

PERAN CISPLATIN PADA KEJADIAN *SENESCENCE* SEL KANKER

Muhammad Noer Shoffi, Achmad C Romdhoni

Dep/SMF Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok
Bedah Kepala dan Leher

Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga-RSUD Dr. Soetomo Surabaya

PENDAHULUAN

Keganasan merupakan masalah kesehatan utama saat ini karena menimbulkan peningkatan angka kesakitan dan menurunkan kualitas hidup penderita. Penatalaksanaan keganasan dapat berupa operasi, kemoterapi dan radioterapi. Salah satu obat kemoterapi yang digunakan cukup luas adalah cisplatin.¹

Cisplatin adalah salah satu jenis obat kemoterapi yang poten untuk penatalaksanaan kanker. Cisplatin merupakan obat kemoterapi derivat logam golongan platinum II yang ditemukan pertama kali pada tahun 1960 oleh Rosenberg dkk. Pada tahun 1971, cisplatin digunakan pertama kali untuk penatalaksanaan kanker pada manusia. Saat ini cisplatin dapat digunakan pada penatalaksanaan beberapa jenis kanker seperti kanker kepala dan leher, kanker testis, kanker ovarium, kanker esofagus, kanker payudara, kanker lambung, kanker prostat, *multiple myeloma*, melanoma, kanker paru, neuroblastoma, sarkoma dan mesotelioma.^{1,11,12}

Setelah pemberian cisplatin, sel kanker dapat mengalami kondisi *senescence*, apoptosis maupun nekrosis. Belum ada data pasti yang menjelaskan angka kejadian kondisi *senescence*, apoptosis maupun nekrosis setelah pemberian cisplatin. *Senescence* merupakan keadaan pertumbuhan sel yang berhenti atau istirahat. Kejadian tersebut dapat disebabkan oleh stres yang merusak DNA seperti pemberian obat kemoterapi seperti cisplatin, stres oksidatif dan lain-lain. Setelah mengalami kondisi *senescence*, sel kanker dapat aktif kembali ataupun mengalami kematian.^{4,6,7,10}

Pada tinjauan pustaka ini akan dibahas peran cisplatin dalam menyebabkan kondisi *senescence* pada sel kanker.

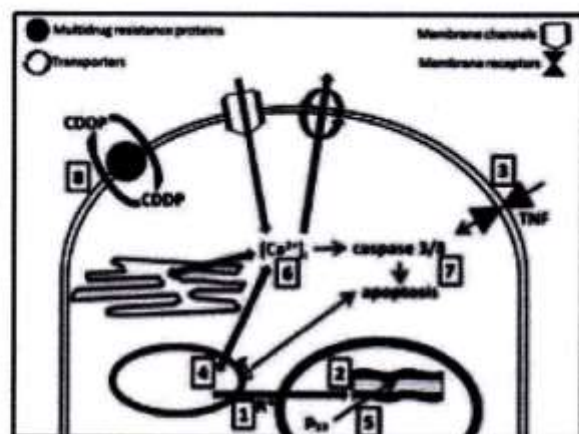
1 Cisplatin

Cisplatin nama lainnya Cis-diamminedichloroplatinum II (CDDP II) dengan rumus kimia cis-[Pt(II)(NH₃)₂(Cl)₂][PtCl₂(NH₃)₂] merupakan salah satu obat kemoterapi jenis logam golongan platinum II yang digunakan pada penatalaksanaan kanker seperti kanker kepala dan leher, kanker testis, kanker ovarium, kanker esofagus, kanker

payudara, kanker lambung, kanker prostat, *multiple myeloma*, melanoma, kanker paru, neuroblastoma, sarkoma dan mesotelioma.^{1,2,11,12}

1.1 Interaksi cisplatin pada tingkat seluler

Mekanisme kerja cisplatin terhadap sel kanker dengan cara menghambat jalur metabolisme pada pembelahan sel sehingga menyebabkan kerusakan *deoxyribonucleic acid* (DNA) sel. Kerusakan DNA sel tersebut dapat terjadi melalui dua cara yaitu dengan menginduksi apoptosis atau dengan menginduksi *reactive oxygen species* (ROS). Cisplatin menginduksi apoptosis dapat melalui dua jalur yaitu jalur *tumor suppressor protein* p53 dan jalur *p53 related protein* p73. Apoptosis tersebut mengakibatkan hambatan terhadap sintesis DNA maupun *repair* DNA serta berkaitan dengan siklus sel yang berhenti atau istirahat pada siklus sel fase G1, fase S atau fase G2-M. Sedangkan kerusakan DNA oleh cisplatin melalui induksi ROS mengakibatkan hambatan terhadap *repair* DNA.^{1,2,10,11}



Gambar 1. Interaksi cisplatin pada tingkat seluler^{1,2}

Keterangan: (1) ROS; (2) DNA; (3) TNF; (4) mitokondria; (5) p53; (6) calcium signaling; (7) caspases; (8) *multi drug resistant proteins*

Paparan terhadap stres oksidatif dapat mengganggu fungsi fisiologi sel normal, sebagian DNA rusak dan CDDP menginduksi ROS yang menyebabkan kematian sel. Kematian sel terjadi akibat aktivasi simultan beberapa jalur *signal* yang tergantung dari jenis sel kanker. Bentuk ROS tergantung konsentrasi CDDP dan lama paparan. Hemostasis redoks intraseluler dipertahankan oleh molekul kelompok *thiol* (-SH). Molekul kelompok *thiol* membentuk radikal *thiyl* yang berinteraksi dengan molekul oksigen membentuk ROS. Setiap sel normal selalu dalam kondisi seimbang antara antioksidan dan radikal bebas. ROS yang meningkat menyebabkan menurunkan kapasitas sel, menginduksi lipid peroksidase, gangguan jalur *signal* transduksi, mengganggu homeostasis kalsium dan kerusakan DNA. Hal tersebut terjadi pada sel kanker.

CDDP secara primer sebagai obat anti kanker yang merusak DNA dengan gen XRCC 1 merupakan tanda yang signifikan sebagai respon terhadap pasien yang telah mendapat kemoterapi CDDP. Pada terapi kanker terjadi induksi langsung kematian sel oleh aktivasi reseptor *tumor necrosis factor related apoptosis inducing ligand* (TRAIL) yang diperantarai oleh jalur *signal* transduksi. *Tumor necrosis factor* (TNF) *related apoptosis inducing ligand* (TRAIL/Apo2L) merupakan anggota kelompok ligand TNF. TRAIL secara normal diekspresikan pada sistem imun manusia dan berperan dalam imunitas anti tumor. Secara selektif menginduksi apoptosis pada sel tumor *in vitro* maupun *in vivo*. Ikatan TRAIL dengan reseptor DR4 dan atau DR5 berkaitan dengan reseptor agregasi, rekrutmen dari *Fas associated death domain*, *procaspase* 8 dan 10 serta *caspace*. Aktivasi *caspace* 8 menyebabkan apoptosis melalui jalur ekstrinsik.

Mitokondria merupakan generator sel yang menghasilkan energi. Gangguan fungsi mitokondria memberikan implikasi pada patogenesis sel kanker berupa gangguan dalam memproduksi ATP, *calcium buffering capacity* serta membentuk ROS. Mitokondria merupakan sumber mediator apoptosis yang penting. Mutasi dari gen tumor supresor protein p53 sering didapatkan pada penderita kanker.

Mutasi membuat protein p53 mutan membentuk struktur biologi dan biokimia baru yang berperan dalam keganasan tumor. Protein repressor tumor p53 berperan dalam sensitivitas terhadap CDDP pada sel kanker. Kalsium intraseluler diikat oleh *calcium buffering protein* yang akan mengatur kalsium intraseluler. *Signal* kalsium intraseluler merupakan jalur biologi yang diatur oleh ikatan kalsium terhadap *calcium sensor protein*. CDDP meng-

ganggu hemostasis kalsium pada model *in vitro* yang berbeda.

Beberapa mekanisme terjadinya resistensi CDDP antara lain menurunnya jumlah obat intraseluler, dan atau meningkatnya *efflux* obat, inaktivasi obat akibat meningkatnya jumlah *thiols* seluler, gangguan pada target obat, proses kerusakan yang diinduksi oleh obat dengan meningkatkan *nucleotide excision-repair activity* and *mismatch-repair activity* serta menghindari apoptosis. Kanker dapat menjadi resisten terhadap beberapa obat (*multi drug resistance*). Hal tersebut berkaitan dengan ekspresi yang berlebihan dari *P-glycoprotein* (Pgp) dan *multi drug resistance protein* (MRP atau MRP1) yang berfungsi sebagai *ATP-dependent efflux pumps*. *The multidrug resistance*, (MDR)-*reversing agents* seperti cyclosporine A dan PAK-104P berguna untuk mengurangi resistensi obat terhadap CDDP pada media *in vitro*.

2 Siklus sel

2.1 Definisi siklus sel

Siklus sel adalah proses pergerakan dari satu pembelahan sel ke pembelahan sel berikutnya yang merupakan fungsi utama sel berupa duplikasi sejumlah DNA di dalam kromosom dan kemudian memisahkan hasil duplikasi tersebut sehingga terjadi dua sel baru yang identik.³

2.2 Cara kerja siklus sel

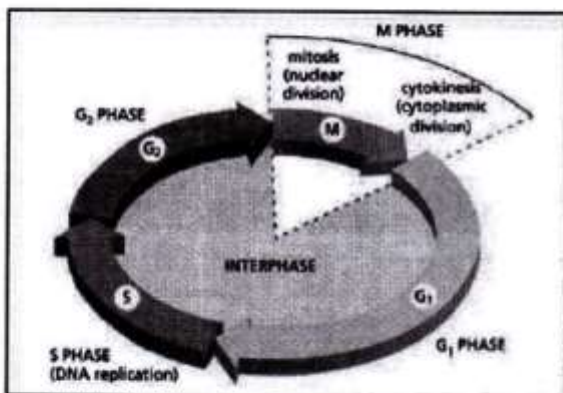
Siklus sel berlangsung terus menerus dan berulang serta proses tersebut dinamakan proliferasi. Keberhasilan proliferasi membutuhkan perubahan *unidireksional* dan teratur dari satu fase siklus sel menuju fase berikutnya. Tahap reaksi pada siklus sel hampir sama dengan hubungan substrat-hasil pada reaksi metabolik. Hasil dari suatu tahap reaksi akan berguna sebagai substrat pada tahap reaksi berikutnya. Demikian juga dengan laju reaksi tahap yang pertama akan menjadi batas maksimal laju reaksi pada tahap berikutnya.³

Perubahan dari satu tahap ke tahap berikutnya ditentukan oleh lintasan pengendali ekstrinsik dan intrinsik yang terdiri dari beberapa *check point* yang berguna untuk konfirmasi selesainya reaksi pada suatu tahap sebelum tahap berikutnya dimulai. Kedua lintasan pengendali tersebut dapat mempunyai *checkpoint* yang sama. Lintasan pengendali intrinsik menentukan setiap tahap berjalan sebagaimana mestinya. Fase S, G₂ dan M pada sel mamalia dikendalikan oleh lintasan pengendali intrinsik sehingga waktu yang dibutuhkan untuk reaksi fase-fase tersebut hampir sama. Lintasan pengendali ekstrinsik berguna se-

bagai respon terhadap kondisi di luar sel atau mendeteksi adanya defisiensi sel. Defisiensi lintasan pengendali intrinsik sering menyebabkan kanker. Hal tersebut dibuktikan dengan ditemukannya penyimpangan protein yang mengendalikan *checkpoint* fase siklus sel pada penderita kanker.³

2.3. Fase pada siklus sel

Pada sel eukariota yang memiliki inti sel, siklus sel terdiri atas dua fase fungsional (fase S, M) dan fase persiapan (fase G_1, G_2). Pada fase S (sintesis) terjadi replikasi DNA. Pada sel manusia membutuhkan waktu kurang lebih 8 jam untuk menyelesaikan tahap ini. Hasil replikasi berupa kromosom yang lengkap. Kemudian terbagi menjadi dua dengan masing-masing terdapat nukleus untuk proses mitosis pada fase M. Pada fase M (mitosis) terjadi pembelahan sel membentuk dua sel anak yang terpisah. Waktu yang dibutuhkan pada fase M kurang lebih 1 jam. Terdapat beberapa tahap pada fase M yaitu profase, prometafase, metafase, anafase, telofase dan sitokinesis (gambar 2).³



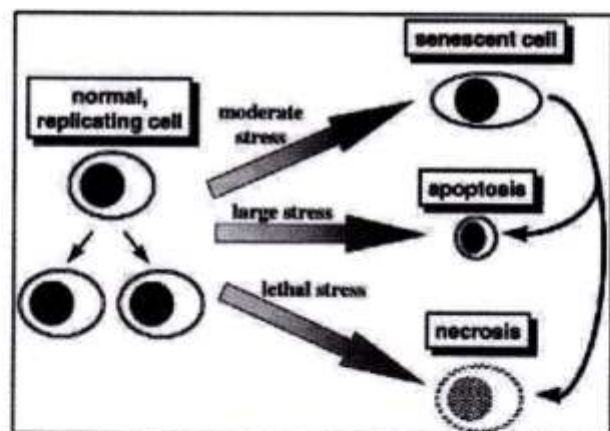
Gambar 2. Siklus sel³

Pada fase G (gap) terdiri atas fase G_1 dan G_2 yang merupakan fase sintesis zat yang diperlukan pada fase berikutnya. Pada sel mamalia, waktu yang dibutuhkan pada fase G_2 kurang lebih 2 jam sedangkan waktu yang dibutuhkan pada fase G_1 kurang lebih 6 jam sampai beberapa hari. Sel yang mengalami fase G_1 terlalu lama disebut fase G_0 atau *quiescent*. Pada fase ini, sel masih tetap menjalankan fungsi metabolisme tetapi tidak melakukan proliferasi. Sebuah sel yang berada pada fase G_0 dapat masuk siklus sel kembali atau tetap pada fase tersebut hingga terjadi apoptosis. Pada umumnya, sel pada fase G_0 dapat kembali ke fase G_1 apabila terdapat rangsangan perubahan kepadatan sel, mitogen atau faktor pertumbuhan atau asupan nutrisi.³

Fase interfase merupakan fase jeda yang panjang antara satu mitosis dengan mitosis berikutnya. Jeda tersebut termasuk fase G_1 , S dan G_2 . Fase G_1 merupakan fase paling lama dan fase M merupakan fase paling cepat (gambar 2).³

3 Kerusakan sel

Dalam keadaan normal, sel yang mengalami proliferasi jumlahnya sama dengan sel yang mengalami kematian/apoptosis. Hal tersebut disebabkan karena terdapat keseimbangan antara jumlah protein yang mengalami kerusakan dengan kemampuan sel untuk memperbaikinya. Apabila sel mendapat stres yang masih dapat dikompensasi maka sel mengalami istirahat/ berhenti berproliferasi secara temporer kemudian sel masih dapat berproliferasi secara normal. Apabila sel mengalami denaturasi protein sedang atau stres sedang maka signal proliferasi akan berhenti serta sel mengalami kondisi *senescence*. Apabila sel mengalami denaturasi protein berat atau stres berat maka sel mengalami apoptosis. Apabila sel mengalami denaturasi protein sangat berat atau stres lethal maka sel mengalami nekrosis (gambar 3).^{4,5}



Gambar 3. Efek stres terhadap sel⁴

3.1 Apoptosis dan nekrosis

Apoptosis merupakan proses regulasi yang ditandai oleh morfologi dan biokimia yang spesifik. Proses apoptosis dapat diawali baik oleh rangsangan fisiologi maupun rangsangan patologi. Proses apoptosis diawali adanya signal *cascade* yang mengaktifkan *caspase*. Dengan eliminasi gen menyebabkan adanya pengaturan *caspase-dependent apoptosis* dengan fenotip apoptosis diubah menjadi fenotip nekrosis baik pada kondisi *in vitro* maupun *in vivo*. Hal tersebut menunjukkan bahwa apoptosis dan nekrosis memberikan ekspresi morfologi dan biokimia yang sama, baik oleh mekanisme *caspase-dependent* maupun mekanisme *non-caspase-dependent*.

dent dengan menggunakan efektor cathepsin B serta apoptosis sebagai faktor yang menginduksi. Sel dapat mengalami kematian baik melalui apoptosis maupun nekrosis dipengaruhi oleh lingkungan fisiologi, stadium perkembangan sel, jenis jaringan sel serta signal kematian sel yang di alami.

Pada jalur nekrosis terjadi membran sel ruptur dan sel mengeluarkan bahan yang menyebabkan respon inflamasi masif. Sedangkan pada jalur apoptosis terjadi sel difagosit oleh *apoptosis bodies* dan inflamasi tidak terjadi. Hal tersebut disebabkan oleh paparan patofisiologi yang sama dan dicegah dengan mekanisme anti apoptosis serta diubah dari satu bentuk ke bentuk yang lain oleh intervensi kimia.^{4,5}

Apabila sel mengalami stres sedang menyebabkan sel mengalami *senescence*. Sedangkan bila sel mengalami stres berat menyebabkan sel mengalami apoptosis. Apabila sel mengalami stres *lethal* menyebabkan sel mengalami nekrosis (gambar 3).⁴

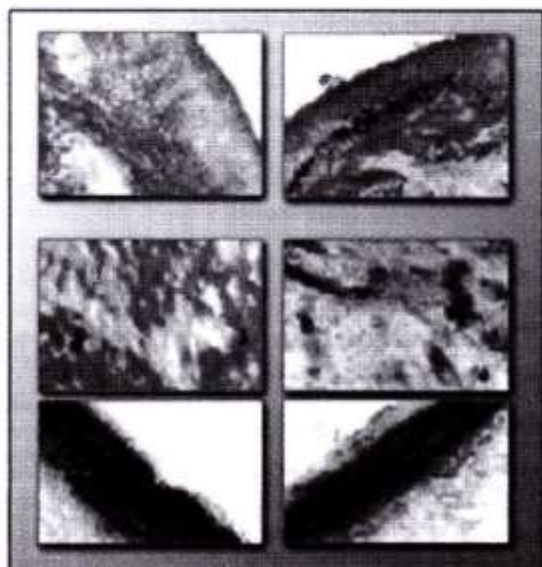
Pada jaringan neoplastik didapatkan kecepatan pertumbuhan sel yang cepat. Proses proliferasi atau kematian sel-sel neoplastik diatur oleh vaskularisasi pembuluh darah yang mengalir sel

tersebut. Sel endotel yang berasal dari kapiler tumor secara langsung berperan dalam proses proliferasi. Penelitian tentang endotel vaskular pada sel neoplastik menyebutkan bahwa proporsi jumlah sel neoplastik pada fase S kurang lebih 10 kali lebih banyak daripada jumlah sel endotel dari pembuluh darah normal. Vaskularisasi tumor dibentuk oleh endotel pada membran basal yang strukturnya berhubungan dengan dinding pembuluh darah. Jaringan pembuluh darah tumor sangat kurang, yang memungkinkan aliran darah berubah arah atau terdapat periode stasis sehingga terjadi aliran pembuluh darah yang tidak teratur. Pada tumor yang lebih besar terdapat daerah hipoksia dengan pH rendah yang menunjukkan akumulasi metabolik asam pada glikolisis anaerob. Pada kelompok sel yang mendapat vaskularisasi dari pembuluh darah bagian proksimal akan meningkatkan asupan darah yang dilanjutkan dengan sel tumor akan berproliferasi. Sedangkan pada sel yang berada pada daerah hipoksia akan berakhir dengan kematian.^{4,5}

Sel tumor selalu memproduksi *Tumor Angiogenic Factor* (TAF) yang menyebabkan pertumbuhan endotel. Tumor nekrosis yang hipoksia merupakan tanda berlanjutnya proliferasi sel tumor secara cepat. Adanya nekrosis menunjukkan prog-

Tabel 1. Perbedaan apoptosis dan nekrosis.⁵

No	Apoptosis	Nekrosis
1. Histologi	Sel diisolasi pada jaringan sehat	Sel mati dengan disintegrasi struktur sel
2. Sitologi	Nukleus mengalami piknotik, sitoplasma mengalami kondensasi dengan <i>fragments round cell</i>	Udem seluler, intak tetapi dengan pewarnaan terlihat nukleus kurang jelas
3. Test eksklusi	Bahan pewarnaan tidak menembus membran sel	Bahan pewarnaan menembus membran sel yang permeabel terhadap bahan pewarnaan
4. Ultrastruktur sitoplasma	Intak, organella kompak. Ergastoplasmik dilatasi, membran sitoplasma intak	Secara bermakna meningkat, mitokondria membesar dan matriknya mengalami densifikasi. Kontur organella dilatasi. Membran interna dan plasma ruptur.
5. Nukleus	Kapsul dan kromatin mengalami kondensasi	Pola kromatin primer dipertahankan dengan distribusi normal
6. Efek jaringan	Fagositosis non inflamasi diinduksi oleh <i>adjacent cells</i> . Involusi cepat tanpa kolapsnya jaringan secara umum	Terjadi inflamasi akut dan scarifikasi.
7. <i>Sircumstance</i>	Merupakan program kematian, atropi atau kematian sel yang diperantarai oleh reaksi imun	Tidak melalui mekanisme fisiologi yang lengkap, hipoksia atau toksin dosis tinggi



Gambar 4. Sel *senescence* dengan pewarnaan X-gal terlihat berwarna biru⁸

nosis yang kurang baik. Sel endotel yang mati melalui jalur apoptosis dapat diinduksi oleh fluktuasi faktor angiogenik, *tumor necrosis factor*, makrofag tumor dan produksi limfosit.^{4,5}

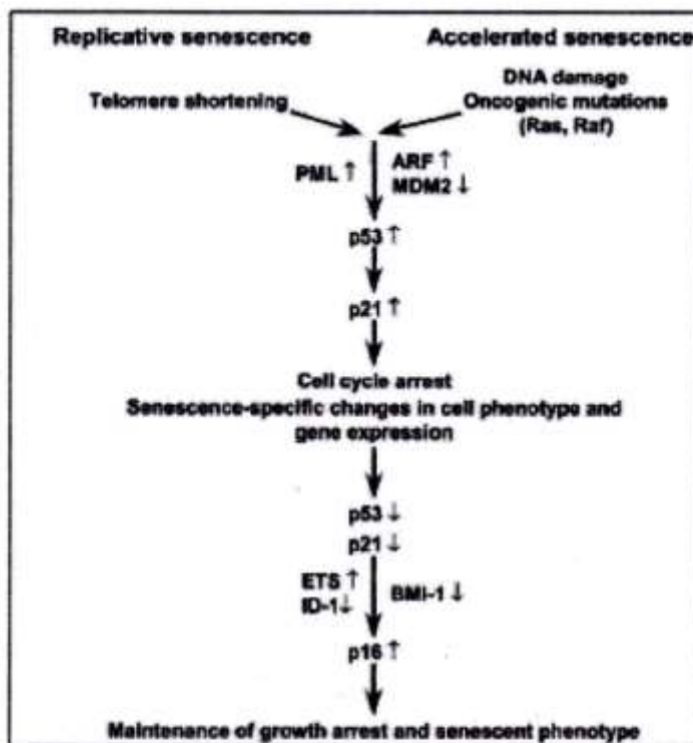
3.2 Senescence

Senescence berasal dari bahasa Latin, *senex* yang berarti usia tua. *Senescence* pada tingkat sel merupakan program fisiologi pertumbuhan sel yang berhenti atau istirahat diawali oleh adanya pemendekan telomere atau akibat stres. Pertumbuhan sel yang berhenti atau istirahat tersebut dapat permanen menurut beberapa peneliti obat anti kanker. *Senescence* dapat digolongkan menjadi dua kelompok yaitu *Senescence* akselerasi atau *stress induced premature senescence* (SIPS) dan *senescence* replikatif. Keduanya diduga dapat sebagai program antikarsinogenik yang baik. *Senescence* akselerasi atau SIPS terjadi karena kerusakan DNA, kerusakan struktur kromatin, stres oksidatif dan peningkatan aktifitas onkogen. *Senescence* replikatif berkaitan dengan mekanisme intrinsik seperti hilangnya sebagian *telomere* pada setiap divisi sel.^{6,7}

Sel *senescence* menunjukkan morfologi yang berbeda pada media kultur dibandingkan dengan sel nor-

mal. Menurut definisi, *senescence* mempunyai sinonim dengan *terminal growth arrest*. Morfologi sel *senescence* menunjukkan *flattened enlarged cells with increased granularity* dan membentuk *senescence associated heterochromatin foci* (SAHF). SA- β -galaktosidase yang terdeteksi oleh pewarnaan X-gal merupakan biomarker penting untuk menunjukkan adanya sel *senescence* yang mengalami peningkatan massa lisosom. Marker lain untuk mendeteksi sel *senescence* adalah clusterin/apolipoprotein J yang mendeteksi sekresi glikoprotein. Sel *senescence* tidak dapat membelah diri oleh rangsangan mitogenik dan secara metabolik serta sintetik masih aktif pada kondisi *in vitro* selama beberapa tahun. Implikasi genotip pada karsinogenesis dapat diakselerasi oleh *telomere attrition* dan mutasi ras serta dihambat oleh *alternative lengthening of telomeres* (ALT) atau p53.^{6,7,11,12}

Pada gambar 4 tampak bahwa warna biru pada sel *senescence* disebabkan oleh *Senescence Associated- β -galactosidase* yang terdeteksi oleh pewarnaan X-gal yang menunjukkan peningkatan massa lisosom. Sedangkan pada sel yang tidak mengalami *senescence*, warna sel yang muncul sama dengan warna sel yang hidup yaitu warna merah.



Gambar 5. Mekanisme *senescence* pada fibroblast normal⁹

Pada gambar 5 menunjukkan bahwa pada *senescence* replikatif terjadi pemendekan *telomere* dan pada *senescence* akselerasi terjadi kerusakan DNA. Baik *senescence* replikatif maupun *senescence* akselerasi menyebabkan peningkatan ekspresi p53 dan p21. Hal tersebut menandakan siklus sel berhenti dan terjadi perubahan spesifik sel *senescence* pada fenotip sel. Sedangkan menurunnya ekspresi p53 dan p21 serta meningkatnya ekspresi p16 menunjukkan adanya pertumbuhan sel yang berhenti dan fenotip *senescence*.

4 Peran cisplatin pada kejadian *senescence* sel kanker

Cisplatin merupakan salah satu dari obat yang menyebabkan kerusakan DNA digunakan pada penatalaksanaan kanker serta menginduksi apoptosis pada beberapa jenis kanker baik melalui jalur *p53 dependent* maupun jalur *p53 independent*. Pada jaringan kanker yang telah diberi cisplatin menunjukkan adanya sel yang mengalami *senescence* yaitu sel dengan pertumbuhan berhenti atau istirahat ditandai dengan berhentinya proses proliferasi, ukuran sel membesar dan *flattened* serta tampak nukleusnya multipel dan membentuk sel yang bervakuol. Adanya ekspresi SA- β -galaktosidase sebagai biomarker yang menunjukkan sel mengalami *senescence*. Gangguan pada sel *senescence* menyebabkan sel dapat mengalami apoptosis. Hal tersebut membuktikan bahwa tidak aktifnya jalur *senescence* berperan penting pada kejadian tumorigenesis. Sel *senescence* dapat mengalami pertumbuhan yang berhenti atau istirahat secara permanen. Hal tersebut terjadi saat diberikan dosis non toksik sehingga sel tersebut masih dapat berubah secara reversibel. Apabila cisplatin diberikan dosis toksik maka sel *senescence* memberikan respon irreversibel dan berakhir dengan kematian sel.^{6,7,10,11,12}

Kondisi *senescence* dapat terjadi pada kanker kepala dan leher, kanker paru, retinoblastoma, kanker payudara, limfoma, melanoma maligna, kanker hepatoseluler dan osteosarkoma sedangkan sel-sel *senescence* ditemukan pada lesi premaligna di paru, lien, payudara dan pankreas.^{13,14}

Ekspresi p16 meningkat pada *senescence* premature yang diinduksi oleh beberapa stres. P16 adalah protein supresor tumor yang menghambat *cyclin dependent kinases* (CDK) 4 dan 6 yang mengatur *check point* G₁. Perlu diketahui bahwa koordinasi p16 diatur oleh Arf yang dikode oleh lokus *INK4a/Arf*. Protein kompleks *polycomb* menekan lokus *INK4a/Arf*. Sehingga menurunnya ekspresi protein kompleks *polycomb* mengakibatkan peningkatan p16 dan Arf pada sel *senescence*. Ekspresi p16 dan Arf juga diatur secara independen. Menu-

runnya ekspresi Id1 pada sel *senescence* menunjukkan secara spesifik supresi terhadap ekspresi p16 dengan terbentuknya heterodimer serta faktor transkripsi Ets1/2 atau E47 dan menghambat kemampuan mereka untuk mengaktifasi p16. Menurunnya regulasi Id1 pada manusia menunjukkan adanya induksi terhadap ekspresi p16 dan sel mengalami *senescence*. Hal tersebut terjadi pada fibroblast manusia, sel epitel payudara, keratinosit dan sel endotel.^{13,14}

Sel tumor yang di kultur juga mengalami pembelahan. Kemampuan sel untuk lepas dari kondisi *senescence* merupakan sarana sel untuk berubah bentuk dan merupakan ciri dari sel kanker. Sebagian besar sel kanker manusia mengalami proliferasi tak terbatas melalui reaktivasi telomerase oleh proses yang disebut *alternative lengthening of telomeres* (ALT). Pada sel kanker manusia terdapat hubungan antara *telomere checkpoint* dan *tumor suppression*. Hal tersebut dibuktikan dengan adanya hambatan aktifitas telomerase pada sel kanker untuk tumbuh yang disebabkan pemendekan *telomere* dan kematian sel. Ekspresi ektopik telomerase pada sel manusia normal dapat menyebabkan kondisi immortalization dan kemampuan sel-sel tersebut untuk berubah bentuk menjadi sel neoplastik.^{13,14}

Senescence diinduksi oleh aktivasi onkogen atau inaktivasi *tumor suppressor gene* yang menyebabkan progresifitas tumor menjadi *malignancy*. Hal tersebut berhubungan dengan hambatan terhadap regulasi *senescence*. Reaktivasi respon *senescence* digunakan sebagai terapi kanker. Adanya jalur p53 pada regulasi *senescence* dan p53 mutan pada sel kanker menyebabkan p53 sebagai target penting dalam reaktivasi *senescence* pada sel kanker. Pada karsinoma hepatoseluler terjadi reaktivasi p53 yang menunjukkan adanya aktivasi *senescence* secara cepat dan infiltrasi sel imun untuk mengeluarkan sel tumor. Restorasi p53 pada model mencit yang mengalami defisiensi p53 serta menderita limfoma dan osteosarkoma menyebabkan regresi tumor. Apoptosis secara selektif diinduksi oleh p53 pada limfoma serta *senescence* diinduksi oleh p53 pada osteosarkoma yang menyebabkan tumor regresi.^{13,14}

Restorasi gen supresor tumor dan inaktivasi onkogen merupakan salah satu cara untuk menginduksi *senescence* pada sel kanker. Supresi terhadap onkogen *c-Myc* dapat menginduksi *senescence* serta menyebabkan regresi tumor terutama pada karsinoma hepatoseluler. *Senescence* yang diinduksi oleh inhibisi Myc tergantung pada regulator *senescence* seperti p53, p16 atau pRb. Inaktivasi dari regulator *senescence* menyebabkan gangguan induksi *senescence* dan regresi tumor. Inhibisi Myc

digunakan sebagai terapi pada model mencit yang menderita karsinoma paru yang diinisiasi oleh onkogenik Ras. Inhibisi Myc menyebabkan regresi tumor secara cepat yang berhubungan dengan apoptosis dan induksi *senescence*. Hal tersebut menunjukkan bahwa respon *senescence* tidak hanya berfungsi pada sel kanker tetapi juga dapat menyebabkan reaktivasi yang mengakibatkan terjadinya regresi tumor.^{13,14}

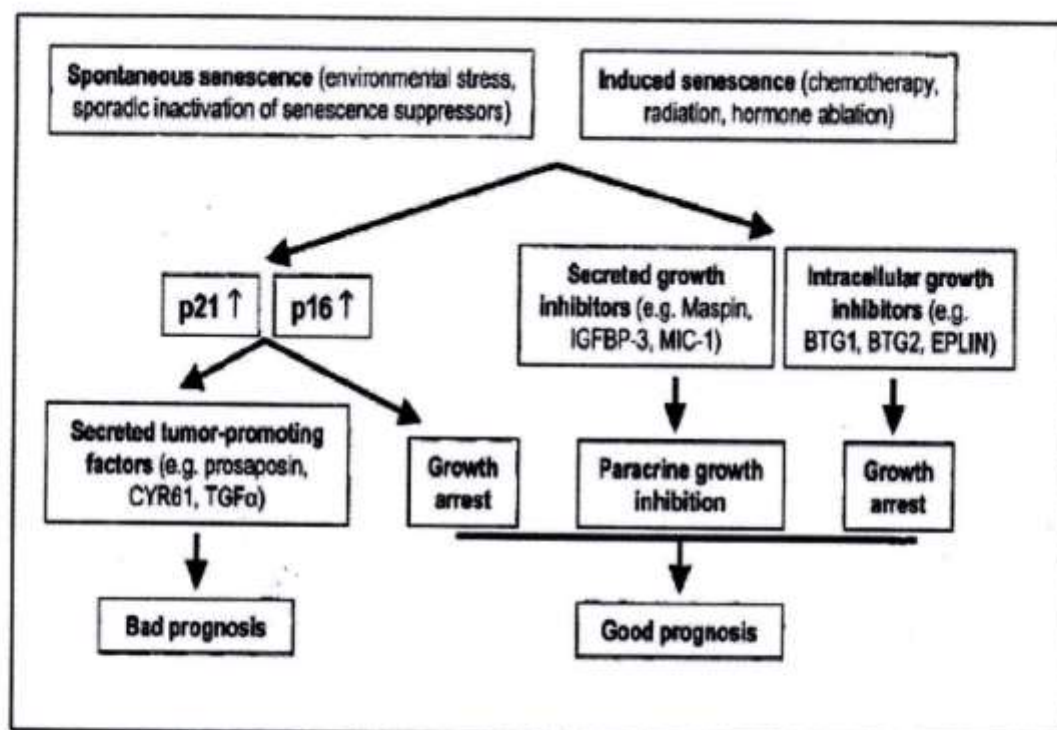
Cisplatin melalui jalur p53 independen mempunyai jalur yang sama dengan jalur *senescence* replikatif. Pada fibroblast normal, penggunaan cisplatin menyebabkan pertumbuhan sel berhenti atau istirahat dalam fase G₁ dari siklus sel serta peningkatan ekspresi p53. Peningkatan ekspresi p53 dideteksi dengan pewarnaan *immunofluorescent* pada inti sel *senescence* yang berkaitan dengan *drug-induced premature senescence* SIPS. Setelah terpapar dengan cisplatin, beberapa sel kanker mengalami peningkatan ekspresi p16, p53, fase istirahat pada G₁ serta apoptosis. Hal tersebut menunjukkan bahwa cisplatin menginduksi SIPS.^{4,10,11}

Cisplatin menginduksi *senescence* pada fase G₁, fase S dan fase G₂-M. Pada sel karsinoma nasofaring mempunyai konsentrasi tinggi terhadap aktifitas telomerase dibandingkan dengan jaringan normal. Cisplatin menyebabkan pemendekan *telomere* dan menghambat aktifitas telomerase yang pada akhirnya menyebabkan kematian sel.^{1,2,11,12}

Pada gambar 6 menunjukkan bahwa baik *senescence* spontan yang dipengaruhi oleh stres lingkungan maupun *senescence* yang diinduksi oleh kemoterapi, radiasi dan ablasi hormon menyebabkan peningkatan ekspresi p21 dan p16. Keduanya dapat menyebabkan pertumbuhan sel berhenti dan keluarnya faktor-faktor yang membuat sekresi tumor seperti TGF α , prosaposin dan CYR61. Hal tersebut menandakan prognosis tumor jelek. *Senescence* yang menyebabkan sekresi faktor yang menghambat pertumbuhan akan menghambat pertumbuhan parakrin. *Senescence* yang menyebabkan sekresi faktor yang menghambat pertumbuhan intraseluler mengakibatkan pertumbuhan sel berhenti. Pertumbuhan sel yang berhenti dan adanya faktor yang menghambat pertumbuhan parakrin menandakan prognosis tumor baik.

RINGKASAN

Cisplatin merupakan salah satu obat kemoterapi jenis logam golongan platinum II yang digunakan secara luas dalam pengobatan kanker. Cisplatin dapat menyebabkan kerusakan DNA melalui jalur apoptosis atau jalur *reactive oxygen species* (ROS). Jalur apoptosis tersebut dapat menyebabkan hambatan terhadap sintesis DNA maupun *repair* DNA dan berkaitan dengan kondisi *senescence*. Jalur ROS dapat menyebabkan hambatan terhadap *repair* DNA



Gambar 6. Mekanisme *senescence* pada tumor⁹

Senescence merupakan kondisi sel dengan pertumbuhan berhenti atau istirahat ditandai dengan berhentinya proses proliferasi, ukuran sel membesar dan *flattened*, tampak nukleusnya multipel, membentuk sel yang bervakuol dan ekspresi SA- β -galaktosidase sebagai biomarker yang menunjukkan sel mengalami *senescence*. *Senescence* dapat digolongkan menjadi dua kelompok yaitu *Senescence* akselerasi atau *stress induced premature senescence* (SIPS) dan *senescence* replikatif.

Cisplatin menginduksi *senescence* terjadi pada fase G₁, fase S dan fase G₂-M dan menyebabkan pemendekan *telomere* serta menghambat aktifitas telomerase yang pada akhirnya menyebabkan kematian sel. Apabila *repair* DNA berjalan dengan baik maka sel kanker yang mengalami *senescence* tersebut dapat normal kembali.

DAFTAR PUSTAKA

1. Florea AM, Busselberg D. Cisplatin as an anti-tumor drug: cellular mechanism of activity, drug resistance and induced side effects. *Cancers Journal*. 2011; 3: 1351-71
2. Yip TH, Chopra R, Chakrabarti R, Veena MS, Ramamurthy B, Srivatsan ES. Cisplatin induced growth arrest of head and neck cancer cells correlates with increased expression of p16 and p53. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006; 132: 317-26
3. Wang X, Wong CH, Pan J. Evidence of cisplatin induced senescent like growth arrest in nasopharyngeal carcinoma cells. *Cancer Res* 1988; 58: 5019-22
4. Soti C, Sreedhart AS, Csermely P. Apoptosis, necrosis and cellular senescence: chaperone occupancy as a potential switch. *Hungary: Aging Cell*. 2003; 2: 39-45
5. Singh R, George J, Shukla Y. Role of senescence and mitotic catastrophe in cancer therapy. *Cell Division* 2010; 5:4-6
6. Ramirez RD. Overview of senescence. In: Gewirtz DA, Holt SE, Grant S. *Apoptosis, senescence and cancer*. New Jersey: Humana Press, 2007; 145-53
7. Singh R, George J, Shukla Y. Role of senescence and mitotic catastrophe in cancer therapy. *Cell Division* 2010; 5:4-6
8. Chao SL, Chao CK. Reduced inhibition of dna synthesis and g₂ arrest during the cell cycle of resistant hela cells in response to cis-diamminedichloroplatinum. *J Biomed Sci* 1994; 1:131-8
9. Garland S. An overview of the cell cycle. In: Albert B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Robert K, Walter P. *Molecular biology of the cell*. Fourth edition. New York: Saunders, 2008; 2:1020-45.
10. Baba AI. Apoptosis and necrosis. *Romania: Pathology Departement*, 2009; 42(2): 347-59
11. Campisi J. The double edge sword of senescence. *Breast Cancer Research* 2005; 2:4-8
12. Roninson IB. Tumor cell senescence in cancer treatment. *Cancer Res* 2003; 63: 2705-15
13. Kong Y, Cui H, Ramkumar C, Zhang H. Regulation of Senescence in Cancer and Aging. *Journal of Aging Research*. 2011;1-15
14. Marini JJ, Vergel M, Carnero A. Targetting cancer by inducing senescence. *The Open Enzyme Inhibition Journal*. 2010;3:46-52