

SUPEROKSIDA DISMUTASE (SOD) : APA DAN BAGAIMANA PERANANNYA DALAM RADIOTERAPI

Siti Nurhayati, Teja Kisananto dan Mukh Syaifudin

Pusat Teknologi Keselamatan dan Metrologi Radiasi – BATAN

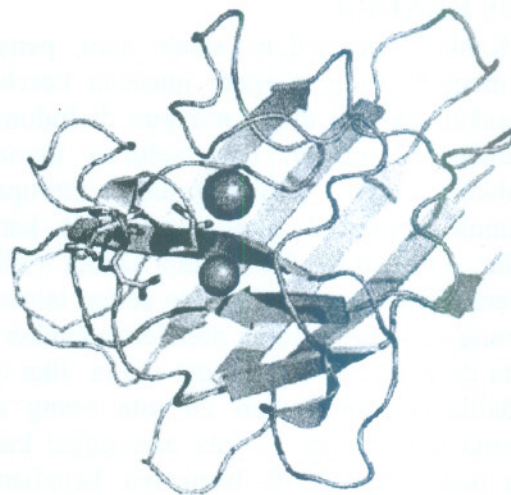
- Jalan Lebak Bulus Raya 49, Jakarta – 12440
PO Box 7043 JKSKL, Jakarta – 12070
- nurhayati_s@batan.go.id

PENDAHULUAN

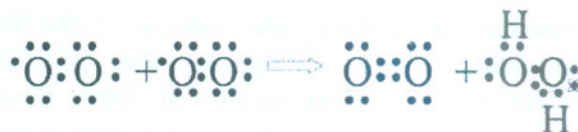
Radiasi merupakan satu cara/modalitas utama untuk terapi kanker yang telah digunakan sejak beberapa dekade lalu. Lebih dari puluhan tahun, perbaikan substansial telah dilakukan oleh para ahli sehingga tindakan radioterapi mampu memperpanjang masa hidup pasien dan memperbaiki kualitas hidupnya. Akan tetapi risikonya adalah bahwa jaringan normal di sekitar sel kanker juga akan menerima paparan selama terapi radiasi, dan akibatnya muncul efek samping yang serius dan tak diharapkan. Radiasi pengion, seperti sinar-X, sinar- γ , dan proton dapat merusak sel dengan mentransfer sejumlah energi tertentu pada atom dan biomolekul target sehingga berubah karakteristiknya. Munculnya *reactive oxygen species* (ROS), yang terjadi terutama melalui dekomposisi air seluler, adalah konsekuensi penting dari transfer energi ini dimana terjadi ionisasi kedua yang menghasilkan efek kerusakan lebih lanjut pada molekul komponen sel. Radikal bebas oksigen juga terbentuk oleh aktivitas sel fagositik sebagai konsekuensi tak langsung dari iradiasi (yakni neutrofil dan sel dari *monocyte-macrophage lineage*); hal ini menjadi teraktivasi dalam rangka merespon kerusakan jaringan akibat radiasi.

Di antara antioksidan yang paling kritis yang mampu memperbaiki efek tekanan (*stress*) oksidatif adalah enzim *superoxide dismutase* (SOD) atau superoksida dismutase. Struktur representatif tiga dimensi enzim yang merupakan protein ini disajikan dalam Gambar 1.

Superoksida adalah suatu radikal bebas yakni molekul yang memiliki elektron tak berpasangan. Oleh karena itu sangat reaktif dan reaktivitasnya dapat melukai molekul di dalam tubuh. Enzim SOD mengkatalis perubahan superoksida menjadi hidrogen peroksida dan oksigen (Gambar 2).



Gambar 1. Struktur representatif tiga dimensi SOD.



Gambar 2. Perubahan superoksida menjadi oksigen dan hidrogen peroksida.

Karena berperan penting, SOD telah menjadi satu cara alternatif untuk meminimalkan kerusakan jaringan akibat radikal bebas. SOD merupakan enzim dengan ramifikasi

(percabangan) yang meluas. SOD dalam struktur proteinnya berubah dari struktur primer ke sekunder untuk tiga bentuk SOD: timbal/seng-SOD, mangan-SOD, dan besi-SOD. Beberapa hal yang berkaitan dengan SOD telah diteliti antara lain pemanfaatannya sebagai alat atau petunjuk dalam ilmu biokimia, farmakologi, atau konteks klinik, termasuk genetika populasi; trisomi 21; perkembangbiakan; status nutrisi timbal (*copper*), seng, dan mangan; hemolisis dan anemia; toksisitas oksigen dalam paru-paru serta sistem syaraf; inflamasi, penyakit autoimun dan kerusakan kromosom, *ischemia* dan perubahan degeneratif; kerusakan akibat radiasi; dan keganasan (*malignancy*). Karena pemberian SOD eksogen seringkali terbukti problematik, maka berbagai pendekatan inovasi saat ini dicari dalam hubungannya dengan radioterapi, diantaranya adalah SOD mimesis.

KASUS KANKER

Kanker merupakan salah satu penyakit tidak menular yang menjadi masalah kesehatan masyarakat, baik di dunia maupun di Indonesia. Di dunia, 12 persen dari seluruh kematian disebabkan oleh kanker dan merupakan pembunuh nomor 2 setelah penyakit kardiovaskular. Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) dan Bank Dunia memperkirakan setiap tahun, 12 juta orang di seluruh dunia menderita kanker dan 7,6 juta di antaranya meninggal dunia. Jika tidak dikendalikan, diperkirakan 26 juta orang akan menderita kanker dan 17 juta meninggal karena kanker pada tahun 2030. Ironisnya, kejadian ini akan terjadi lebih cepat di negara miskin dan berkembang. *American Cancer Society* memperkirakan bahwa ada sekitar 1.284.900 kasus kanker baru didiagnosa dan 555.500 kematian akibat kanker terjadi di USA tahun 2002 lalu. Di Indonesia dan dunia tiap tahun kasus kanker terus meningkat. Mulai dari yang tertinggi seperti kanker payudara, kanker leher rahim (serviks), kanker paru, kanker usus besar (kolorektal), kanker prostat, kanker darah, kanker tulang, kanker hati, dan kanker kulit. Setidaknya di dunia ada lebih dari 100 jenis kanker.

Meskipun kemajuan signifikan dalam berbagai pengobatan/tindakan anti-kanker telah dikumpulkan selama bertahun-tahun, namun masih terdapat banyak aspek yang perlu disempurnakan. Radiasi merupakan modalitas yang sangat mapan (*well-established*) untuk pengobatan berbagai macam kanker dimana hampir separo pasien kanker menjalani radioterapi untuk pengobatan penyakitnya. Akan tetapi, kemampuan pengobatan dengan radiasi masih terkendala bahwa dosis yang dapat diberikan ke sel tumor tanpa merusak secara nyata jaringan normal di daerah iradiasi. Toksisitas berkaitan dengan radiasi dapat menjadi serius dan terkadang mengancam kehidupan pasien (melemahkan secara serius). Sifat toksisitasnya bervariasi bergantung pada jenis partikel, energi, intensitas, skema fraksionasi dan dosis totalnya. Di samping itu, lokasi tumor, volume total yang diiradiasi, dan kondisi kesehatan pasien serta karaktersitik yang melekat (*inheren*) dapat secara nyata mempengaruhi efek radiasi pada pasien. Beberapa efek samping meliputi leukopenia, anemia, muntah (*nausea*), diare, reaksi kulit, *alopecia* (rambut rontok), mukositis, gangguan kognitif dan saraf lain, pneumonitis, fibrosis dan munculnya neoplasma kedua. Jadi, diperlukan adanya strategis inovatif yang dapat memperkecil volume dan keparahan kerusakan jaringan normal tanpa meminimalkan keuntungan efek anti-tumor dari radioterapi.

KERUSAKAN DNA SEBAGAI DASAR RADIOTERAPI

Sebagian besar tindakan radioterapi dilakukan dengan menggunakan sinar-X atau sinar- γ yang terdiri dari foton dan atau elektron. Radioterapi dengan partikel berat seperti proton merupakan metode yang lebih baik untuk mencapai target tumor lebih presisi dibandingkan dengan foton dengan memperkecil volume dosis integral pada jaringan normal. Distribusi dosis dihasilkan oleh berkas proton memungkinkan ahli onkologi radiasi untuk membatasi daerah dosis tinggi pada konfigurasi tiga dimensi sasaran dan oleh karenanya menurunkan dosis yang mengenai

jaringan normal dengan faktor 2-5 dibandingkan radioterapi konvensional, dan oleh karenanya memungkinkan dosis total yang lebih tinggi yang mengenai target tumor. Jadi, terapi berkas proton memiliki potensi lebih tinggi dalam hal laju kesembuhan dengan lebih sedikit efek samping daripada yang diharapkan dengan berkas foton konvensional. *Loma Linda University Medical Center* di Amerika Serikat menempatkan diri sebagai suatu pusat berbasis rumah sakit yang pertama dalam pengobatan kanker dengan proton di tahun 1990 lalu. Lebih dari 8.200 pasien telah menerima terapi proton ini. Berdasarkan sejumlah studi klinis baru-baru ini yang menunjukkan hasil yang menjanjikan, pemanfaatan pengobatan dengan proton meningkat di seluruh dunia. Strategi tambahan untuk memperbaiki rasio terapeutik dibandingkan dengan terapi radiasi konvensional meliputi penggunaan partikel *linear-energy transfer* (LET) tinggi, hipofraksinasi, penggunaan agensia yang mampu mempertinggi radiosensitivitas sel tumor seperti misonidazole dan pirimidin terhalogenasi (bromodeoksiuridin), mentarget tumor dengan antibodi monoklonal terkonjugasi dengan radionuklida berenergi tinggi, pemodifikasi respon biologis, dan terapi gen.

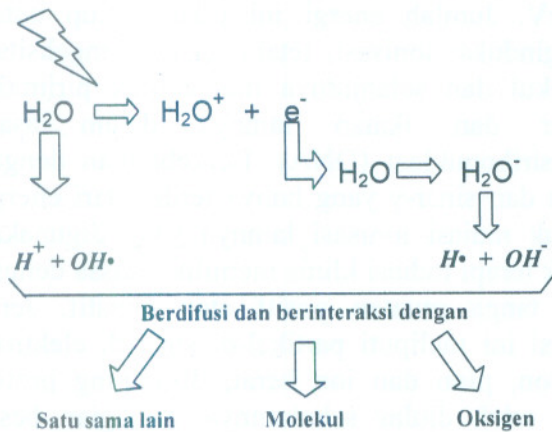
Sinar-X dan sinar- γ memiliki porsi energi tinggi dari spektrum radiasi elektromagnetik yang juga meliputi gelombang mikro (*microwave*), radiasi ultraviolet (UV), cahaya tampak dan gelombang radio. Sinar-X dihasilkan jika elektron secara cepat dikurangi kelajuannya, sedangkan sinar- γ diemisikan dari inti suatu atom yang melewati dari keadaan energi tinggi ke keadaan energi lebih rendah. Sinar-X dan sinar- γ terdiri dari berkas-berkas kecil (*quanta*) energi yang disebut foton yang bergerak pada kecepatan cahaya ($2,988 \times 10^8$ m/s). Foton di daerah energi tinggi dari spektrum elektromagnetik ini dikenal sebagai radiasi pengion karena mereka memiliki cukup energi untuk mengusir satu elektron dari orbitnya, menghasilkan ion bermuatan positif. Jika satu elektron tidak seluruhnya tergantikan, maka atom atau molekul tersebut dapat berada dalam keadaan 'tereksitasi' berasal dari kelebihan

energi yang ditransfer dari foton. Foton mentransfer energinya melalui tiga proses : produksi pasangan, efek fotolistrik dan efek Compton. Di kisaran energi yang paling umum digunakan dalam terapi radiasi (100 KeV hingga 20 MeV), efek Compton berperan paling penting. Radiasi UV, seperti yang berada di cahaya matahari, menyerahkan energinya dalam molekul tertentu yang menyerap energi dalam kisaran 3-10 eV. Jumlah energi ini tidak cukup untuk menginduksi ionisasi, tetapi dapat mengeksitasi molekul dan selanjutnya membentuk pirimidin dimer dan ikatan lainnya dalam asam deoksiribonukleat (DNA). Berkebalikan dengan foton dan sinar- γ yang hanya terdiri dari energi, bentuk radiasi ionisasi lainnya yang digunakan untuk terapi radiasi klinis memiliki massa dengan atau tanpa muatan positif atau negatif. Jenis radiasi ini meliputi partikel- α , sinar- β , elektron, neutron, pion dan ion berat, disamping proton yang telah diulas sebelumnya. Sebagian besar energi elektromagnetik ditransfer ke sel yang terpapar dalam bentuk radiasi foton atau partikel menghasilkan ionisasi primer dari konstituen sel. Sekitar 1-2 persen energi diberikan dalam inti-inti atom yang pada saatnya dapat *recoil*, menyebabkan pengionan tambahan atau dapat berfragmentasi, mengarah ke berbagai partikel inti yang menambah kejadian ionisasi lanjut dan karenanya mengarah ke rentetan kejadian biologik.

Meskipun deposisi energi setelah iradiasi dapat mempengaruhi secara langsung maupun tidak langsung banyaknya molekul dalam suatu sel (yakni asam nukleat, protein, karbohidrat dan lipid), tetapi interaksi radiasi dengan air adalah yang paling banyak terjadi karena merupakan komponen utama sel hidup (yakni sekitar 80% sel terdiri dari air). Jika air dipaparkan pada radiasi pengion, maka akan menjadi bermuatan positif (terionisasi) jika satu elektron (e^-) dikeluarkan dari orbitnya di sekitar inti. Elektron selanjutnya berinteraksi dengan molekul air lainnya, yang kemudian menjadi bermuatan negatif (terionisasi). Produk tambahan yang dihasilkan sebagai akibat interaksi ini adalah H_2O_2 , HO_2 , OH dan H .

Beberapa produk ini sangat tidak stabil, berumur hanya seper-milyar detik (10^{-16} detik), dan terurai menjadi radikal bebas seperti H^+ , OH , H dan OH^- (Gambar 3) Radikal bebas ini, saat berdifusi ke dalam medium, dapat berinteraksi satu dengan yang lain, dengan molekul utuh (*intact*) atau rusak atau dengan oksigen.

Radiasi pengion



Gambar 3. Deskripsi skematik kejadian ionisasi jika air terpapar radiasi pengion.

SOD DAN EFEK-EFEK RADIASI

Dasar-dasar molekuler dan seluler radiosensitivitas sel sangatlah kompleks, namun merupakan suatu hal yang penting untuk memiliki suatu uji prediktif dalam memperkirakan dosis radiasi individual yang akan mengarahkan pada hasil tindakan pengobatan dengan radioterapi yang lebih baik. Penelitian dalam bidang ini berhubungan erat dengan aplikasi metode biokimia dan biologi sel dalam onkologi radiasi, diagnostik dan terapi.

Enzim dari sistem pertahanan antioksidan merupakan komponen kunci dari mekanisme pertahanan sel dan sistem perlindungan jaringan dari efek radikal bebas reaktif yang membahayakan yang mempengaruhi genom dan biomolekul lainnya dalam sel. Seperti diketahui, paparan sel terhadap radiasi pengion akan menyebabkan pembentukan ROS yang berhubungan dengan sitotoksitas akibat radiasi. Setelah penemuan sekelompok enzim SOD, suatu penangkap radikal superoksida, banyak penelitian

diarahkan untuk mengetahui peranan radikal superoksida ini dalam kerusakan radiasi dan mengambil tindakan protektif yang mungkin dari SOD melawan radiasi. Mn-SOD dan Cu-SOD merupakan antioksidan intraseluler kunci dalam metabolisme ROS. Mn-SOD berperan penting dalam melindungi sel dari kerusakan ROS selama paparan terhadap radiasi pengion. Meskipun Mn-SOD jelas terlibat dalam radioresistensi, masih perlu penelitian lebih lanjut tentang peranan tekanan oksidatif mitokondria dalam kerusakan radiasi.

Respon seluler diawali dengan deposisi energi selama radiasi melalui target seluler yang sensitif dan menghasilkan kerusakan makromolekul oleh ionisasi dan radikal bebas. SOD sebagai biomolekul dapat rusak oleh radikal bebas dan aktivitas enzimatisnya secara nyata akan menurun. Praktek klinis dan eksperimental menunjukkan bahwa terdapat respon yang bergantung dosis dan waktu dalam efek radiasi dan perbedaan regional dalam proses kerusakan (*vulnerability*) jaringan terhadap radiasi.

Besarnya kerusakan akibat radikal oksigen sangat ditentukan oleh aktivitas penangkapan radikal. Antioksidan, pada umumnya, dapat diklasifikasikan ke dalam tiga kategori utama : a) enzim seperti SOD, katalase dan glutathion peroksidase; b) molekul besar seperti ferritin dan albumin; dan c) molekul kecil seperti glutathion, asam askorbat, β -karoten, metionin dan bilirubin. Jika kapasitas substansi yang terjadi secara alamiah tersebut dalam mempertahankan keseimbangan redoks dibanjiri oleh sejumlah besar spesies oksigen reaktif (ROS), maka dapat terjadi kerusakan jaringan lanjutan.

Kerusakan sel diinduksi oleh ROS baik berupa radikal bebas, anion reaktif yang mengandung atom oksigen ataupun molekul mengandung atom oksigen yang dapat menghasilkan radikal bebas, atau teraktivasi secara kimia olehnya. Contohnya adalah radikal hidroksil, superoksida, hidrogen peroksida, dan peroksinitrit. Sumber utama ROS *in vivo* adalah respirasi aerobik, meskipun ROS juga diproduksi oleh β -oksidasi peroksisomal asam lemak,

metabolisme sitokrom mikrosomal P450 senyawa xenobiotik, stimulasi fagositosis oleh pathgen atau lipopolisakarida, metabolisme arginin, dan enzim spesifik jaringan. Di bawah kondisi normal, ROS dihilangkan dari sel dengan tindakan SOD, katalase, atau glutathione (GSH) peroksidase. Kerusakan utama sel berasal dari perubahan makromolekul yang diinduksi ROS seperti asam lemak poliatik jenuh dalam lipid membran, protein esensial, dan DNA. Di samping itu, tekanan oksidatif dan ROS telah diimplikasikan dalam keadaan suatu penyakit seperti Alzheimer, Parkinson, kanker, dan penuaan.

Mekanisme tepat yang bertanggung jawab terhadap efek radioprotectif SOD belum diketahui, tetapi diduga SOD dapat menghambat patahan untai DNA yang diinduksi oleh superoksida. Tentu saja, kenaikan radiosensitivitas terjadi jika ada kekurangan enzim antioksidan. Yang menarik, Joksic dan koleganya (2000) menemukan bahwa iradiasi proton pada limfosit manusia menyebabkan penurunan nyata aktivitas MnSOD, dimana kenaikan teramati setelah paparan terhadap sinar-X. Di samping itu, proton lebih efektif dalam menginduksi aberasi DNA tertentu dibandingkan sinar-X. Peneliti tersebut menyimpulkan bahwa menurunnya aktivitas MnSOD mungkin adalah kontributor penting terhadap naiknya efektivitas biologik dari proton.

Karena ROS yang dihasilkan selama iradiasi berumur sangat pendek, maka diasumsikan bahwa SOD perlu terus berada/muncul untuk menyebabkan suatu efek. Studi sebelumnya yang menunjukkan daya tahan hidup mencit maksimum dan perlindungan sel sumsum tulang jika SOD diberikan 30-60 menit sebelum iradiasi, mendukung alasan ini. Akan tetapi, studi lain telah menunjukkan bahwa pemberian SOD terhadap rodensia sebelum dan setelah iradiasi menyebabkan kenaikan daya tahan hidup dan selularitas sumsum tulang dan menurunkan reaksi kulit (eritema, rontok, luka/scarring), pneumonitis dan fibrosis pulmoner. Menurunnya kejadian leukemia pada hewan yang diberi SOD

juga mencatat dan berhubungan dengan dosis yang relatif rendah yang diberikan secara intravena sebelum dan setelah iradiasi. Untuk organ paru, pneumonitis terjadinya dini (dalam hari hingga minggu), sedangkan fibrosis adalah efek yang munculnya lambat. Pada eksperimen yang dilakukan oleh Malaker dan Das, sinar gamma ^{60}Co dosis 30 Gy diberikan pada sisi kanan hemitoraks tikus. Sedangkan Cu/Zn-SOD diberikan secara intraperitoneal 1 jam sebelum, setelah dan setiap 3 hari pasca iradiasi selama 4 minggu. Pneumonitis pada 4 minggu pasca-iradiasi menurun akibat pemberian SOD dan pembengkakan nodus limpa secara sempurna juga tertekan. Jika tikus diiradiasi 10 Gy pada bagian bawah paru, mikronuklei terbentuk dalam fibroblast pada kedua sisi bawah dan atas paru. Pemberian SOD sebelum dan sesudah iradiasi secara nyata menurunkan mikronuklei di kedua bagian dalam dan luar sel, yang menunjukkan bahwa substansi trans-acting yang memunculkan klastogenesis dapat dihasilkan oleh paparan radiasi dan formasi atau tindakannya dapat diblok oleh pemberian SOD. Komplek MnSOD plasmid/liposom yang diberikan pada mencit 24 jam sebelum iradiasi dosis 37 Gy pada paru dapat memperbaiki esophagitis dan daya tahan hidupnya, sedangkan tingkat mRNA untuk beberapa sitokin menurun, yang menunjukkan bahwa aktivitas SOD memperkecil pelepasan sitokin setelah iradiasi.

Saat ini, percobaan klinis banyak menggunakan Cu/ZnSOD dari hati anak sapi (*bovine*), sel mamalia lain atau eritrosit manusia (yakni Orgotein). SOD telah sukses digunakan untuk memperbaiki efek samping radioterapi. Sebagai contoh, pada studi terkontrol plasebo *double-blind* pasien kanker kandung kemih atau prostat, senyawa Orgotein diberikan 15-30 menit setiap kali setelah radiasi, menghasilkan penurunan nyata proctitis, nyeri uriner dan kesulitan *voiding*. Pada studi yang sama dengan karsinoma serviks yang diberi paparan dosis 60 Gy, SOD mampu menghilangkan sistitis, edema, fibrosis, ulserasi (borok), pendarahan dan gejala fungsional kandung kemih jika digunakan pasca-

iradiasi dengan kateter pada area lokal paparan. Seperti disebutkan sebelumnya, proses inflamatori yang berhubungan dengan tindakan radiasi diawali oleh kerusakan jaringan yang menarik fagosit, yang merespon dengan *oxidative burst* dan karenanya menaikkan inflamasi. Pemberian SOD rupanya mampu menghentikan proses sebelum hal ini teramplifikasi. Kegunaan SOD sebagai agen anti-inflamatori diduga disebabkan karena menurunnya pelepasan prostaglandin, *thromboxane* dan leukotriene dari produk peroksidasi lipid. Pemberian CuSOD *bovine* yang biasanya disuntikkan secara intramuskular derivat polyethylene glycol atau enzim berkapsul liposome dalam bentuk bebas, setelah mana enzim berdistribusi hingga konsentrasi plasma mencapai maksimum dalam 48 jam. Penyuntikan intravena menyebabkan pembersihan (klirens) 99% dalam 90 menit. Konsentrasi versus keampuhan (*efficacy*) SOD yang diberikan mengikuti kurva berbentuk bel, yang menandakan bahwa optimisasi konsentrasi penting untuk aplikasi apapun.

Kegunaan potensial terapi enzim SOD meliputi reaksi hipersensitivitas meskipun hal ini jarang terjadi. Keterbatasannya adalah bahwa waktu parohnya yang pendek dari SOD setelah pemberian intravena (waktu paroh 6 menit dan klirens ~99% dalam waktu <1 jam). Dengan penyuntikan subkutan atau intramuskular, SOD dapat bertahan selama >8 jam. Terlebih lagi, efektivitas SOD bergantung pada *uptake* seluler. Di samping itu karena merupakan suatu protein yang besar, molekul ini tidak bisa menembus membran sel dengan mudah. Pada mencit, limfosit menunjukkan *uptake* yang terbesar; sedangkan eritrosit yang terendah. Mempertinggi *uptake* SOD secara eksogen mungkin bisa terjadi jika lipid membran plasmanya diganggu dan menaikkan *uptake* juga dapat dilakukan dengan manipulasi lain. Akan tetapi, distribusi SOD alamiah di dalam sel dan jaringan akan meninggalkan membran sel dan medium eksternal yang relatif tak terlindungi. Pada dosis yang efektif secara klinis kenaikan total SOD pada pasien hanya 0,2% di atas tingkat dasar.

Oleh karena itu, aktivitas pada sisi spesifik atau kompartemen seluler harus bertanggung jawab terhadap efek protektifnya. Hasil eksperimen dengan sel fibroblast manusia menunjukkan bahwa 100 hingga 1000 molekul SOD dapat berikatan di sisi semi-spesifik dari permukaan eksternal sel dan mampu melindungi kerusakan akibat radiasi ultraviolet (UV). Enzim ini tidak diambil oleh sebagian besar sel, tetapi diinternalisasi oleh renal tubulus dan fagosit.

Hasil penelitian lain yang dilakukan oleh Pajovic dkk dari Laboratorium Biologi Molekuler dan Endokrinologi, *Istitute of Nuclear Sciences*, Belgrade, Serbia dan Montenegro menemukan bahwa aktivitas spesifik SOD dalam sampel darah dari kelompok pasien kanker payudara dengan aktivitas enzim rendah secara nyata bertambah setelah iradiasi 2 Gy. Untuk kelompok dengan aktivitas spesifik SOD menengah ternyata menurun setelah iradiasi 2 Gy. Sedangkan untuk kelompok sampel dengan aktivitas SOD tinggi (111,8 U/mg protein) iradiasi menurunkan aktivitas enzimatik menjadi 87,2 U/mg yang mungkin berhubungan dengan kerentanan yang tinggi dari sel darah terhadap agensia karsinogenik dan respon sel terhadap radiasi sangat lemah. Respon antioksidan terhadap radiasi sel darah dari pasien tersebut sangat bervariasi dan spesifik untuk masing-masing individu. Dari hasil pengamatan ini dapat diketahui bahwa respon radiasi individual selama radioterapi sangat bergantung pada tingkat awal enzim antiooksidan atau status antiooksidan total (TAS) dalam darah pasien kanker. Jadi, metode TAS dapat digunakan untuk menguji enzim prediktif untuk tujuan klinis dan berpotensi untuk memperkirakan dan memprediksi efek radioterapi konvensional.

PENUTUP

Di dalam paragraf-paragraf di atas telah dibahas enzim SOD yang berfungsi mengkatalisis reduksi anion superoksida menjadi hidrogen peroksida. SOD berperan sangat penting dalam pertahanan sel melawan efek toksik radikal oksigen. SOD berkompetisi dengan oksida nitrat

(NO) terhadap anion superoksida, yang menonaktifkan NO membentuk peroksinitrit. Oleh karena itu, dengan mengikat anion superoksida, SOD dapat mempromosi aktivitas NO. SOD juga mampu menekan apoptosis kultur sel folikel ovarium tikus, apoptosis neural dalam *cell lines*, dan mencit transgenik dengan mencegah konversi NO menjadi peroksinitrat, suatu penginduksi apoptosis. Konjugasi kovalen SOD dengan polietilen glikol (PEG) diketahui mampu menaikkan umur paro sirkulasi dan menyebabkan proteksi yang lebih lama dari spesies oksigen.

Radioterapi dilakukan dengan menggunakan radiasi ionisasi yang menyebabkan kematian sel dengan cara pembentukan radikal bebas, melalui dua mekanisme. Mekanisme pertama, yaitu apoptosis yang menyebabkan kematian sel dalam beberapa jam setelah radiasi. Mekanisme kedua adalah dengan menginduksi kegagalan mitosis dan menghambat proliferasi selular, yang kemudian dapat mematikan sel-sel kanker. Target utama radioterapi adalah kerusakan selular DNA. Kemampuan memperbaiki diri DNA sel normal lebih baik dan lebih cepat daripada sel kanker, dan keadaan ini dipakai sebagai dasar untuk melakukan radioterapi pada kanker.

Ahli radiobiologi menyatakan bahwa oksigen mampu memfiksasi (menetapkan) kerusakan sel dengan membentuk radikal lain yang tidak dapat diperbaiki. Penambahan SOD pada medium pertumbuhan dapat melindungi sebagian sel melawan kerusakan oleh radiasi pengion, yang efeknya juga terlihat pada beberapa kultur sel hewan. Sebenarnya enzim ini telah ada dalam tubuh, namun memerlukan bantuan zat-zat gizi mineral seperti mangan (Mn), seng (Zn), dan tembaga (Cu) agar bisa bekerja. Antioksidan ini merupakan enzim intraseluler mayor yang melindungi sel dari toksisitas oksigen. Meskipun mekanisme yang berperan pada efek radioprotektif dari SOD tidak diketahui dengan jelas, tetapi diduga SOD dapat menghambat kerusakan rantai DNA dari induksi superoksida. Peningkatan radiosensitivitas pun terjadi bila ada

defisiensi enzim SOD ini dalam tubuh. Dengan demikian betapa pentingnya peranan SOD dalam menekan efek negatif radiasi termasuk di dalam radioterapi.

DAFTAR PUSTAKA

- ARCHAMBEAU JO, SLATER JD, SLATER JM. et al. Role for proton beam irradiation in treatment of pediatric CNS malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 22, pp.287-294, 1991.
- BARCELLOS-HOFF MH, DERYNCK R, TSANG ML. et al. Transforming growth factor- β activation in irradiated murine mammary gland. *J Clin Invest.* 93, pp. 892-899, 1994.
- BIRNBOIM HC. DNA strand breaks in human leukocytes induced by superoxide anion, hydrogen peroxide and tumor promoters are repaired slowly compared to breaks induced by ionizing radiation. *Carcinogenesis.* 7, 1511-1517, 1986.
- BRISTOW RG, HILL RP. Molecular and cellular basis of radiotherapy, In: Tannock IF, Hill RP, eds. *The Basic Science of Oncology* 3rd ed. New York: McGraw-Hill, 1998. pp. 95-321.321.
- COX R. Molecular mechanisms of radiation oncogenesis. *Int J Radiat Biol.* 65, pp. 57-64, 1994.
- DAILA S. GRIDLEY, LORA M. GREEN, GREGORY A. NELSON, MICHAEL J. PECAUT, and JAMES M. SLATER, *Therapeutic Utilities of SOD Mimetics: Cancer, Radiotherapy and SOD Mimetics*, Landes Bioscience Madame Curie Bioscience Database, Austin (TX), 2000.
- DAS RM. Radioprotection by superoxide dismutase In: Bump EA, Malaker K, eds. *Radioprotectors: Chemical, Biological and Clinical Perspectives* New York: CRC Press, pp. 127-150, 1997.
- DUVALL E, WYLLIE AH. Death and the cell. *Immunol Today.* 7, pp. 115-119, 1986.
- EDSMYR F. Superoxide dismutase efficacy in ameliorating side effects of radiation therapy: Double-blind, placebo-controlled trials in patients with bladder and prostate tumors In: Autor AM ed. *Pathology of Oxygen* New York: Academic, 215, 1982.
- EPPERLY MW, GRETTON J, DEFILIPPI S. et al. Prevention of irradiation-induced esophagitis by intraesophageal injection of MnSOD-plasmid/liposome complex. Albuquerque: 47th Annual Meeting of the Radiation Research Society. 2000.
- FINETTE BA, HOMANS AC, ALBERTINI RJ. Emergence of genetic instability in children treated for leukemia. *Science.* 288, pp. 514-517, 2000.
- FLOHÈ L. Superoxide dismutase for therapeutic use: Clinical experience dead ends and hopes. *Mol Cell Biochem.* 84, pp. 123-131, 1988.
- FLYNN AA, PEDLEY RB, GREEN AJ. et al. Antibody and radionuclide characteristics and the enhancement

- of the effectiveness of radioimmunotherapy by selective dose delivery to radiosensitive areas of tumour. *Int J Radiat Biol.* 78, pp. 407–415, 2002.
- FUKS Z, HAIMOVITZ-FRIEDMAN A, KOLESNICK RN. The role of the sphingomyelin pathway and protein kinase C in radiation-induced cell kill. *Imp Adv Oncol.* pp. 19–31, 1995.
- GREEN DM, and D'ANGELO GJ. Second malignant neoplasms, In: Abeloff MD, Armitage JO, Lichter AS, Niederhuber JE, eds. *Clinical Oncology* 2nd ed. New York: Churchill Livingstone Division of Harcourt Brace & Company, pp. 1082–1100, 2000.
- GRIDLEY DS, GREEN LM, NELSON GA, PECAUT MJ, and SLATER JM., Therapeutic utilities of SOD mimetics: cancer, radiotherapy and SOD mimetics [database on the internet]. Madame Curie Bioscience Database, 2006.
- GUNDESTRUP M and STORM HH. Radiation-induced acute myeloid leukaemia and other cancers in commercial jet cockpit crew: A population-based cohort study. *Lancet.* 354, pp. 2029–2031, 1999.
- HALLIWEL B. and GUTTERIDGE JM., Free radicals in biology and medicine. 3th ed. New York: Oxford University Press; pp. 604-9, 1999.
- HARPER K, LORIMORE SA, WRIGHT EG. Delayed appearance of radiation-induced mutations at the Hprt locus in murine hemopoietic cells. *Exp Hematol.* 25, pp. 263–269, 1997.
- HUBER W., Orgotein - (bovine Cu-Zn superoxide dismutase), an anti-inflammatory protein drug: Discovery, toxicology and pharmacology. *Eur J Rheumatol Inflamm.* 4, pp. 173–182, 1981.
- JARDOT G, VAILLE A, MALDONADO J. et al. Clinical pharmacokinetics and delivery of bovine superoxide dismutase. *Clin Pharmacokinet.* 28, 17–25, 1995.
- JEMAL A, TIWARI RC, MURRAY T. et al. Cancer statistics, 2004. *CA Cancer J Clin.* 54, pp. 8–29, 2004.
- JOKSIC G, PAJOVIC SB, STANKOVIC M. et al. Chromosome aberrations, micronuclei, and activity of superoxide dismutases in human lymphocytes after irradiation in vitro. *Cell Mol Life Sci.* 57, pp. 842–850, 2000.
- KAMIYA K, YASUKAWA-BARNES J, MITCHEN JM. et al. Evidence that carcinogenesis involves imbalance between epigenetic high frequency initiation and suppression of promotion. *Proc Natl Acad Sci USA.* 92, pp. 1332–1336, 1995.
- LAMSON DW, BRIGNALL MS., Antioxidants in cancer therapy: their actions and interactions with oncologic therapies. *Alternative Med Rev;* 4(5). pp. 304-29. 1999.
- LEPOCK JR, ARNOLD LD, PETKAU A. et al. Interaction of superoxide dismutase with phospholipid liposomes. An uptake, spin label and calorimetric study. *Biochim Biophys Acta.* 649, pp. 45–57, 1981.
- MALAKER K and DAS RM. The effect of superoxide dismutase on the pathogenesis of radiation-induced pulmonary damage in the rat. *Pharmacol Ther.* 39, pp. 327–330, 1988.
- MCALLISTER B, ARCHAMBEAU JO, NGUYEN MC. et al. Proton therapy for pediatric cranial tumors: Preliminary report on treatment and disease-related morbidities. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 39, pp. 455–460, 1997.
- MEIYANI I.E., RAHAJU, P., dan SOEDARMI, M., Hubungan kadar superoksida dismutase dan *body mass index* dengan respons radiasi penderita karsinoma nasofaring, Laboratorium Ilmu Penyakit Telinga Hidung Tenggorok, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Rumah Sakit Dr. Saiful Anwar Malang – Indonesia.
- PEREZ CA and BRADY LW. Preface In: Principles and Practice of Radiation Oncology Philadelphia: JB Lippincott Co., 1992.
- PETKAU A and CHELACK WS. Radioprotection by superoxide dismutase of macrophage progenitor cells from mouse bone marrow. *Biochem Biophys Res Commun.* 119, pp. 1089–1095, 1984.
- PJOVIC, S., PEJIC, S., KASAPOVIC, J., RAJOJCIC, M., BOROJEVIC, N. and RADOSEVIC-JELIC, L., Role of superoxide dismutase in individualization of breast cancer radiation therapy protocols, *Active of Oncology*, 11(3), pp. 191-192, 2003.
- RAUTH AM. The induction and repair of ultraviolet light damage in mammalian cells, In: Burns FJ, Upton AC, Silini G, eds. *Radiation Carcinogenesis and DNA Alterations* New York: Plenum Press, pp. 212–226, 1986.
- WATSON GE, LORIMORE SA, and WRIGHT EG. Long-term in vivo transmission of alpha-particle-induced chromosomal instability in murine haemopoietic cells. *Int J Radiat Biol.* 69(2), pp. 175–182, 1996.