

Analisis pengaruh penggunaan unsur *sensitizer* terhadap peningkatan dosis dalam radioterapi kanker serviks menggunakan PHITS

Andhika Pinastika Muhammad¹ dan Mochammad Rafli Irwan¹

¹ Departemen Teknik Nuklir dan Teknik Fisika FT UGM, Jl. Grafika No. 2, Yogyakarta 55281 Indonesia

E-mail: andhika.pinastika@mail.ugm.ac.id

Naskah Masuk	5 Agustus 2022
Naskah Revisi	8 Januari 2023
Naskah Diterima	3 Maret 2023
Naskah Terbit	21 Juni 2023

Abstrak: Salah satu tantangan dalam radioterapi adalah memberikan dosis radiasi yang tinggi pada kanker dan memastikan organ sehat di sekitarnya mendapatkan dosis rendah. Modalitas pendukung radioterapi yang dapat meningkatkan efek dosis yang diterima kanker secara lebih akurat adalah dengan penggunaan *radiosensitizer*. Penelitian ini dilakukan untuk menganalisis pengaruh penambahan unsur *sensitizer* terhadap dosis serap dalam radioterapi pada kasus kanker serviks. Penelitian berbasis simulasi dilakukan menggunakan program PHITS dengan memodelkan *computational phantom* penyusun kanker serviks beserta organ di sekitarnya. Unsur *sensitizer* yang digunakan dalam penelitian ini adalah unsur aktif emas, perak, gadolinium, hafnium, tantalum, tungsten, dan bismut, yang disinari foton dengan energi 6 MV dan 10 MV. Unsur dengan nomor atom tinggi dipilih untuk digunakan karena kemampuan serapan energinya lebih besar dibandingkan dengan kemampuan serapan energi sel-sel sehat pada umumnya. Konsentrasi yang digunakan untuk masing-masing unsur adalah 30-150 mg/mL jaringan dengan interval 30 mg/mL. Penambahan unsur *sensitizer* dalam simulasi dilakukan dengan memvariasikan fraksi massa penyusun sel kanker setelah ditambahkan *sensitizer*. Berdasarkan hasil yang diperoleh, peningkatan dosis serap paling tinggi terjadi ketika dilakukan penambahan unsur bismut dengan konsentrasi 150 mg/mL baik ketika kanker disinari foton energi 6 MV maupun 10 MV dengan nilai faktor peningkatan dosis serap sebesar 1,0115 untuk energi 6 MV dan 1,0214 untuk energi 10 MV. Secara umum nilai faktor peningkatan dosis meningkat seiring bertambahnya konsentrasi untuk masing-masing unsur. Selain itu diketahui juga bahwa semakin besar nomor atom unsur yang digunakan maka semakin besar juga faktor peningkatan dosis yang diperoleh.

Abstract: One of the main challenges in radiotherapy is to deliver high-dose radiation to cancer while ensuring that the surrounding healthy organs receive low-dose radiation. One of the supporting modalities in radiotherapy that can increase the effectiveness of cancer dose received more accurately is using a *radiosensitizer*. This study was conducted to analyze the effect of adding sensitizer elements toward the absorbed dose in radiotherapy cases of cervical cancer. Simulation-based research was conducted using the PHITS program by modeling the computational phantom of cervical cancer and its surrounding organs. The sensitizer elements used in this research were the active elements of gold, silver, gadolinium, hafnium, tantalum, tungsten, and bismuth, which were irradiated by photons with energies of 6 MV and 10 MV. Elements with a high atomic number were chosen because their energy absorption is more significant than healthy cells' energy absorption. The concentration used for each element is 30-150 mg/mL tissue with 30 mg/mL intervals. The sensitizer elements were added to the simulation by varying the mass fraction of cancer cell constituents after the sensitizer was added. Based on the results, the highest absorbed dose enhancement occurred when bismuth with a concentration of 150 mg/mL was added, with dose enhancement factors of 1.0115 for 6 MV and 1.0214 for 10 MV. The dose enhancement factor value increased along with the concentration increase for each element. In addition, it is shown that the greater the atomic number of elements used, the greater the dose enhancement factor obtained.

Kata kunci: *radiosensitizer, konsentrasi, faktor peningkatan dosis*

Keywords: *radiosensitizer, concentration, dose enhancement factor*

1. Pendahuluan

Radioterapi masih menjadi alternatif pengobatan utama dalam menangani kanker. Kanker serviks merupakan salah satu kanker dengan jumlah terbanyak kedua di Indonesia dengan persentase kematian mencapai 9%.¹ Radioterapi membunuh sel kanker dengan menyinari jaringan menggunakan radiasi energi tinggi seperti sinar-x, foton, proton, dan partikel ion berat (hadron). Radiasi menghancurkan jaringan kanker melalui dua mekanisme yaitu mekanisme langsung dan tidak langsung. Destruksi kanker secara langsung dilakukan oleh radiasi dengan menginduksi SSB (*single-strand breaks*) dan DSB (*double-strand breaks*) dalam DNA dalam sel-sel kanker. Pendestruksian kanker secara tidak langsung oleh radiasi dapat terjadi karena pembentukan zat kimia reaktif ROS (*reactive oxygen species*) dan RNS (*Reactive Nitrogen Species*) yang terproduksi dari reaksi radiolisis air dengan keabnormalan fungsi kerja mitokondria pada sel.² Radikal bebas dalam tubuh tersebut dapat membantu menghambat pertumbuhan dan membunuh sel kanker di dalam tubuh.³

Di dalam praktiknya terdapat beberapa tantangan radioterapi dalam membunuh sel-sel kanker diantaranya seperti sulitnya memberikan dosis radiasi yang tinggi pada target, sedangkan jaringan sehat di sekitarnya mendapatkan dosis yang rendah. Selain itu, sifat dari sel kanker yang hipoksia menyebabkan jaringan kanker lebih *radioresisten* dengan tingkat produksi radikal bebas (ROS) yang menurun juga merupakan salah satu permasalahan dalam radioterapi. Oleh karena itu perlu digunakan modalitas pendukung dalam radioterapi untuk memaksimalkan efisiensi pembunuhan kanker. *Radiosensitizer* merupakan agen yang dapat meningkatkan sensitivitas radiasi dari jaringan biologis. Proses pembunuhan kanker dapat dilakukan lebih maksimal saat material *radiosensitizer* dikombinasikan dengan radiasi yang digunakan. *Radiosensitizer* diinjeksi ke dalam tubuh dengan menggunakan senyawa pembawa. Secara biologis terdapat banyak manfaat yang didapatkan dengan menggunakan *radiosensitizer*. Namun, fungsi utamanya adalah untuk meningkatkan efektivitas destruksi kanker secara langsung dan tidak langsung.⁴

Saat ini banyak material-material yang dimanfaatkan sebagai *radiosensitizer*. Material yang umum digunakan merupakan material dengan nomor atom yang tinggi karena kemampuannya dalam penyerapan energi per satuan massa lebih baik dibandingkan kemampuan penyerapan energi sel-sel sehat pada umumnya.⁵ Perbedaan nomor atom dalam material yang digunakan sebagai *radiosensitizer* dapat memberikan perubahan yang signifikan pada koefisien absorpsi x-ray di dalam tubuh. *Radiosensitizer* berdasarkan strukturnya dapat dibedakan menjadi tiga jenis yaitu molekul kecil, makromolekul, dan nanomaterial.

Jenis *radiosensitizer* yang sedang banyak diteliti dan dikembangkan dalam dunia medis adalah nanomaterial. Secara umum, nanomaterial *radiosensitizer* digolongkan ke dalam dua kategori yaitu logam mulia dan logam berat. Penggunaan logam mulia seperti emas, perak, dan platinum dipilih karena ukurannya yang sangat kecil, biokompatibilitas yang baik, dan mudah untuk dilakukan modifikasi kimianya.⁶ Selain itu juga penggunaan logam mulia dapat secara efektif meningkatkan penyerapan x-ray di dalam tubuh dengan meningkatkan probabilitas munculnya fotoelektron, elektron auger, elektron Compton, dan elektron sekunder lain.³ Secara biokimiawi nanopartikel berbasis logam mulia akan menambah *radiosensitivitas* dari sel kanker dan meningkatkan radiasi yang diinduksi ke dalam DSB (*double-strand breaks*).⁷

Penelitian penggunaan nanopartikel emas sebagai *radiosensitizer* pernah dilakukan oleh Suneil Jain dan rekan dalam penelitian yang berjudul “*Cell-Specific Radiosensitization by Gold Nanoparticles at Megavoltage Radiation Energies*”. Dalam penelitian tersebut dilakukan percobaan penggunaan *radiosensitizer* pada jaringan normal, kanker prostat, dan kanker payudara. Radiasi yang digunakan berasal dari foton dan elektron dengan variasi berbagai energi dari orde kilomegavolt (160 kVp, 6 MV, dan 15 MV). Hasil yang didapatkan adalah pada kasus kanker payudara tingkat efisiensi *sensitizer* akan berkurang dengan penambahan energi radiasi yang digunakan. Namun, hasil yang berbeda didapatkan pada kasus kanker prostat dan jaringan normal dimana tingkat efisiensi *sensitizer* bertambah kian penambahan energi radiasi.⁸

Nanomaterial Menggunakan logam berat yang umum digunakan dalam pengobatan radioterapi. Beberapa logam yang digunakan sebagai *radiosensitizer* antara lain adalah tantalum, gadolinium, bismut, dan hafnium.⁹ Sama seperti logam mulia, logam berat dipilih karena dapat meningkatkan tingkat kemampuan atenuasi x-ray pada jaringan kanker. Logam bukan merupakan material yang umum ditemukan dalam jaringan tubuh manusia. Sehingga menginjeksikan suatu metal ke dalam tubuh diperlukan suatu perhitungan yang akurat. Penelitian sebelumnya juga telah dilakukan untuk menentukan kadar toksisitas dari nanomaterial *radiosensitizer*. Penggunaan logam berat seperti gadolinium tidak menunjukkan efek toksisitas di dalam tubuh apabila direaksikan dengan x-ray berenergi 250 kVp. Namun, efek yang

ditimbulkan adalah kerusakan dari DSB yang cukup tinggi sehingga mampu menghentikan siklus regenerasi dan proliferasi sel pada kanker.¹⁰

Konsentrasi dari radiosensitizers juga sangat berpengaruh dalam tingkat efisiensi radioterapi. Pengaruh konsentrasi sensitizer dibahas dalam penelitian yang dilakukan oleh Autumn Paro yang berjudul “*Monte Carlo and Analytic Simulations in Nanoparticle-Enhanced Radiation Therapy*”. Percobaan dilakukan oleh peneliti menggunakan simulasi analitik dan simulasi monte carlo. Berdasarkan percobaan digunakan variasi konsentrasi radiosensitizer dari 5 mg/kg sampai 20 mg/kg dengan kenaikan 5 mg/kg tiap percobaannya. Didapatkan bahwa dengan ditingkatkannya konsentrasi dari sensitizer maka akan meningkat pula tingkat efisiensi dari sensitizer tersebut pada percobaan simulasi analitik ataupun monte carlo.¹¹

Penelitian ini dilakukan sebagai salah satu pengujian praklinis untuk mengetahui pengaruh penggunaan radiosensitizer berbagai macam unsur dan konsentrasi terhadap dosis serap yang diterima target kanker dalam radioterapi. Penelitian berbasis simulasi dilakukan menggunakan program Particle and Heavy Ion Transport Code System (PHITS). PHITS merupakan program simulasi komputer berbasis metode Monte Carlo. Program ini dapat digunakan untuk memperkirakan nilai dan sebaran dosis berdasarkan hasil simulasi. Hal ini dapat dijadikan sebagai parameter untuk menganalisis pengaruh penggunaan unsur sensitizer.

2. Bahan dan metode

Penelitian dilakukan menggunakan perangkat lunak PHITS versi 3.27 sebagai perangkat simulasi dan Microsoft Excel sebagai perangkat analisis data. Kedua perangkat lunak tersebut dijalankan menggunakan perangkat keras laptop dengan kemampuan proses 2,30 GHz dan RAM 4 GB. Dalam program PHITS terdapat tiga komponen utama yang digunakan untuk pendefinisian sebuah kasus yaitu geometri, sumber, dan tally. Geometri adalah penyusunan informasi berupa geometri yang akan disimulasikan dalam bentuk tiga dimensi. Sumber digunakan untuk mendefinisikan sumber radiasi yang akan di interaksikan terhadap suatu geometri. Sedangkan tally merupakan pendefinisian informasi yang ingin disimulasikan dan akan ditampilkan ke dalam bentuk data visual maupun rincian.

Perbedaan energi partikel yang digunakan dalam simulasi akan mengakibatkan perbedaan karakteristik interaksinya di dalam materi. Untuk mengakomodasi perbedaan tersebut, perlu digunakan *nuclear data library* yang sesuai agar hasil simulasi menjadi lebih akurat. Gambar 1 menunjukkan rekomendasi *nuclear data library* yang sesuai untuk tiap jenis dan tingkat energi radiasi.

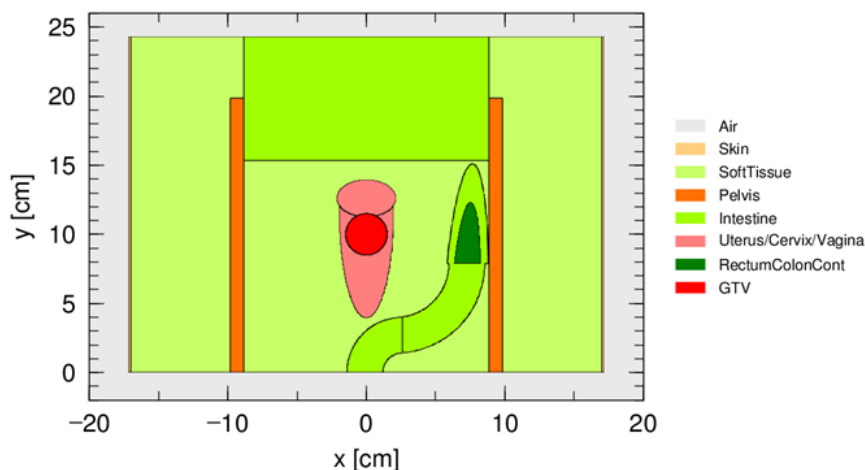
	Neutron	Proton, Pion (other hadrons)	Nucleus	Muon	e^- / e^+	Photon
	1 TeV		1 TeV/u			1 TeV
High	Intra-nuclear cascade (JAM) + Evaporation (GEM) 3.0 GeV		JAMQMD + GEM	Virtual Photo- Nuclear JAM/ JQMD	EGS5	Photo- Nuclear JAM/ JQMD + GEM + JENDL + NRF
↑	Intra-nuclear cascade (INCL4.6) + Evaporation (GEM) 20 MeV	d t ³ He α	Quantum Molecular Dynamics (JQMD) + GEM 10 MeV/u	+ GEM 200 MeV		
↓	Nuclear Data Library (JENDL-4.0) + EGM 0.01 MeV	1 MeV	Stopping power (ATIMA) 1 keV or track structure (KURBUC)	ATIMA + Original		
Low				Muonic atom + Capture	1 keV **Track structure 1 MeV	1 keV *Only in water

Gambar 1. Data library untuk penggunaan PHITS.¹²

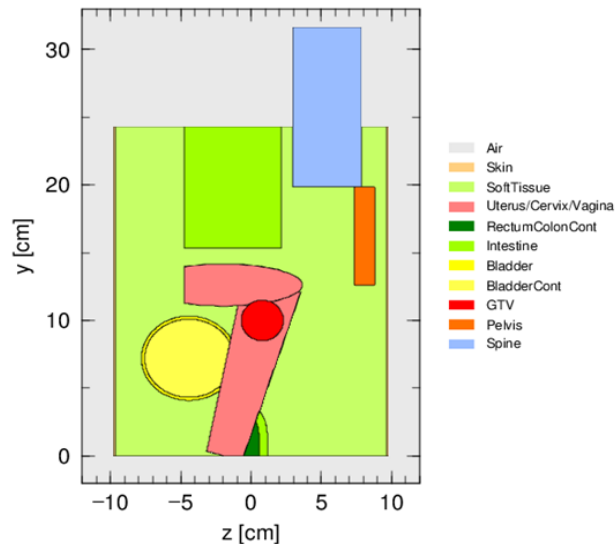
2.1. Penyusunan geometri phantom dan target kanker

Geometri *phantom* dimodelkan berdasarkan *phantom* dari Oak Ridge National Laboratory (ORNL).¹³ *Phantom* yang digunakan adalah *phantom* wanita dewasa bagian pelvis saja tepatnya dari bagian perut sampai bagian atas femur. Ukuran *phantom* yang digunakan dalam penelitian yaitu dengan jari-jari pelvis sekitar 17,5 cm dengan tinggi sekitar 30 cm. Pemotongan *phantom* dilakukan karena hamburan pada OAR di organ yang berjauhan sangat kecil sehingga dapat diabaikan. Selain itu, pemotongan dimaksudkan untuk meringankan beban perangkat untuk melakukan simulasi yang berat. Sementara geometri target kanker berupa geometri dengan bentuk bola berjari-jari 1,5 cm. *Phantom* ORNL dan target kanker yang akan digunakan untuk simulasi berhasil dimodelkan. Hal ini dibuktikan dengan tidak adanya *error* ketika PHITS menjalankan *coding* geometri yang telah dibuat dan tidak adanya wilayah atau region yang tumpang tindih ketika geometri divisualisasikan dalam 2 dimensi, yaitu dalam potongan *axial*, *coronal*, dan *sagittal*. Setiap geometri organ diberikan warna yang berbeda beserta keterangan namanya masing-masing.

Komposisi material penyusun dan densitas mengacu pada publikasi ICRP 110,¹⁴ sementara komposisi material untuk kanker mengacu pada artikel jurnal oleh Richard, dkk.¹⁵ Selain itu, dilakukan juga perhitungan volume dari masing-masing geometri jaringan dan organ menggunakan *tally t-volume* pada PHITS. Nilai volume hasil perhitungan kemudian didefinisikan pada section volume untuk simulasi-simulasi berikutnya. Apabila volume setiap jaringan atau organ tidak didefinisikan maka PHITS akan secara otomatis memberi nilai volume pada jaringan atau organ sebesar 1 cm³.



Gambar 2. Tampilan potongan *coronal phantom* ORNL dan target kanker.



Gambar 3. Tampilan potongan *sagittal phantom* ORNL dan target kanker.

2.2. Simulasi Terapi Foton pada *phantom*

Penyinaran terapi dalam simulasi merepresentasikan keluaran dari pesawat LINAC foton dengan metode pancaran *source-axis distance* 100 cm dari titik tengah target kanker dengan medan radiasi yang disesuaikan jari-jari target 1,5 cm. Titik pusat dari target berada pada koordinat 0;10;0,8 dengan titik koordinat sumber radiasi pada 0;10;100,8. Sumber radiasi ditembakkan secara posterior-anterior dengan posisi pada sumbu Z mengarah ke sudut 180°. Pada simulasi ini, terdapat beberapa variabel yang divariasikan untuk menganalisis bagaimana pengaruhnya terhadap dosis serap yang diterima oleh kanker. Variabel tersebut diantaranya energi radiasi, material *sensitizer*, dan konsentrasi *sensitizer*. Energi radiasi yang disimulasikan dalam penelitian adalah foton dengan energi 6 MV dan 10 MV yang didefinisikan dalam bagian *source card* pada input PHITS. Unsur radiosensitizer yang digunakan meliputi logam mulia dan logam berat. Unsur tersebut adalah emas (Au), perak (Ag), gadolinium (Gd), hafnium (Hf), tantalum (Ta), dan tungsten (W). Kemudian konsentrasi yang disimulasikan sebesar 30 mg/mL-150 mg/mL dengan interval 30 mg/mL atas pertimbangan batas toksisitas asupan unsur. Simulasi dilakukan menggunakan fungsi *tally t-deposit* dengan *mesh reg* dan *mesh r-z* untuk mendapatkan nilai laju dosis serap partikel pada kanker.

Unsur *sensitizer* yang diinjeksikan bentuknya dalam cairan dengan x gram material yang dilarutkan. Pada penelitian ini diasumsikan proses injeksi dilakukan secara intravena dengan bantuan senyawa perantara, *sensitizer* dapat secara langsung menuju ke jaringan kanker. Pada penelitian ini massa dari senyawa perantara diabaikan dan diasumsikan tidak mempengaruhi ke dalam reaksi yang terjadi. Asumsi lainnya, berapapun volume cairan *sensitizer* yang diberikan, atom-atom *sensitizer*-nya dianggap terdepositasi penuh dan merata sebanyak x gram pada jaringan kankernya. Massa dari tiap unsur penyusun kanker dapat ditentukan berdasarkan data densitas, fraksi, dan volume dari ICRP. Penambahan unsur *sensitizer* dalam simulasi dilakukan dengan memvariasikan fraksi massa penyusun sel kanker setelah ditambahkan *sensitizer*. Konsentrasi *radiosensitizer* dikonversi menjadi massa dan dijumlahkan dengan massa awal kanker sehingga didapatkan massa kanker baru setelah diberikan *sensitizer*. Dari massa baru tersebut fraksi dan densitas yang baru dihitung dan diinputkan kembali ke dalam input PHITS pada bagian *material card* dan *cell card*.

2.3. Analisis Faktor Peningkatan Dosis Serap

Simulasi penyinaran foton energi 6 MV dan 10 MV pertama-tama dilakukan pada *phantom* yang target kankernya belum ditambahkan unsur *sensitizer*, sehingga didapatkan laju dosis awal yang digunakan sebagai standar untuk menghitung faktor peningkatan dosis. Kemudian dilakukan simulasi penyinaran terhadap *phantom* yang telah ditambahkan unsur-unsur *sensitizer* dengan konsentrasi 30, 60, 90, 120, dan 150 mg per mL jaringan kanker, sehingga diperoleh laju dosis

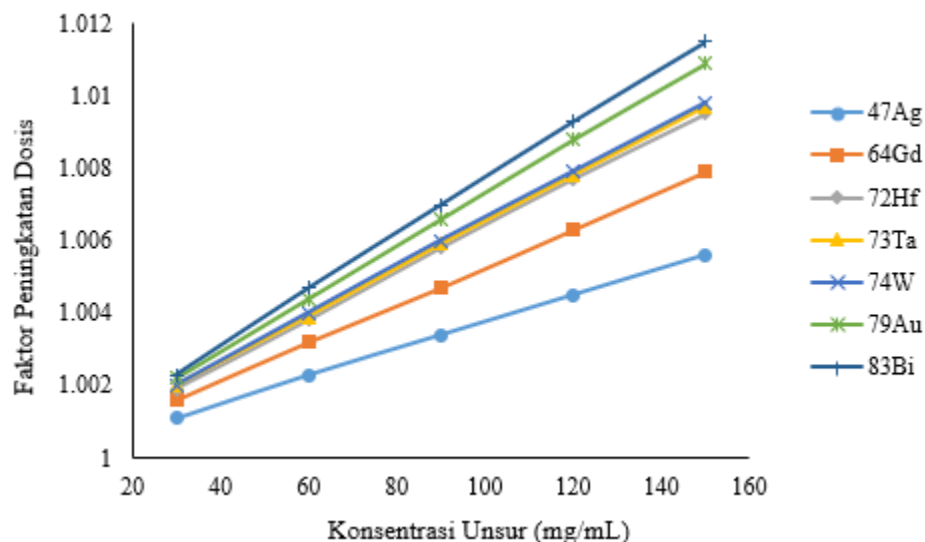
baru untuk setiap unsur pada masing-masing konsentrasi. Perolehan data viabilitas penggunaan senyawa radiosensitif dalam radioterapi umumnya menggunakan faktor peningkatan dosis (*dose enhancement factor*). Faktor peningkatan dosis merupakan perbandingan antara dosis radiasi pada objek yang diukur terhadap dosis radiasi pada objek yang telah distandarisasi, sebagaimana ditunjukkan pada persamaan (1).^{16,17}

$$\text{Faktor Peningkatan Dosis} = \frac{\text{Dosis untuk menimbulkan suatu efek biologis}}{\text{Dosis untuk menimbulkan efek biologis yang sama pada keadaan standar}}$$

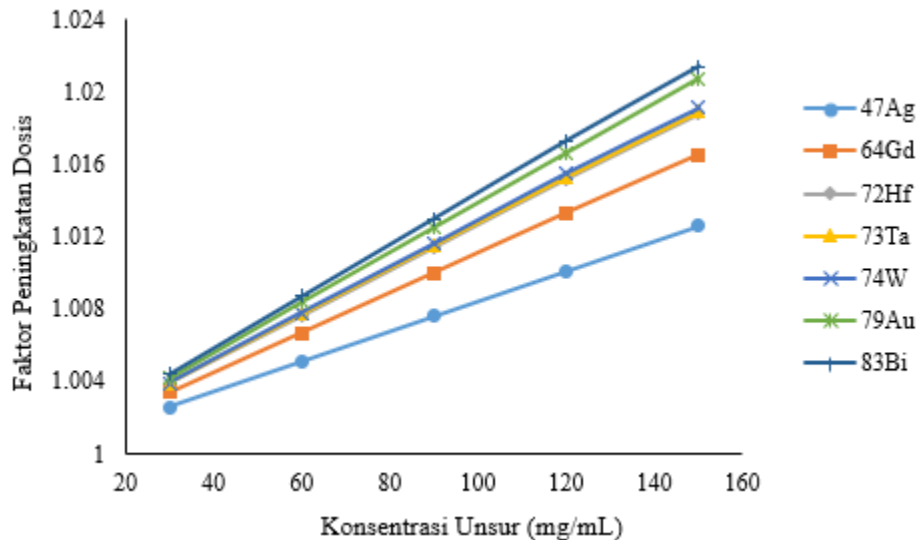
Dalam memvalidasi hasil simulasi, perangkat PHITS melakukan perhitungan dengan banyak iterasi tertentu untuk melihat hasil dari suatu interaksi partikel dalam materi. Dalam penelitian ini, simulasi dilakukan untuk menghitung besar laju dosis serap pada jaringan dan nilai galat perlu dipertimbangkan untuk menghindari hasil perhitungan menjadi tidak akurat dan presisi. Data hasil simulasi yang digunakan merupakan data yang memenuhi nilai galat di bawah 0,05 (5%), nilai tersebut menunjukkan bahwa dari banyak iterasi perhitungan yang telah dijalankan, nilai laju dosis yang diperoleh adalah nilai yang paling merepresentasikan fenomena yang terjadi di dalam medium yang disimulasikan. Secara umum apabila nilai galatnya lebih kecil dari 0,1 maka hasil simulasi dapat diterima. Namun apabila galatnya lebih besar dari 0,1 maka perlu dilakukan penambahan *histories* partikel yang disimulasikan.

3. Hasil dan pembahasan

Dalam penelitian ini *histories* partikel yang digunakan adalah 5×10^6 dalam 10^3 *batch*. Galat simulasi yang didapatkan memiliki nilai 0,0003 (0,03%) dan waktu simulasi yang diperlukan untuk menjalankan 1 input adalah 940 detik. Berdasarkan hasil simulasi PHITS, faktor peningkatan dosis pada penyiaran foton energi 6 MV cenderung meningkat secara linier seiring bertambahnya konsentrasi unsur *sensitizer* yang terkandung dalam jaringan kanker sebagaimana ditunjukkan oleh gambar 3. Hasil simulasi juga menunjukkan peningkatan faktor dosis yang diserap oleh jaringan kanker seiring peningkatan nomor atom unsur *sensitizer* yang digunakan. Nilai faktor peningkatan dosis terkecil diperoleh ketika kanker diberi unsur perak yang memiliki nomor atom 47, sementara nilai faktor peningkatan dosis terbesar diperoleh ketika kanker diberi unsur bismut yang memiliki nomor atom 83.



Gambar 4. Grafik faktor peningkatan dosis terhadap konsentrasi unsur *sensitizer* dalam jaringan pada paparan foton 6 MV.



Gambar 5. Grafik faktor peningkatan dosis terhadap konsentrasi unsur *sensitizer* dalam jaringan pada paparan foton 10 MV.

Respon yang serupa juga dapat diamati ketika kanker diberikan paparan foton berenergi 10 MV. Peningkatan faktor dosis terjadi seiring bertambahnya konsentrasi unsur dan nomor atom unsur *sensitizer* seperti yang ditunjukkan oleh gambar 4. Akan tetapi secara umum, apabila diamati pada konsentrasi dan jenis unsur yang sama, nilai faktor peningkatan dosis untuk foton energi 10 MV lebih besar dibandingkan energi 6 MV. Hal ini disebabkan oleh interaksi radiasi dengan materi yang cenderung memiliki probabilitas yang berbeda untuk setiap tingkat energi yang berbeda.

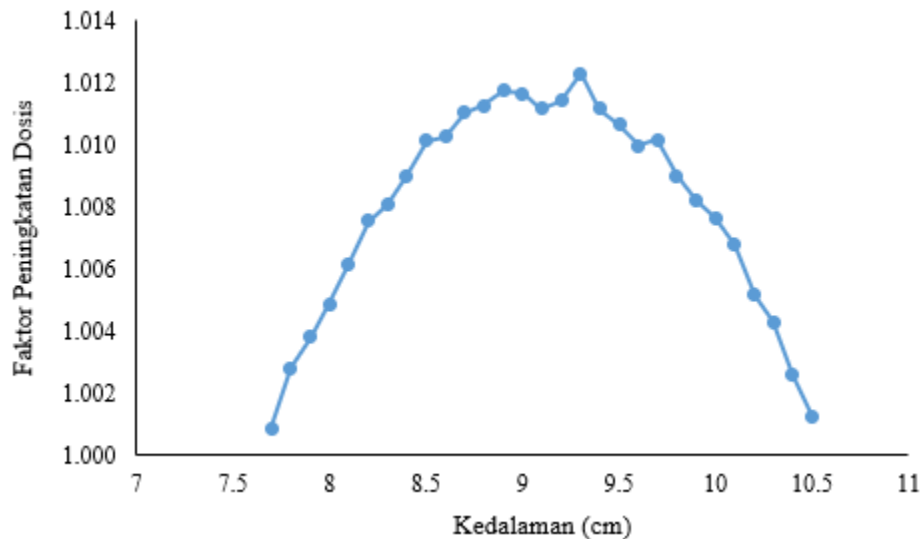
Pada tingkat energi yang rendah, interaksi yang cenderung terjadi adalah interaksi fotolistrik dimana energi foton yang datang diserap seluruhnya oleh elektron yang berada di kulit terdekat dengan inti sebagai energi untuk melepaskan diri dari atom. Apabila tingkat energi foton yang datang melampaui energi ikat elektron terhadap kulit inti, interaksi yang dominan terjadi adalah efek Compton^{18,19}. Pada efek Compton, energi foton akan diserap elektron untuk melepaskan diri dan untuk energi geraknya. Akan tetapi karena energi fotonnya besar, masih terdapat sisa energi yang kemudian digunakan untuk bergerak sebagai foton terhambur. Foton terhambur juga memiliki probabilitas berinteraksi dengan elektron di kulit yang mendekati inti atom untuk melakukan efek fotolistrik.

Semakin besar nomor atom unsur *sensitizer* maka semakin besar juga faktor peningkatan dosis yang diperoleh, karenaampang lintang interaksinya dengan pancaran radiasi yang semakin besar terutama probabilitas interaksi fotolistriksnya untuk menghasilkan foto elektron dan elektron Auger yang memiliki jangkauan yang cenderung rendah namun dengan laju deposisi energi yang tinggi. Hal ini berhubungan dengan efek dari interaksi pancaran radiasi terhadap elektron-elektron pada kulit atom. Semakin besar jumlah elektron yang berada pada kulit atom, maka semakin tinggi peluang interaksi dan semakin banyak pula elektron yang dapat terlepas kemudian berinteraksi dengan atom lainnya. Selain itu, respons yang sama kembali didapatkan pada respons faktor peningkatan dosis terhadap konsentrasi unsur *sensitizer*. Semakin tinggi konsentrasi unsur yang digunakan, semakin besar pula faktor peningkatan dosis yang diperoleh. Hal ini menunjukkan bahwa probabilitas terjadinya interaksi radiasi dengan materi akan semakin tinggi apabila konsentrasi unsur yang digunakan juga besar. Apabila dibandingkan dengan penelitian yang dilakukan oleh Autumn Paro yang berjudul “*Monte Carlo and Analytic Simulations in Nanoparticle-Enhanced Radiation Therapy*”, hasil penelitian yang didapatkan sudah sesuai, dimana semakin meningkatkannya konsentrasi dari *sensitizer* maka akan meningkat pula tingkat efisiensi dari *sensitizer* tersebut.

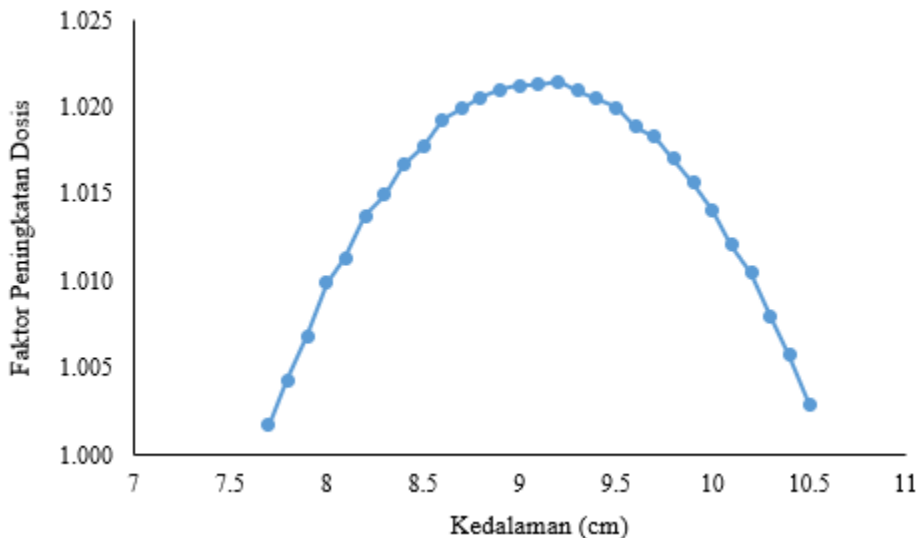
Secara umum nilai faktor peningkatan dosis yang diperoleh dari hasil simulasi tidak terlalu signifikan. *Radiosensitizer* berfungsi untuk meningkatkan peluang kejadian produksi radiasi sekunder yang efek sampingnya akan terjadi pembentukan radikal bebas yang meningkat akibat bereaksinya elektron yang lepas dari kulit atom dengan atom penyusun. Efek samping dari pembentukan radikal bebas tersebut dapat menyebabkan reaksi dari jaringan lunak yang secara kimiawi memecah ikatan kimia penyusun jaringan terutama pada ikatan rantai DNA. Secara teori pembentukan radikal bebas dapat meningkatkan radiasi yang diinduksikan ke dalam DSB kemudian menjadi rusak. Namun

pembentukan reaksi senyawa radikal bebas dan rusaknya DSB tidak dapat disimulasikan menggunakan PHITS. Hal ini menjadi salah satu penyebab kecilnya faktor peningkatan dosis yang diperoleh.

Data yang diperoleh menggunakan *mesh* r-z dapat digunakan untuk mengamati respons faktor peningkatan dosis di sepanjang kedalaman kanker. Data disajikan dalam bentuk grafik untuk unsur bismut dengan konsentrasi 150 mg/mL pada paparan 6 MV serta 10 MV.



Gambar 6. Grafik perambatan faktor peningkatan dosis konsentrasi unsur sepanjang kedalaman kanker (foton 6 MV).



Gambar 7. Grafik perambatan faktor peningkatan dosis konsentrasi unsur sepanjang kedalaman kanker (foton 10 MV).

Secara umum, respons perambatan faktor peningkatan dosis di sepanjang kedalaman kanker setelah ditambahkan unsur *sensitizer* bismut dengan konsentrasi 150 mg/mL ketika dipaparkan foton 6 MV dan 10 MV menunjukkan respons yang diharapkan, dimana ketika memasuki permukaan target kanker nilainya peningkatan dosis kecil, kemudian semakin mendekat ke pusat volume target nilainya semakin tinggi dan mencapai maksimum, setelah itu nilai faktor peningkatan dosisnya kembali turun dan mendekati 1 ketika keluar dari volume kanker. Dengan demikian, dosis yang

diterima pada volume target kanker dapat menjadi lebih besar dibandingkan dosis yang diterima ke jaringan sekitar target.

Pada penelitian yang menjadi fokus utama dalam pengamatan adalah jaringan kanker saja. Di dalam hasil simulasi yang didapatkan, diamati bahwa peningkatan dosis yang diterima oleh organ-organ sehat di sekitar tidak menentu. Pada beberapa organ mengalami peningkatan dosis dan beberapa mengalami penurunan dosis apabila diberikan unsur *sensitizer*. Fluktuasi nilai dosis yang diterima oleh organ-organ sehat tidak terlalu signifikan dengan orde mili-mikro. Hal tersebut dapat terjadi karena peningkatan dosis target yang tidak signifikan pada simulasi tetapi mengubah reaksi-reaksi mikroskopis yang terjadi pada daerah target sehingga membuat perubahan arah hamburan partikel-partikel hasil interaksi.

4. Kesimpulan

Penggunaan unsur *sensitizer* nanopartikel jenis logam mulia dan logam berat dalam radioterapi dapat meningkatkan besar dosis serap kanker. Berdasarkan hasil simulasi, peningkatan dosis serap paling tinggi terjadi ketika digunakan unsur bismut dengan konsentrasi 150 mg/mL baik ketika kanker disinari foton energi 6 MV ataupun 10 MV. Semakin besar nomor atom dari unsur *sensitizer* yang digunakan, maka akan semakin besar juga nilai faktor peningkatan dosis, hal ini karena semakin banyak jumlah elektron yang berada pada kulit atom, maka semakin tinggi peluang interaksi dan semakin banyak pula elektron yang terlepas kemudian berinteraksi dengan atom lainnya sehingga memberikan dosis tambahan. Selain itu, semakin besar konsentrasi unsur *sensitizer* yang digunakan maka semakin besar pula faktor peningkatan dosisnya. Profil perambatan faktor peningkatan dosis di sepanjang volume kanker mencapai nilai maksimum pada titik pusat kanker dan memiliki nilai kecil pada permukaan kanker yang sejajar arah penyinaran.

Referensi

- ¹ H Sung, J Ferlay, RL Siegel, M Laversanne, I Soerjomataram, A Jemal, F Bray. "Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries", *CA Cancer J Clin.*, **71**(3):209-249, (2020). doi: 10.3322/caac.21660
- ² PG Pilié, C Tang, GB Mills, TA Yap. "State-of-the-art strategies for targeting the DNA damage response in cancer", *Nature Reviews Clinical Oncology*, **16**(2):81-104, (2019). doi:10.1038/s41571-018-0114-z
- ³ L Gong, Y Zhang, C Liu, M Zhang, S Han. "Application of radiosensitizers in cancer radiotherapy", *International Journal of Nanomedicine*, **16**:1083-1102, (2021). doi:10.2147/IJN.S290438
- ⁴ J Raviraj, VK Bokkasam, VS Kumar, US Reddy, V Suman. "Radiosensitizers, radioprotectors, and radiation mitigators", *Indian Journal of Dental Research*, **25**(1):83-90, (2015). doi:10.4103/0970-9290.131142
- ⁵ M Yamada, M Foote, TW Prow. "Therapeutic gold, silver, and platinum nanoparticles", *WIREs Nanomedicine and Nanobiotechnology*, **7**(3):428-445, (2015). doi:10.1002/wnan.1322
- ⁶ XY Su, PD Liu, H Wu, N Gu. "Enhancement of radiosensitization by metal-based nanoparticles in cancer radiation therapy", *Cancer Biology and Medicine*, **11**(2):86-91, (2014). doi:10.7497/j.issn.2095-3941.2014.02.003
- ⁷ N Ma, P Liu, N He, N Gu, FG Wu, Z Chen. "Action of Gold Nanospikes-Based Nanoradiosensitizers: Cellular Internalization, Radiotherapy, and Autophagy", *ACS Applied Materials and Interfaces*, **9**(37):31526-31542, (2017). doi:10.1021/acsami.7b09599
- ⁸ S Jain, JA Coulter, AR Hounsell, dkk. "Cell-Specific Radiosensitization by gold nanoparticles at megavoltage radiation energies", *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, **79**(2):531-539, (2011). doi:10.1016/j.ijrobp.2010.08.044
- ⁹ A Rajae, S Wang, L Zhao, dkk. "Multifunction bismuth gadolinium oxide nanoparticles as radiosensitizer in radiation therapy and imaging", *Physics in Medicine and Biology*, **64**(19), (2019). doi:10.1088/1361-6560/ab2154
- ¹⁰ JL Robar, SA Riccio, MA Martin. "Tumour dose enhancement using modified megavoltage photon beams and contrast media", *Physics in Medicine and Biology*, **47**(14):305, (2002). doi:10.1088/0031-9155/47/14/305
- ¹¹ AD Paro, M Hossain, TJ Webster, M Su. "Monte Carlo and analytic simulations in nanoparticle-enhanced radiation therapy", *International Journal of Nanomedicine*, **11**:4735-4741, (2016). doi:10.2147/IJN.S107624
- ¹² PHITS Development Team. *Features of PHITS*, (2021).
- ¹³ D Krstic, D Nikezic. "Input files with ORNL-mathematical phantoms of the human body for MCNP-4B", *Computer Physics communications*, **176**:33-37, (2007).

- ¹⁴ ICRP. *ICRP Publication 110: Adult Reference Computational Phantoms*, Vol 39. Polestar Wheatons Ltd, (2009).
- ¹⁵ RL Maughan, PJ Chuba, AT Porter, E Ben-Josef, DR Lucas. "The elemental composition of tumors: Kerma data for neutrons", *Medical Physics*, **24**(8):1241-1244, (1997). doi:10.1118/1.598144
- ¹⁶ Saha GB. *Physics and Radiobiology of Nuclear Medicine*. Springer New York, (2013). doi:10.1007/978-1-4614-4012-3
- ¹⁷ IAEA. *Radiation Biology: A Handbook for Teachers and Students*, (2010).
- ¹⁸ S Malmir, AA Mowlavi, S Mohammadi. "Evaluation of Dose Enhancement in Radiosensitizer Aided Tumor: A Study on Influential Factors", *Reports of Radiotherapy and Oncology*, **2**(4), (2015). doi:10.5812/rro.11076
- ¹⁹ E Banoqitah, F Djouider. "Dose Distribution and Dose Enhancement by Using Gadolinium Nanoparticles Implant in Brain Tumor in Stereotactic Brachytherapy", *Radiation Physics and Chemistry*, **127**:68-71, (2016). doi:10.1016/j.radphyschem.2016.06.002