

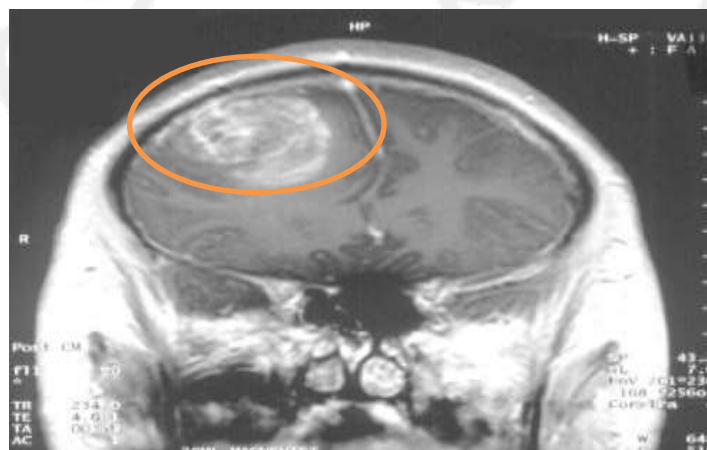
BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Kanker Otak *Glioblastoma*

Kanker merupakan suatu penyakit yang terjadi akibat pembelahan sel secara abnormal dan tidak terkontrol serta dapat menyebar ke jaringan tubuh lainnya (*World Health Organization*, 2021). Salah satu kanker yang paling berbahaya adalah kanker otak. Kanker jenis ini dapat terjadi karena adanya sel abnormal yang tumbuh di otak. Sel ini bersifat ganas dan dapat menyebar dengan cepat ke bagian tubuh disekitarnya. Kanker otak dibagi menjadi dua jenis, yaitu kanker otak primer dan kanker otak sekunder. Kanker otak primer merupakan kanker yang berasal dari sel otak sendiri. Sedangkan sel kanker sekunder merupakan kanker yang berasal dari penyebaran sel bagian tubuh lain (*metastasis*).

Glioblastoma merupakan jenis kanker otak yang terjadi akibat sel-sel ganas yang tumbuh di susunan saraf pusat. *Glioblastoma* merupakan kelompok glioma grade IV yang menurut klasifikasi WHO merupakan salah satu kanker otak yang berbahaya berdasarkan peningkatan agresivitas (Ntoy & Sardjono, 2017). Gambar 2.1 menunjukkan letak kanker *Glioblastoma* menggunakan citra MRI.



Gambar 2.1. Hasil MRI kanker *Glioblastoma* (Ko *et al.*, 2016).

Sebagaimana ditunjukkan pada Gambar 2.1, lokasi *Glioblastoma* umumnya terletak di daerah *supratentorial* seperti *lobus frontal*, *temporal*, *parietal* dan *oksipital* (Ko *et al.*, 2016). Kesulitan pengobatan pada kanker *Glioblastoma* dikarenakan letak sel kanker yang jauh di dalam parenkim otak (Alkins *et al.*, 2013). Disamping itu, sifat kanker yang proaktif dan resisten saat diberi pengobatan (Freitas *et al.*, 2013).

Kasus kanker dapat diobati dengan berbagai metode seperti radioterapi, kemoterapi, dan pembedahan. Pada kasus kanker *Glioblastoma*, pembedahan tidak dapat dilakukan karena letak kanker berada pada daerah rawan yaitu di bagian otak. Oleh karena itu, pengobatan menggunakan terapi radiasi menjadi satu satunya pilihan.

2.2. Terapi Radiasi

Radiasi merupakan perpindahan energi dalam bentuk gelombang atau partikel yang dipancarkan dari sumber radiasi atau zat radioaktif ke medium lain. Proses perpindahan energi terjadi pada partikel atau gelombang cahaya (radiasi elektromagnetik) yang berasal dari atom, seperti sinar-X dan sinar- γ . Radiasi pengion yang berasal dari partikel digunakan dalam proses radioterapi karena partikel memiliki muatan listrik sehingga dapat membentuk ion dan dapat menyimpan energi melalui sel-sel jaringan yang dilewati. Energi yang telah terdeposisi dapat digunakan untuk mematikan sel kanker dengan mengubah struktur genetiknya (Fitriatuzzakiyyah *et al.*, 2017).

Mekanisme suatu radiasi mematikan sel kanker dilakukan melalui proses kemoterapi radiasi. Pada proses ini, molekul DNA dirusak pada jaringan target. Mekanisme perusakan DNA akibat radiasi pengion dibagi menjadi dua jenis, yaitu ionisasi langsung dan ionisasi tidak langsung. Pada ionisasi langsung, dilakukan perusakan struktur atom dari jaringan yang dilewati partikel. Perusakan struktur atom dilakukan oleh radiasi partikel menggunakan energi kinetik. Sedangkan ionisasi tidak langsung terjadi karena terbentuknya elektron sekunder atau radikal bebas akibat radiasi elektromagnetik. Interaksi antara radikal bebas dengan DNA mengakibatkan terjadinya kerusakan DNA. Kerusakan tersebut berupa *Single*

Strand Breaks (SSB) dan *Double Strand Breaks* (DSB). Kerusakan SSB masih dapat diperbaiki oleh sel, sedangkan kerusakan DSB tidak dapat diperbaiki dan dapat mengakibatkan kematian sel (Fitriatuzzakiyyah *et al.*, 2017).

2.3. Dosis Radiasi

Dosis radiasi adalah jumlah energi radiasi yang diserap atau diterima oleh materi yang dilaluinya. Dosis radiasi terdiri dari besaran paparan, dosis efektif, dosis serap, dan dosis ekuivalen. Dosis radiasi dapat diukur melalui suatu metode yang dinamakan dosimetri radiasi. Dosimetri radiasi merupakan suatu metode yang digunakan untuk menentukan jumlah energi radiasi yang tersimpan pada suatu material melalui proses ionisasi langsung maupun tidak langsung. Dosimetri radiasi bergantung pada energi yang digunakan dan elemen penyusun material (Ardana & Sardjono, 2017). Perhitungan dosimetri radiasi memperhatikan perlindungan serta keselamatan secara keseluruhan dalam penggunaan radiasi pengion yang digunakan untuk terapi (Adlien & Adlyte, 2017).

Paparan radiasi merupakan kemampuan mengionisasi udara yang dilewati radiasi sinar-X dan sinar- γ pada volume tertentu. Dikarenakan material yang dilewati tidak hanya udara, maka di definisikan besaran dosis serap. Dosis serap (D) merupakan jumlah energi rata – rata (dE) yang diserap oleh suatu materi dalam satuan massa (dm), ditulis dengan persamaan 2.1 (ICRP No.103, 2007):

$$D = \frac{dE}{dm} \quad (2.1)$$

Satuan dosis serap (D) yaitu joule/kg atau Gy. Untuk keperluan proteksi radiasi, faktor konversi dari satuan paparan ke dosis yaitu 1.

Dosis serap yang diturunkan terhadap satuan waktu disebut dengan laju dosis (\dot{D}) yang ditulis dalam persamaan 2.2:

$$\dot{D} = \frac{dD}{dt} \quad (2.2)$$

Proton merupakan suatu partikel yang memancarkan radiasi. Dampak radiasi saat mengenai tubuh mengakibatkan efek yang berbeda-beda meskipun dosis yang diberikan sama. Perbedaan tersebut dikarenakan adanya efek biologis yang bergantung pada jenis dan kualitas radiasi sehingga diperlukan besaran lain

yaitu dosis ekuivalen (H) yang dinyatakan dalam satuan Sievert (Sv). Faktor bobot radiasi (Wr) merupakan nilai yang digunakan untuk membedakan pengaruh berbagai jenis partikel radiasi yang mengenai suatu organ tubuh pada manusia sehingga terdapat hubungan

$$H = D \times Wr \quad (2.3)$$

Jaringan tubuh manusia memiliki tingkat sensitivitas terhadap radiasi. Diperlukan suatu besaran yaitu dosis efektif (E), yang merupakan kombinasi dosis serap pada berbagai jaringan yang berbeda sehingga berkorelasi secara langsung dengan efek stokastik total. Besaran dosis efektif dinyatakan dalam satuan yang sama dengan dosis ekuivalen yaitu Sievert (Sv), dan dosis efektif E dinyatakan pada persamaan (2.4).

$$E = H \times Wt = D \times Wr \times Wt \quad (2.4)$$

Satuan dosis serap pada simulasi terapi proton dapat dinyatakan dalam MeV/g yang menyatakan dosis serap dari satu proton. Laju dosis didefinisikan sebagai nilai energi rata-rata yang terserap oleh 1 kg materi dalam satuan waktu, yang memiliki satuan dalam SI yaitu Gy/h (MCNP 6).

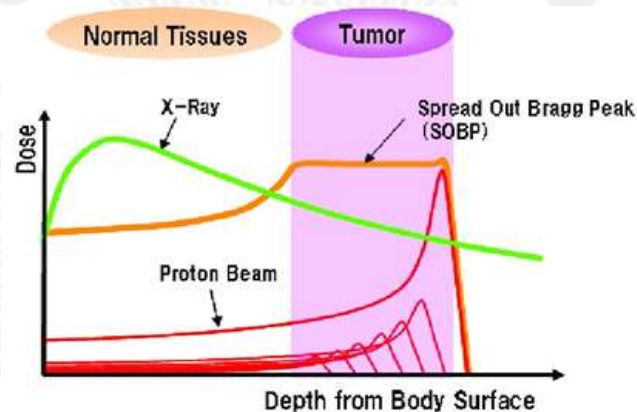
2.4. Terapi Proton

Radioterapi merupakan salah satu modalitas utama dalam terapi berbagai kasus kanker dan leher (Adam *et al.*, 2014). Penggunaan terapi kanker dengan radiasi proton belum banyak digunakan dan masih terbatas (Sitio, 2019). Terapi berkas proton (*Proton Beam Therapy*) merupakan salah satu jenis terapi radiasi dengan memanfaatkan keunggulan proton, dimana terapi dapat memberi dosis radiasi yang tepat pada jaringan kanker tetapi mengurangi dosis radiasi yang diaplikasikan pada jaringan normal. Terapi berkas proton tidak memberi efek pada jaringan normal di sekitar sel kanker (Rao *et al.*, 2021).

Mekanisme terapi proton diawali dengan partikel proton yang bergerak menuju sel kanker melalui lintasan yang lurus. Selama perjalanan, proton memberi energinya kepada materi yang dilewatinya. Pemberian energi ini sesuai dengan mekanisme *Linear Energy Transfer* (LET) yaitu laju kehilangan energi linier rata

rata per satuan panjang pada suatu medium. Karakteristik berkurangnya energi proton disebut sebagai puncak Bragg (Amini et al., 2017).

Berkas partikel bermuatan yang bergerak menuju sel kanker memberikan energinya ke materi yang dilewatinya. Dari hal tersebut, partikel bermuatan yang menyimpan banyak energi akan terus meningkat menuju puncak tertinggi di jangkauan mereka. Saat itulah sisa energi partikel tersebut akan hilang. Energi hasil percepatan partikel bermuatan tersebut yang akan menentukan kedalaman penetrasi partikel di dalam tubuh. Pada proses tersebut akan dihasilkan kenaikan kurva yang tajam pada dosis serap. Proses kenaikan tajam dikenal dengan puncak Bragg (*Bragg Peak*) (Mohamad et al., 2018).



Gambar 2.2. Grafik *spread out Bragg peak* pada terapi proton (Keat et al., 2020).

Pada Gambar 2.2, dapat dilihat perbedaan dosis antara proton dan foton. Ketika foton dan proton diberikan energi yang sama, akan terjadi perbedaan laju dosis. Pada sinar foton yang digunakan pada X-Ray, dosis akan naik kemudian akan semakin turun seiring dengan bertambahnya kedalaman sel kanker. Hal tersebut mengakibatkan dosis optimal akan diterima oleh sel sehat sebelum dosis sampai ke sel kanker. Dosis juga akan terus berjalan melewati sel kanker menuju sel sehat sekitarnya. Akibatnya, dosis yang optimal tidak diterima oleh sel kanker dan dosis penyinaran akan mengenai ke sel sehat lainnya.

Berbeda dengan foton, berkas proton yang digunakan dalam terapi proton, dosis akan naik mengikuti fungsi kedalaman dan dosis optimal diberikan tepat pada sel kanker dan dihasilkan suatu puncak Bragg. Dosis akan mengalami penurunan

yang cepat mendekati nol setelah melewati puncak Bragg. Laju kehilangan energi pada proton berupa proses ionisasi dan eksitasi.

Menurut teorema de Broglie partikel yang bergerak berperilaku seperti gelombang. Hubungan antara momentum partikel (p) dengan panjang gelombang (λ) sebagaimana ditunjukkan pada persamaan (2.5).

$$p = \frac{hc}{\lambda} \quad (2.5)$$

$$m \cdot v = \frac{hc}{\lambda}$$

$$EK = \frac{1}{2} m \cdot v^2$$

$$EK = \frac{1}{2} \frac{hc}{\lambda} v \quad (2.6)$$

Pada persamaan (2.6), hubungan antara energi kinetik (EK) dengan panjang gelombang (λ) adalah berbanding terbalik. Semakin kecil energi kinetik maka akan semakin besar panjang gelombangnya.

Kebolehjadian interaksi partikel dengan materi berbanding lurus dengan panjang gelombang. Hal ini juga berlaku untuk interaksi proton dengan materi. Saat energi dalam proton mulai hilang, gerak proton akan mulai melambat dan mengakibatkan laju kehilangan energi per satuan panjang jalur lintasannya akan meningkat. Saat kecepatan proton mendekati angka nol pada akhir lintasan, maka laju kehilangan energi akan maksimum pada titik Bragg (Ronsivalle *et al.*, 2021).

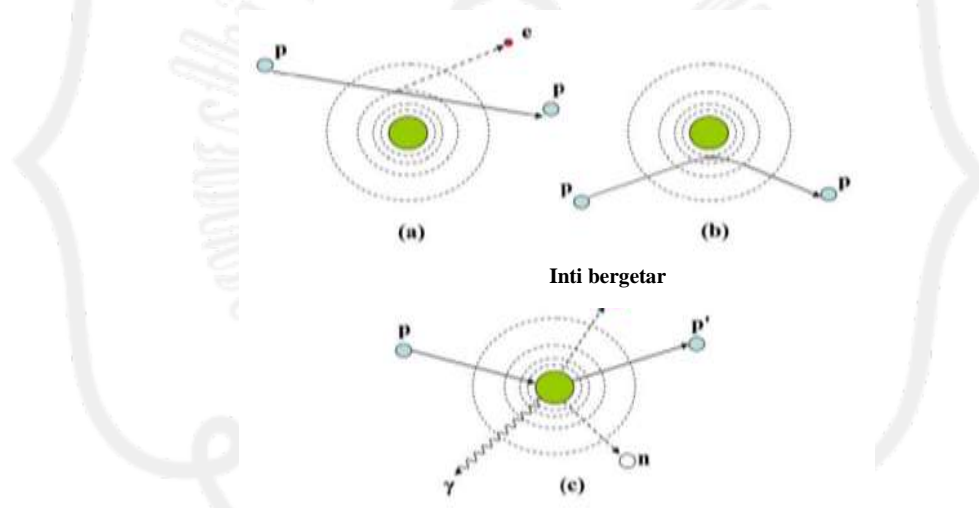
Setelah terbentuk puncak Bragg, energi proton akan habis sehingga sel sehat setelah sel kanker tidak menerima dosis. Sel sehat yang dilalui proton sebelum mencapai sel target menerima dosis yang minimum. Hal ini akan mengakibatkan dosis proton tidak akan menyebar ke sel sehat disekitarnya hal ini sesuai dengan prinsip dari ALARA (Lesueur *et al.*, 2019).

2.5. Interaksi Proton dengan Materi

Proton adalah partikel bermuatan positif yang letaknya berada di dalam inti atom. Proton didorong terpisah oleh gaya elektromagnetik tetapi ditarik bersama oleh gaya kuat, yang lebih kuat pada jarak pendek (jarak ini sekitar satu fm atau 10^{-15} m). Proton memiliki ukuran sangat kecil, yaitu sekitar 10^{-15} m atau 10.000

kali lebih kecil dari atom (Afework *et al.*, 2021). Proton merupakan suatu partikel subatomik yang memiliki simbol p atau p⁺. Muatan listrik dari proton yaitu positif atau +1e. Proton berenergi tinggi yang digunakan untuk radioterapi dihasilkan oleh siklotron yaitu sebuah akselerator yang berfungsi sebagai pemercepat jalannya partikel secara melingkar (Nicholas *et al.*, 2020).

Semua partikel, termasuk proton pada akhirnya akan berinteraksi dengan materi di sekitarnya. Hal ini bergantung pada jenis partikel dan energinya. Pada saat proton berenergi tinggi berinteraksi dengan suatu material, maka akan terjadi tiga interaksi utama, yaitu interaksi *Coulomb* tidak elastis (*Coulomb inelastic*) dengan elektron atom melalui proses eksitasi dan ionisasi, interaksi hamburan *Coulomb* elastis dengan inti atom, dan interaksi inti atom non elastis (Newhauser & Zhang, 2015).



Gambar 2.3. Ilustrasi skema mekanisme interaksi proton: (a) Interaksi *Coulomb* elastis, (b) Interaksi *Coulomb* elastik tolak-menolak, (c) Interaksi nuklir non-elastis (p: proton, e: elektron, n: neutron, γ : sinar gamma)

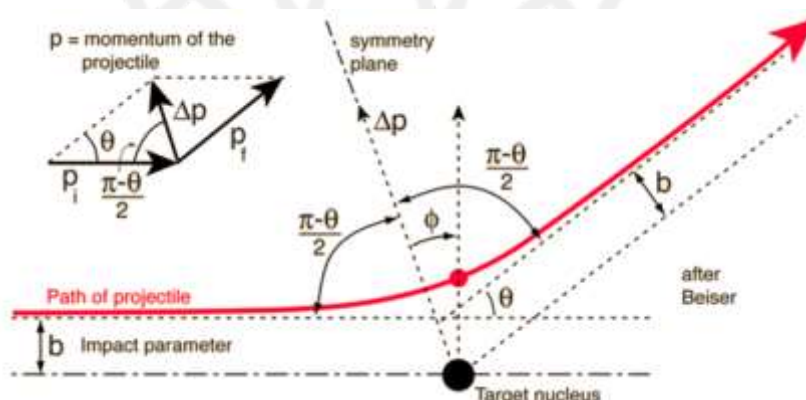
Dapat dilihat pada Gambar 2.3, proton terus-menerus kehilangan energi kinetik melalui interaksi hamburan *Coulomb inelastic* dengan elektron (Gambar 2.3 (a)) dimana pada interaksi ini menghasilkan proton. Proton yang ditembakkan bergerak mendekati inti atom, karena sama-sama bermuatan positif, maka proton dibelokkan karena adanya gaya *Coulomb*. Semua interaksi partikel bermuatan

listrik yang dipercepat/ diperlambat akan menghasilkan sinar-X. Demikian pula peristiwa interaksi coulomb elastis juga menghasilkan sinar-X bremsstrahlung karena proton mengalami pengereman Ketika mendekati inti. Hanya kemungkinan jumlah/ intensitasnya kecil karena tidak terjadi transfer energi, maka berlaku hukum kekekalan energi dan momentum.

Sebuah proton dengan energi yang lebih tinggi dapat mencapai jarak di dekat inti atom dan mengalami interaksi *Coulomb* elastik tolak-menolak dengan proton di dalam inti atom (Gambar 2.3 (b)). Massa inti atom yang besar dan muatan yang sama antara proton dan inti atom dapat membelokkan proton dari lintasan garis lurus aslinya. Peristiwa ini mengakibatkan berkurangnya energi proton. Prinsip ini sesuai dengan hukum kekekalan energi.

Proton dengan energi yang lebih tinggi lagi dapat mengakibatkan reaksi nuklir non-elastis (Gambar 2.3 (c)), interaksi antara proton dan inti atom mengakibatkan inti atom bergetar dan dimungkinkan inti atom memancarkan partikel-partikel radioaktif foton γ , proton sekunder, maupun neutron dari inti atom (Newhauser & Zhang, 2015). Syarat neutron bisa terlepas yaitu energi proton yang ditembakkan harus melebihi energi ikat neutron di dalam inti. Foton dapat muncul Ketika energi proton terdeposisi dan digunakan oleh nukleon. Nukleon pada inti akan tereksitasi dan kemudian mengalami deeksitasi untuk mengisi kekosongan yang mana dalam peristiwa ini memancarkan sinar- γ (Suharyana, 2020).

Sudut hambur dari proton besarnya dapat dilihat pada gambar 2.4 dan melalui persamaan (2.7) (Sergey *et al.*, 2020).



Gambar 2.4. Deskripsi Teoritis Rutherford (Sergey *et al.*, 2020).

Arah pertama kali partikel datang secara konvensional sepanjang sumbu z . Nilai b merupakan parameter dampak (*impact parameter*), jarak tegak lurus sumbu z dari lintasan awal ke pusat hamburan dan θ adalah sudut hamburan, deviasi sudut lintasan akhir dari awal. Parameter dampak atau b adalah jarak terdekat partikel untuk mendekati inti target. Secara teoritis dapat dilihat persamaan (2.7) hamburan Rutherford:

$$\frac{d\sigma}{d\Omega} = \frac{z^2 Z^2 e^4}{64\pi^2 \epsilon_0^2 m_p^2 v^2 \sin^4(\theta/2)} \quad (2.7)$$

Persamaan (2.7) akan diselesaikan menggunakan metode Monte Carlo. Persamaan ini dikenal dengan nama tampang lintang *Rutherford* dengan ciri khas besaran $\sin^4(\theta/2)$. Hamburan *Rutherford* hanya berlaku pada atom tunggal. Oleh karena itu pada persamaan (2.7) tidak dijelaskan energinya karena energi partikel awal hampir sama dengan energi akhir $E_{awal} \approx E_{akhir}$ (Suharyana, 2020).

Laju kehilangan energi ion atau yang bisa disebut daya henti linier, didefinisikan sebagai energi yang hilang (terserap) tiap satuan Panjang lintasan yang dilewati, di mana E adalah kehilangan energi rata-rata dan x adalah jarak. Daya henti linier dapat dirumuskan (Newhauser & Zhang, 2015):

$$\frac{S}{\rho} = - \frac{dE}{\rho dx} \approx - \frac{E^{1-P}}{\rho \alpha P} \quad (2.8)$$

Pada persamaan di atas ρ adalah massa jenis material yang dilewati proton, α adalah konstanta yang nilainya bergantung pada jenis material, E adalah energi dari proton, dan eksponen P adalah konstanta yang memperhitungkan kecepatan proton (Newhauser & Zhang, 2015).

Pada tahun 1915, Bohr mengembangkan aturan *Bragg-Kleeman*. Pengukuran yang dilakukan Bragg didasarkan perhitungan impuls momentum melalui elektron tidak terikat. Bethe (1930) dan Bloch (1933), membuat persamaan yang lebih akurat, yaitu (Newhauser & Zhang, 2015):

$$\frac{S}{\rho} = -\frac{dE}{\rho dx} = 4\pi N A r e^2 m e c^2 \frac{Z}{A} \frac{z^2}{\beta^2} \left[\ln \ln \frac{2m_e c^2 \gamma^2 \beta^2}{I} - \beta^2 - \frac{\delta}{2} - \frac{C}{Z} \right] \quad (2.8)$$

Persamaan (2.8) merupakan besarnya energi yang terdeposisi dengan kata lain merupakan besaran dosis.

2.6. Mekanisme Proton Membunuh Sel Kanker

Kerusakan molekul DNA pada jaringan target merupakan target utama dalam terapi radiasi. Mekanisme kerusakan DNA akibat radiasi pengion secara umum dibagi menjadi dua jenis, yaitu ionisasi langsung dan ionisasi tidak langsung. Ionisasi langsung terjadi karena radiasi partikel akibat energi kinetiknya dapat merusak struktur jaringan biologi yang dilewati. Ionisasi tidak langsung disebabkan oleh pembentukan elektron sekunder/radikal bebas dari radiasi elektromagnetik yang melakukan interaksi dengan DNA sehingga menyebabkan kerusakan berupa SSB (*Single Strand Breaks*) dan DSB (*Double Strand Breaks*). Kerusakan salah satu DNA (SSB) masih bisa diperbaiki oleh sel, sedangkan untuk kerusakan DNA (DSB) tidak bisa diperbaiki dan dapat mengakibatkan kematian sel (Fitriatuzzakiyyah *et al.*, 2017).

Kematian sel yang disebabkan karena terapi radiasi dilakukan melalui beberapa tahap, yaitu (Fitriatuzzakiyyah *et al.*, 2017):

2.6.1. Apoptosis

Apoptosis merupakan proses kematian sel akibat proses kondensasi, penyusutan sel, dan pengelupasan membran sel.

2.6.2. Autofagi

Autofagi diawali dengan sel yang mencerna sitoplasma untuk mendapatkan makromolekul dan energi. Pada proses ini dilakukan penyerapan proten atau organel vesikel autofagi besar (*autophagomes*).

2.6.3. Nekrosis

Nekrosis terjadi karena kematian sel yang tidak terkontrol. Pada kondisi ini terjadi karena lingkungan yang ekstrim, perubahan pH yang signifikan, dan juga ketidakseimbangan ion. *Nekrosis* ditandai dengan kerusakan organel, pelepasan

enzim *lisosomal* yang menyerang sel, penggembungan selular, dan juga deformasi membran.

2.6.4. *Senescence*

Senescence adalah keadaan dimana sel kehilangan kemampuannya secara permanen untuk melakukan pembelahan. Dalam hal ini, sel masih dapat bermetabolisme dan tidak menunjukkan perubahan fungsional.

2.6.5. *Kematian mitosis*

Proses mitosis terjadi karena kerusakan DNA yang tidak diperbaiki setelah proses irradiasi. Pada proses ini, tidak ada kemampuan sel dalam memisahkan materi genetiknya secara benar.

2.7. *Pencil Beam Scanning*

Berkas proton yang digunakan dalam radioterapi dihasilkan oleh siklotron atau sinkrotron. Ada dua modalitas utama, yaitu *passive scatter* dan *pencil beam scanning*. *Pencil Beam Scatter* merupakan metode di mana tempat berkas proton digerakkan oleh pemindaian magnetik sementara intensitas berkas disesuaikan secara bersamaan yang akhirnya menghasilkan distribusi dosis yang diinginkan sesuai dengan perencanaan perawatan bingkai demi bingkai (setiap bingkai sesuai dengan satu pemilihan energi). Tujuannya adalah untuk mengoptimalkan waktu dari 3 variabel yang dimanipulasi (arus berkas, arus magnet pemindaian (X & Y)) di sepanjang jalur berkas yang telah ditentukan sebelumnya, untuk mencapai dosis yang ditentukan dengan cara yang sesuai dan dalam lama waktu terapi yang singkat. Dengan teknologi pemindaian berkas pensil (PBS), defleksi magnetik berkas pensil proton memungkinkan pengiriman puncak (titik) Bragg iso-energi ke lapisan volume target. Dengan mengubah energi, dan dengan demikian puncak Bragg dari lapisan berurutan, dosis dikirimkan dengan menumpuk titik di seluruh target. Dalam setiap lapisan energi proton, posisi dan jarak minimum antar titik dapat disesuaikan, masing-masing mempengaruhi distribusi dosis *pencil beam* proton (Rao *et al.*, 2021).

2.8. Treatment Planning System

Treatment Planning System (TPS) merupakan salah satu langkah penting yang harus dilakukan sebelum pasien menjalankan terapi proton. Penentuan TPS dapat dilakukan salah satunya menggunakan simulasi Monte Carlo menggunakan *software* MCNP6. Pada TPS, berfokus pada penentuan dosis optimal untuk pasien dengan memperhatikan dosis hambur yang mungkin dihasilkan sehingga meminimalisir dosis berlebih yang diterima pasien. Selain penentuan jumlah dosis, hal yang perlu diperhatikan yaitu arah penyinaran efektif, derajat kemiringan yang digunakan dll (Baumann *et al.*, 2019).

Teknik TPS yang dilakukan untuk pengobatan terapi proton yaitu secara *active scanning* dengan *Intensity Modulated Proton Therapy* (IMPT). IMPT digunakan untuk menentukan dosis yang tepat pada sel kanker dan memisahkan sel sehat dari jangkauan radiasi. Dalam menghitung dosis akhir secara komputasi, IMPT dapat dikombinasikan dengan algoritma pencil beam agar perhitungan dosis menjadi lebih cepat dan akurat (Soukup *et al.*, 2005).

2.9. Metode Monte Carlo

Persamaan (2.4) dan (2.6) dapat diselesaikan secara numerik menggunakan metode Monte Carlo. Monte Carlo merupakan sebuah metode statistik merunut perjalanan partikel dari awal sampai hilang. Saat ini telah tersedia beberapa *software* Monte Carlo, salah satunya adalah Monte Carlo N- *Particle* (MCNP). MCNP digunakan sebagai alat hitung numerik yang bersifat analisis. Pada metode ini, digunakan prinsip mengidentifikasi jejak suatu partikel dari awal terbentuk sampai partikel tersebut hilang atau lenyap (Zarifi *et al.*, 2021). Banyak manfaat yang diberikan melalui metode Monte Carlo, salah satunya grafik puncak Bragg dapat isodosis disemua partisi sel kanker.

Prinsip dari MCNP yaitu dengan melakukan simulasi melalui proton radiasi. Selanjutnya, probabilitas interaksi dan distribusi proton terhadap suatu materi yang dilewatinya dapat diidentifikasi nilai kedalaman dan besar energi yang diperlukan untuk suatu proses radiasi (Permatasari, 2018). Pada simulasi MCNP digunakan berbagai persamaan untuk menyelesaikan proses terapi proton. Persamaan yang

diselesaikan yaitu persamaan hamburan *Rutherford* (2.4) dan persamaan berkurangnya energi dari teori *Bethe-Blotch* (2.6).

Dari kedua persamaan tersebut kemudian akan dikaitkan dengan besar energi proton yang dideposisi melalui materi yang dilewatinya. Input dari MCNP meliputi deskripsi material, geometri, serta penentuan letak dan karakterisasi proton, neutron, gamma dan elektron menggunakan tipe perhitungan (*tally*). Ada beberapa tujuh jenis *tally* yang untuk penyelesaian kasus pada metode Monte Carlo. Masing-masing *tally* memiliki fungsinya masing-masing. Jenis *tally* beserta fungsinya dapat dilihat pada Tabel 2.1 di bawah ini:

Tabel 2.1. Jenis *tally* yang ada pada MCNP (Shultis&Faw, 2011)

Tally	Mode Partikel	Deskripsi	Satuan
F1	:N,:P,:E	Arus yang melewati surface	Partikel
F2	:N,:P,:E	Fluks rerata yang melewati surface	Partikel/cm
F4	:N,:P,:E	Fluks rerata yang melewati cell	Partikel/cm
F5	:N,:P	Fluks pada titik	Partikel/cm
F6	:N,:P,:N,:E	Energi desposisi rerata melewati cell	MeV/g
F7	:N	Energi desposisi di dalam cell	MeV/g
F8	:N,:P,:E,:P,:E	Distribusi pilsa energi pada detektor Pulsa	Pulsa

Pada Tabel 2.1, input MCNP bisa dilakukan secara manual menggunakan *software* tambahan yaitu *notepad++*. Format penyimpanan pada *notepad++* yaitu dalam bentuk *.i yang didalamnya berisi *surface card*, *cell card*, dan data *card* (Thomas et al., 2003). Contoh input MCNP dapat dilihat pada lampiran 2,4 dan 5.

Suatu bentuk simulasi yang dilakukan dengan proses fisika yang sifatnya acak dan tidak dapat diprediksi dengan pasti, dapat diselesaikan melalui metode stokastik dengan mengamati perilaku rata-ratanya. Proses identifikasi hasil, hubungan antar

variabel, dan penentuan jenis probabilitas dapat diperoleh melalui formulasi fundamental dari Monte Carlo (Haghighat, 2020).

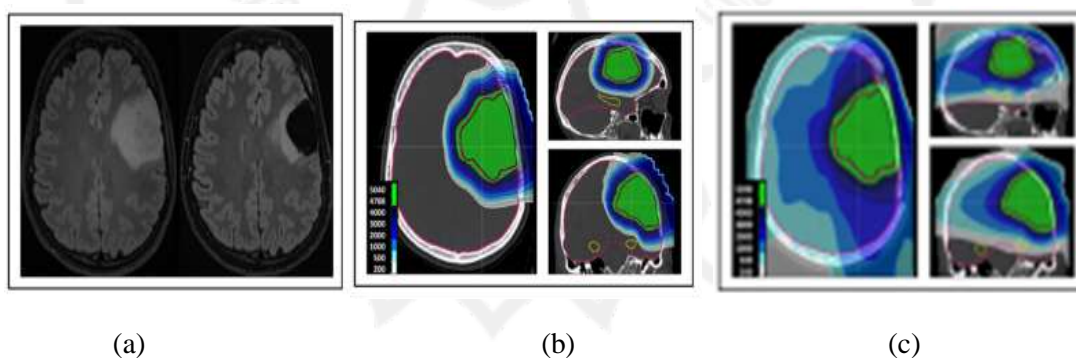
$$p(x_n) = \sum_{i=1}^n p(x_i) \quad (2.7)$$

$$P(x) = \int_a^x dx' p(x') \quad (2.8)$$

Hasil dari simulasi yang telah dilakukan kemudian dipetakan menjadi suatu nilai numerik yang bisa disebut variabel random. Variabel random dapat diubah menjadi bentuk diskrit maupun kontinu. Persamaan (2.7) dan (2.8) merupakan suatu contoh penyelesaian persamaan secara numerik menggunakan metode Monte Carlo (Haghighat, 2020).

2.10. Penelitian Terapi Proton untuk Kanker *Glioblastoma*

Terapi proton dapat secara signifikan memperkecil paparan radiasi ke otak untuk mematikan sel kanker tanpa mengurangi efektifitas. Pengurangan paparan radiasi ke otak ini akan mengarah pada hasil klinis pengobatan yang lebih baik dalam hal *toksistas*. Hasil yang diharapkan yaitu memberikan dosis yang optimal pada sel kanker dengan meminimalisir dosis terkena pada sel sehat di sekitarnya (Weide *et al.*, 2020).



Gambar 2.5 Ilustrasi kasus pasien terapi proton di Belanda. (a) FLAIR MRI Kanker otak pada frontal kiri pada wanita berusia 38 tahun. (b dan c) Distribusi dosis menggunakan 2 medan, teknik proton (b), dan teknik foton (c).

Pada Gambar 2.5 (a) merupakan hasil FLAIR MRI pasien yang mengidap kanker otak di sebelah kiri. Dapat dibandingkan hasil distribusi dosis dengan menggunakan dua teknik. Pada Gambar 2.5 (b) menggunakan teknik radiasi berkas proton dan pada Gambar 2.5(c) merupakan teknik radiasi menggunakan berkas foton. Dapat terlihat bahwa distribusi dosis yang lebih efektif digunakan untuk membunuh sel kanker tanpa merusak jaringan disekitarnya adalah dengan menggunakan terapi proton.

Belanda, terapi proton menjadi salah satu radioterapi yang banyak diminati pasien kanker. Hal ini terbukti karena (1) hasil pengobatan menggunakan terapi proton terbukti baik, didefinisikan sebagai harapan hidup 10 tahun 50% atau lebih tinggi; (2) status klinis dan neurokognitif yang baik sebelum radioterapi (3) manfaat dosis terapi proton dibandingkan terapi foton (Weide *et al.*, 2020).

Di Belanda, pengobatan dengan menggunakan terapi proton terus menerus dikembangkan. Saat ini, ada tiga Pusat Terapi Proton (PTC) di Belanda, semuanya berafiliasi dengan departemen onkologi radiasi akademik yang besar sehingga terapi proton mudah diakses oleh hampir semua pasien (Weide *et al.*, 2020). Saat ini, Belanda memperkenalkan terapi proton sebagai pilihan radiasi standar untuk pasien kanker *Glioblastoma*. Terapi proton menjadi pilihan radioterapi yang disetujui untuk pasien kanker tertentu oleh otoritas perawatan kesehatan di Belanda. Di tahun mendatang, upaya kolaboratif akan dilakukan dalam Perhimpunan Onkologi Radiasi Belanda untuk mengevaluasi dan mendaftarkan data hasil Pengobatan terapi proton secara prospektif dengan tujuan untuk mengembangkan model pengobatan untuk memungkinkan pemilihan berbasis model di masa depan (Weide *et al.*, 2020).