<sup>6</sup>

Radiasi pada tipe jaringan hirarki akan mengurangi jumlah sel punca dan sel progenitor, tetapi tidak berefek langsung pada sel matur. Kerusakan jaringan dan timbulnya gejala sebagai akibat dari kegagalan sel-sel yang berproliferasi untuk dapat menggantikan sel matur yang kemudian mati pada umur biologisnya.

Radiasi pada tipe jaringan hirarki akan mengurangi jumlah sel punca dan sel progenitor, tetapi tidak berefek langsung pada sel matur. Derajat keparahan gejala yang timbul berkaitan dengan dosis absorpsi dan jumlah sel punca yang mati, tetapi waktu terjadinya gejala berkorelasi dengan usia hidup sel matur dengan periode laten yang pendek serta dapat diprediksi.<sup>6</sup>

Tipe jaringan fleksibel, yang tersusun oleh sel matur fungsional dengan kemampuan proliferasi, dengan tingkat pergantian sel relatif lambat. Ekspresi dari kerusakan akibat radiasi dapat berupa kematian mitosis dan timbulnya gejala tergantung dari besarnya dosis, dengan periode laten relatif panjang yang bervariasi dari bulan sampai tahun.<sup>6</sup>

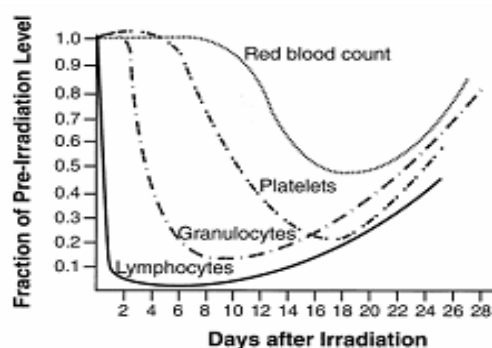
### 3. Efek Radiasi pada Berbagai Jaringan

#### 3.1. Efek Radiasi pada Hematopoetik

Radiasi yang mengenai sumsum tulang akan menyebabkan depresi jumlah sel darah karena destruksi sel punca hematopoetik dan sel progenitor yang sangat sensitif radiasi. Dengan meningkatnya dosis radiasi yang diabsorpsi, semakin banyak sel punca dan sel prekursor hematopoetik yang mati, dan semakin sedikit atau bahkan tidak ada lagi pembentukan sel matur fungsional.<sup>6</sup>

Trombosit yang bersirkulasi, dengan waktu hidup sekitar 10 hari menghilang secara progresif dari darah dalam periode waktu ini dan kemudian digantikan dalam derajat bervariasi tergantung pada tingkat kerusakan sel punca. Anemia tanpa adanya perdarahan akut sangat jarang ditemukan karena usia sel darah merah matur yang relatif panjang, sekitar 4 bulan.<sup>6</sup>

Leukosit, terbagi menjadi limfosit dan non-limfosit. Karena sangat radiosensitif, limfositopenia akibat apoptosis terinduksi radiasi timbul sebelum terjadinya sitopenia lain, dalam waktu 6-24 jam setelah paparan radiasi. Limfosit B lebih radiosensitif dibandingkan limfosit T.<sup>6,8</sup>



**Gambar 3.** Respon radiasi jaringan hematopoetik. Limfosit mengalami efek radiasi lebih dini dibandingkan komponen darah lainnya.<sup>8</sup>

#### 3.2. Efek Radiasi pada Kulit

Pada radioterapi, kulit adalah jaringan normal yang akan selalu terpapar radiasi sebagai tempat masuk dan keluarnya sinar pengion, efek yang terjadi cukup bervariasi. Tergantung dari perbedaan kompartemen jaringan, kulit mengalami baik efek akut, predominan pada lapisan epidermis, maupun efek lambat yang terlihat pada lapisan dermis.<sup>1,4</sup>

Epidermis adalah epitel berlapis yang tersusun secara hirarki oleh sel punca, sel progenitor, dan sel matur fungsional yang telah berdiferensiasi. Terdapat 10-20 lapis sel epitel berkeratin yang fungsi dan keutuhannya terjaga karena proliferasi sel punca yang berada di lapisan basal.

Setelah radiasi selesai, lama gejala yang timbul dan waktu yang dibutuhkan untuk penyembuhan tergantung dari dosis absorpsi dan luas area radiasi, karena perbaikan jaringan tergantung dari jumlah sel basal yang tidak mati yang selanjutnya dibutuhkan untuk repopulasi sel



matur di atasnya. Pada mayoritas reaksi kulit, repopulasi seluruh epidermis membutuhkan waktu 4 minggu. Pada awal reformasi jaringan kulit, dapat terlihat hiperpigmentasi yang disebabkan oleh stimulasi atau destruksi melanosit akibat paparan radiasi.<sup>1,9,10</sup>

Terletak tepat dibawah epidermis adalah lapisan dermis bagian atas, yang terutama tersusun oleh jaringan ikat dengan fibroblas, sel imunitas, dan pembuluh darah kapiler yang tersebar didalamnya. Efek radiasi lambat sebagian besar terjadi karena kerusakan pembuluh darah dan fibroblas pada lapisan ini. Fibrosis subkutan diakibatkan oleh pembentukan berlebih jaringan ikat fibrosa, yang biasanya disertai atrofi atau penipisan kulit. Selanjutnya dapat timbul pelebaran kapiler, yang disebut telangiectasis, salah satu faktor penyebab yang dipertimbangkan adalah oleh karena kegagalan pertumbuhan pembuluh darah yang rusak.

Nekrosis di presipitasi oleh cedera pada kulit yang mengalami atrofi, dipikirkan karena terdapat kegagalan respon vaskuler. Kemampuan penyembuhan luka pasca radiasi kemudian menjadi salah satu pertimbangan klinis yang penting jika reseksi bedah diperlukan terutama pada area radiasi.<sup>1,9,11</sup>

### 3.3. Efek Radiasi pada Sistem Gastrointestinal

Sistem gastrointestinal mencakup area mulai dari rongga mulut sampai rektum, dengan laju pergantian sel bervariasi. Sensitivitas tiap regio tergantung dari jumlah dan aktivitas reproduksi sel punca pada lapisan basal mukosa. Rongga mulut dan esofagus relatif radioresistan, begitu juga kolon dan rektum. Lambung lebih radiosensitif dan memiliki lebih banyak sel sekretori. Usus halus sangat sensitif radiasi dengan sel yang sangat aktif. Laju pembelahan sel yang cepat pada sel kriptas dan vili usus halus meningkatkan sensitivitasnya terhadap radiasi.<sup>6,9</sup>

Gejala klinis timbul saat terjadi gangguan repopulasi sel matur fungsional di permukaan vili usus, karena sel punca dan sel berproliferasi yang rusak dan mati oleh radiasi. Penipisan mukosa usus oleh hilangnya epitel, dapat menyebabkan diare, dehidrasi, kehilangan elektrolit dan perdarahan hingga perforasi. Kerusakan pada vili dan mikrovili usus menyebabkan malfungsi digestif setelah radiasi.

Adanya nutrisi yang terkumpul di rongga usus dapat meningkatkan jumlah bakteri. Kecacatan dalam sawar mukosa selanjutnya memudahkan masuknya bakteri ke dalam aliran darah. Imunosupresi terkait gangguan pada hematopoetik, lebih memudahkan terjadinya infeksi,

dan juga perdarahan karena trombositopenia. Mukosa lambung dan usus halus memiliki banyak sel sekretori, kehilangan sel akibat radiasi akan menurunkan produksi mukus, enzim pencernaan, dan sebagian hormon. Hampir serupa pada jaringan kulit, terjadi juga kerusakan mikrovaskuler yang memicu iskemia dan pertumbuhan lesi fibrotik yang bertanggungjawab pada enteropati radiasi.<sup>6,9</sup>

### 3.4. Efek Radiasi pada Sistem Saraf Pusat

Sistem saraf pusat (SSP) terdiri dari otak dan medulla spinalis, tersusun atas berbagai jenis sel, yaitu sel neuron, sel glia, dan sel endotel pembuluh darah. Sel endotel pembuluh darah membentuk sawar darah-otak, yang impermeabel terhadap hampir keseluruhan jenis protein, molekul hidrofilik, dan ion-ion. Sel glial sebagai sel-sel suportif dari SSP, secara umum terbagi menjadi oligodendrosit, astrosit, dan mikroglia. Neuroglia terbanyak adalah astrosit, dengan jumlah yang melebihi neuron dan membentuk sekitar setengah dari massa otak. Berbeda dengan neuron, sel glia dalam kondisi matur sekalipun masih menyimpan potensi pembelahan sel, sehingga menghasilkan perbedaan respon terhadap radiasi.<sup>12,13,14</sup>

Sel glia, terutama oligodendrosit, dan endotel vaskuler sebagai sel kritis pada jaringan SSP. Kerusakan terinduksi radiasi pada keduanya menjadi faktor penting patogenesis kerusakan otak yang terjadi setelah paparan radiasi.<sup>9</sup> Apoptosis sel endotelial bertanggungjawab terhadap kegagalan awal pada sawar darah-otak dan terjadinya edema, karena perubahan permeabilitas sebagai salah satu faktor.<sup>15</sup> Kehilangan oligodendrosit menyebabkan kelainan yang disebut demielinisasi segmental, menyebabkan akson menjadi tidak terlindungi. Demielinisasi dapat terjadi sementara jika terjadi remielinisasi dari proliferasi sel glia dalam keadaan akson masih intak.<sup>14</sup>

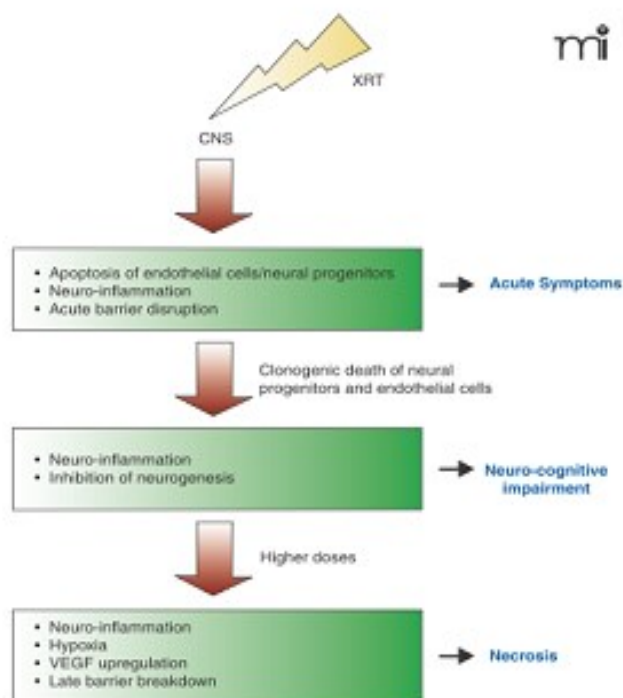
Apoptosis juga dialami sel prekursor neural, secara primer terletak pada daerah subventrikel dan girus dentata hipocampus. Kelompok sel ini menjamin proses neurogenesis masih dapat terjadi pada otak manusia dewasa dan dapat berdiferensiasi menjadi sel neuron. Sel neuron sendiri dianggap tidak terpengaruh oleh radiasi karena tidak memiliki kemampuan membelah diri lagi.<sup>9</sup> Pada gambar 4 dapat dilihat model respon tingkat molekuler dan selular pada radiasi SSP.

Penelitian dengan radiasi low-LET menunjukkan bahwa SSP dipertimbangkan sebagai jaringan yang radio-

resistan, komplikasi otak akut tidak terjadi pada pemberian fraksinasi 2 Gy atau kurang perhari dengan total dosis 50 Gy. Cidera otak akut akibat radiasi, dalam keadaan normal adalah proses yang reversibel dengan pemulihan spontan. Cedera radiasi lanjut (*late delayed*) bersifat ireversibel dan progresif, biasanya teramati lebih dari 6 bulan pasca radiasi, dengan gambaran histopatologi berupa abnormalitas vaskuler, demielinasi, dan nekrosis substansia alba. Tidak terdapat sel fibroblas pada SSP, sehingga fibrosis sebagai efek lambat radiasi yang tipikal pada jaringan lain tidak terjadi.<sup>14</sup>

### 3.5. Efek Radiasi pada Hepar

Hepatosit menyusun 70-80% dari massa hepar, sel ini terlibat dalam sintesis dan penyimpanan protein, transformasi karbohidrat, sintesis kolesterol, empedu dan fosfolipid, serta detoksifikasi, modifikasi dan ekskresi dari substansi eksogen dan endogen. Rata-rata umur biologi hepatosit sekitar 5 bulan, dan memiliki



**Gambar 4.** Model respon tingkat molekuler dan seluler pada radiasi SSP.<sup>12</sup>

kemampuan regenerasi. Hepatosit tersusun dalam kelompok-kelompok (*plate*) yang dipisahkan oleh pembuluh darah (sinusoid).<sup>16</sup>

Hepar juga mengandung cadangan yang besar dari sel Kupffer, sebuah makrofag spesifik yang menjadi bagian dari sistem retikuloendotelial, serta mensintesa protein

yang bertanggungjawab pada rekognisi dan opsonisasi patogen. Telah terdapat data bahwa terjadi gangguan imunitas alami signifikan pada penyakit hepar akut dan setelah hepatektomi.<sup>17</sup>

Cedera pada sel endotel sinusoid dan vena sentral menjadi dasar pemikiran kerusakan hepar pasca radiasi, yang selanjutnya memicu aktivasi jalur koagulasi, mengakibatkan akumulasi fibrin dan pembentukan trombus pada vena sentral dan sinusoid hepar.<sup>18</sup> Kerusakan sinusoid dimulai dari dilatasi sinusoid sampai sindroma obstruksi sinusoid. Diawali dengan kerusakan sel endotel yang melapisi sinusoid, kemudian terjadi penebalan subintimal dan ekstravasasi eritrosit ke dalam rongga subendotel (*Disse*). Sel endotel dan eritrosit, selanjutnya mengembolisasi sinusoid dan menghambat aliran ke vena, menghasilkan kongesti hepatic dan dilatasi sinusoid.

Pada stadium yang lebih lanjut, proses fibrotik pada sinusoid mengobliterasi vena sentral, dan terjadi sindrom obstruksi sinusoid. Skenario klinis umum yang disebut *radiation induced liver disease* (RILD) terjadi dalam waktu 4 bulan pasca radiasi hepar, ditandai dengan asites anikterik dan hepatomegali serta peningkatan fosfatase lebih tinggi dibandingkan enzim hepar lain.<sup>19</sup>

### 3.6. Efek Radiasi pada Paru

Fungsi utama paru adalah menyediakan antarmuka untuk pertukaran gas antara pembuluh darah dan udara luar. Permukaan total paru cukup luas oleh adanya saluran-saluran yang bercabang dan diakhiri dengan alveolus. Pertukaran gas terjadi melalui kapiler yang terdapat pada dinding alveolus. Kapiler ini dibentuk oleh satu lapis sel endotel dengan diameter yang hanya cukup dilewati oleh satu sel darah merah. Alveolus dilapisi oleh sel epitel khusus yang disebut pneumosit tipe 1, dan tersebar diantaranya terdapat pneumosit tipe 2 sebagai penghasil surfaktan. Antara pneumosit dan sel endotel kapiler, terdapat membran basal dan rongga stroma potensial, yang berisi sel otot polos, perisit, fibroblas, dan kolagen.<sup>20</sup>

Sel endotel kapiler sangat sensitif terhadap radiasi, dan berperan penting dalam terjadinya pneumonitis radiasi. Kerusakan pada endotel berupa lepasnya sel dari membran basal, obstruksi lumen oleh trombus, dan terputusnya pembuluh kapiler. Selanjutnya, eksudat fibrin mengisi rongga stroma dan lumen alveolus, edema serta pembentukan membran hyalin akan mengganggu proses pertukaran gas. Sel alveolar,

khususnya pneumosit tipe 2 juga dapat mengalami cedera radiasi yang mengakibatkan pelepasan surfaktan ke rongga alveolus dan pelepasan pneumosit itu sendiri dari membran basal.<sup>20</sup>

Proses inflamasi seperti pneumonitis akut dapat pulih keseluruhan atau berkembang ke arah proses fibrosis yang mengakibatkan obstruksi lumen alveolar. Deposisi kolagen pada fibrosis, menyebabkan juga penebalan dinding alveolus dan mengurangi sampai menghilangkan keberadaan pneumosit. Alveoli kemudian dapat menjadi kolaps dan terobliterasi oleh jaringan ikat. Perubahan pada vaskuler berupa hiperplasia miointimal dan selama proses pneumonitis akut menjadi fibrosis, deposisi fibrin dapat terjadi di arteriol.<sup>20</sup>

Ketika fibrosis paru terjadi, fungsi paru akan menurun, tergantung dari luas volume paru yang terpapar radiasi, dan jika volume itu kecil bagian paru lainnya dapat saja mengkompensasi dan signifikan mencegah manifestasi klinis.<sup>21</sup>

### 3.7. Efek Radiasi pada Ginjal

Ginjal tersusun dari sekumpulan glomerulus dan nefron sebagai subunit fungsional. Glomerulus adalah sekumpulan kapiler yang menghasilkan plasma sebagai hasil filtrasi. Sebanyak 99% filtrat di reabsorpsi saat melewati tubulus renalis. Keseimbangan yang tepat antara filtrasi glomerulus dan resorpsi tubular sangat penting untuk pemeliharaan kadar air dan garam.

Saat terjadi cedera jaringan, integritas glomerulotubular dipertahankan, sampai akhirnya ketika cedera yang terjadi cukup berat, fungsi struktur ini dihentikan. Abnormalitas fungsional dari ginjal yang mengalami kerusakan dipikirkan karena beban kerja yang bertambah pada nefron yang tersisa. Struktur subunit fungsional relatif kecil dan dapat mengalami kerusakan oleh dosis yang cukup rendah, menjelaskan rendahnya toleransi dosis pada ginjal.<sup>3,22</sup>

**Gambar 5.** Alur umum untuk progresi kerusakan ginjal. Reduksi massa ginjal menyebabkan vasodilatasi kompensasi, selanjutnya merusak glomerulus menghasilkan sklerosis dan kehilangan massa ginjal yang lebih besar.<sup>22</sup>

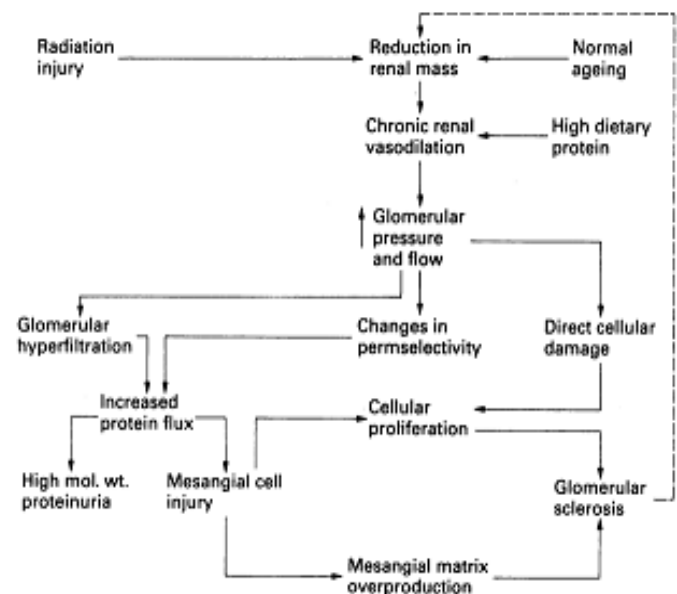
Pengamatan histopatologi dilakukan pada hasil biopsi pasca radiasi dan patogenesis nefropati radiasi sendiri masih menjadi perdebatan. Belum diketahui dengan jelas yang menjadi target primer kerusakan, apakah vaskuler, glomerulus atau tubulus. Philips dkk (1976) menjelaskan kerusakan akut endotel kapiler dalam 2-4 bulan dengan pemulihan yang subsekuen, kerusakan

tubulus terjadi dalam 3 bulan dan menjadi progresif, sedangkan glomerulus hanya mengalami kerusakan minor. Kerusakan dapat menyebabkan sklerosis glomerulus, yang progresifitasnya pasca radiasi dipercepat oleh diet tinggi protein dan nefrektomi unilateral.<sup>22</sup>

Pasca nefrektomi, ginjal mengalami hipertrofi kompensasi sehingga fungsi ginjal secara keseluruhan tetap normal, namun terjadi peningkatan aliran darah dan filtrasi dari unit nefron yang tersisa. Pengangkatan massa ginjal dalam proporsi yang besar atau reduksi massa fungsional ginjal akibat radiasi, dapat menyebabkan glomerulosklerosis, hipertensi, dan gagal ginjal. Brenner dkk (1982) mengemukakan alur umum untuk progresi kerusakan ginjal seperti yang ditunjukkan oleh gambar 5.<sup>22</sup>

### 4. Efek Radiasi pada Jaringan Tumor

Jaringan tumor, khususnya tumor padat, adalah sebuah



struktur yang terdiri dari sel neoplastik, sel stroma dan pembuluh darah. Seluruh komponen tersebut terikat oleh jaringan ekstraseluler.<sup>2</sup>

Tumor tumbuh karena proliferasi dari sel kanker dan bertambahnya massa stroma serta pembentukan pembuluh darah baru (oleh angiogenesis). Telah diungkapkan dari penelitian bahwa sekalipun ukuran tumor itu kecil, tidak semua sel pada tumor dalam keadaan yang aktif berproliferasi. Volume *doubling time* digunakan untuk menerangkan waktu yang diperlukan untuk pertumbuhan ukuran tumor dua kali lipat. Jika setiap sel pada tumor berada dalam siklus

pembelahan sel dan tidak terjadi kematian sel, maka *doubling time* tumor akan mewakili lama siklus sel, dengan rata-rata 2-3 hari.

Tidak terdapat perbedaan yang besar respon tumor antara sel normal dan sel kanker seandainya tidak terdapat perbedaan dalam regulasi siklus sel, kinetik populasi sel, dan struktur organisasi kelompok sel (jaringan). Faktor yang bertanggungjawab terhadap respon radiasi pada prinsipnya sama dengan sifat yang membedakan antara keduanya.<sup>3</sup>

Istilah radiosensitif dan radioresistan biasanya digunakan untuk menjelaskan cepat atau lambatnya pengecilan tumor setelah radiasi. Sel kanker biasanya mengekspresikan kerusakan DNA akibat radiasi dengan kematian mitosis, oleh karena itu laju respon tumor tergantung dengan tingkat proliferasinya. Tumor yang memiliki kumpulan sel berproliferasi dalam proporsi besar akan menunjukkan respon radiasi lebih dini dan mengalami pengecilan dengan cepat. Walaupun tergolong radioresponsif, tumor kemungkinan tetap memiliki sel punca yang selamat, yang bertanggungjawab terhadap rekurensinya.

Seperti disebutkan diatas, sel-sel pada tumor tidak memiliki radiosensitifitas yang seragam. Sensitivitas sel terhadap radiasi dapat juga dipengaruhi oleh kondisi lingkungan mikro disekitarnya. Kondisi hipoksia sebagai salah satu faktor yang telah bisa di jelaskan, namun masih terdapat faktor lain, antara lain terkait interaksi dengan materi ekstraseluler yang masih belum terekplorasi sepenuhnya.<sup>4</sup>

## Kesimpulan

Tujuan utama pengobatan tumor adalah eradikasi tumor semaksimal mungkin, salah satunya dengan radioterapi. Pemberian radiasi pada tumor, selalu akan melibatkan jaringan normal. Efek radiasi pada jaringan normal adalah efek samping yang tidak diharapkan, dan hal ini kemudian dapat menjadi salah satu pertimbangan klinis penting dalam radioterapi. Pengetahuan tentang mekanisme efek radiasi pada jaringan, membantu klinisi dalam memahami implikasi klinis yang terjadi selama pengobatan.

Mengetahui mekanisme efek radiasi pada jaringan, membantu klinisi dalam memahami implikasi klinis yang terjadi selama pengobatan. Respon radiasi pada jaringan dipengaruhi oleh banyak faktor, diantaranya jenis kelompok sel, tipe organisasi jaringan, dan kondisi

lingkungan mikro. Manifestasi klinis atau gejala mulai timbul ketika terjadi gangguan homeostasis akibat kerusakan sel pasca radiasi, mengakibatkan gangguan dalam derajat yang bervariasi sampai terjadi kegagalan fungsi jaringan atau organ.



## DAFTAR PUSTAKA

1. Simonsson M. Quantification of Radiation Induced DNA Damage Response in Normal Skin Exposed in Clinical Setting. Uppsala : Acta Universitatis Upsalensis; 2011.
2. Stone HB, Coleman CN, Anscher MS, and McBride WH. Reviews: Effects of radiation on normal tissue: consequences and mechanisms. *Lancet Oncol* 2003; 4(9):529-36.
3. Adamus-Gorka M. Improved Dose Response Modeling for Normal Tissue Damage and Therapy Optimization. Stockholm: Departement of Oncology-Pathology Stockholm University; 2008.
4. Training Course Series No. 42. Radiation Biology : A Handbook for Teachers and Students. Vienna: IAEA; 2010.
5. Beyzadeoglu M, Ozyigit G, and Ebruli C. Basic Radiation Oncology. Germany: Springer; 2010: 96-97.
6. Garau MM, Calduch AL, and Lopez EC. Review : Radiobiology of The Acute Radiation Syndrome. *Reports of Practical Oncology and Radiotherapy*. 2011; 16: 123-30.
7. Hall EJ, Giaccia AJ. Radiobiology for the Radiologist. 7th edition. New York. Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
8. Effects of Ionizing Radiation on Blood and Blood Components : A Survey. Vienna: IAEA; 1997.
9. Brush J, Lipnick SL, Phillips T, Sitko J, McDonald JT, and McBride WH. Molecular Mechanisms of Late Normal Tissue Injury. *Semin Radiat Oncol*. 2007; 17: 121-30.
10. MacBride S, Wells M. Supportive Care in Radiotherapy, Chapter 8: Radiation Skin Reaction. London: Churchill Livingstone. 2003; 135-59.
11. Archambeau JO, Pezner R, Wasserman T. Pathophysiology of irradiated skin and breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995; 31:1171-85.
12. Wong CS, Van der Kogel AJ. Mechanisms of Radiation Injury to The Central Nervous System. *Molecular Interventions*. October 2004; Volume 4, Issue 5: 273-84.
13. Cucinotta FA, Wang H, and Huff JL. Risk of Acute or Late Central Nervous System Effects from Radiation Exposure. *Human Health and Performance Risks of Space Exploration Missions*, Chapter 6.
14. Van der Kogel AJ. Radiation-induced Damage in The Central Nervous System : An Interpretation of Target Cell Responses. *Br. J. Cancer*. 1986; 53,Suppl VII: 207-17.
15. Li YQ, Chen P, Haimovitz-Friedman A. Endothelial apoptosis initiates acute blood-brain barrier disruption after ionizing radiation. *Cancer Res*. 2003; 63: 5950-56.
16. Ramadore G, Moriconi F, Malik I, and Dudas J. P hysiology and Pathophysiology of Liver Inflammation, Damage, and Repair. *J Physiol Pharmacol*. 2008; 59, Suppl 1: 107-17.
17. Schindl MJ, Redhead DN, Fearon KCH, Garden OJ, Wigmore SJ. The Value of Residual Liver Volume as A Predictor of Hepatic Dsyfunction and Infection after Major Liver Resection. *Gut*. 2005; 54: 289-96.
18. Lawrence TS. Hepatic toxicity resulting from cancer treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995; 31(5): 1237-48.
19. Maor Y, Malnick S. Review Article : Liver Injury Induced by Anticancer Chemotherapy and Radiation Therapy. *International Journal of Hepatology*. 2013, Vol 2013: 1-8.
20. Wiebe E, Rodrigues G. Radiation-induced Lung Injury, Strategies for Reducing Damage while Optimizing Therapeutic Dosage. *Protocol and Practices Perspectives on Cancer Management*. April 2006; Vol 5, No 2: 29-32.
21. Penney DP, Rubin P. Specific early fine structural changes in the lung irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1977;2: 1123-32.
22. Williams MV. The Cellular Basis of Renal Injury by Radiation. *Br. J. Cancer*. 1986; 53, Suppl VII: 257-64.