

## Efek Samping Kemoterapi dan Radioterapi pada Sel-sel Spermatogenik dan Spermatozoa

### *Side Effects of Chemotherapy and Radiotherapy on Spermatogenic and Spermatozoa Cells*

Alfaina Wahyuni

Bagian Anatomi FK. Universitas Muhammadiyah Yogyakarta

#### *Abstract*

*Medical treatment for cancer is a combination of operative treatment, radiotherapy and chemotherapy. Theoretically, anticancer agent can kill cancer cells. However, it also causes many side effects especially on the normal cells, which have high mitosis activity. One of them is spermatogenic cell.*

*Anticancer agent is included into reproductive toxin. Its working mechanism is by the alkylation of biologic molecules. Radiotherapy and chemotherapy reduce the number of spermatogonia A1, spermatogonia B and cause aberation of DNA structures on the next-generation cells including spermatozoa, hence result in the decrease of number of spermatozoa and sperm motility and the increase of the percentage of spermatozoa with abnormal morphology. The effects of radiotherapy and chemotherapy are temporary and reversibel. The cell recovery depends on the type of anticancer agent, its dosage and the length of therapy applied. Spermatogonia stem cells are the most important factors on this process.*

*Key words : radiotherapy; chemotherapy; spermatogonia; spermatozoa.*

## Abstrak

Tindakan medis yang dilakukan untuk pengobatan kanker adalah kombinasi pembedahan, radioterapi dan kemoterapi. Secara teoritis bahan antikanker bisa membunuh sel kanker, tetapi kenyataannya banyak menimbulkan efek samping terutama pada sel normal yang mempunyai aktivitas pembelahan cepat. Salah satu diantaranya adalah sel-sel spermatogenik.

Bahan-bahan antikanker termasuk dalam golongan toksin reproduktif. Mekanisme kerjanya dengan cara mengalkilasi molekul biologis. Pascaradioterapi dan kemoterapi terjadi penurunan jumlah spermatogonia A1 dan B dan menyebabkan aberasi struktur DNA pada generasi sel berikutnya termasuk spermatozoa. Akibatnya jumlah dan motilitas menurun dan persentase abnormalitas spermatozoa meningkat. Efek radioterapi dan kemoterapi bersifat temporer dan bisa terjadi pemulihan. Pemulihan sangat tergantung pada jenis bahan antikanker, dosis dan lama pemberian. Sel spermatogonia induk merupakan faktor terpenting dalam proses tersebut.

Kata kunci : radioterapi; kemoterapi; spermatogonia; spermatozoa.

## Pendahuluan

Kanker adalah suatu penyakit sel dengan karakteristik adanya gangguan atau kegagalan mekanisme regulasi multiplikasi dan fungsi homeostasis lainnya pada organisme multiseluler. Sel kanker mengganggu inang karena menimbulkan desakan akibat pertumbuhan tumor, penghancuran jaringan, metastasis dan gangguan sistemik lain sebagai akibat dari pertumbuhan sel kanker (Heyzer *et al.*, 1987).

Sampai saat ini tindakan medis yang dilakukan untuk pengobatan kanker adalah kombinasi pembedahan, terapi radiasi (radioterapi) dan kemoterapi. Kesembuhan pada umumnya terjadi pada kasus-kasus dini dan belum terjadi metastasis. Sekarang ini banyak sekali jenis obat antikanker. Melihat mekanisme kerja obat-obat tersebut, secara teoritis bisa membunuh sel-sel kanker tetapi pada kenyataannya banyak menimbulkan efek samping. Diharapkan antikanker mempunyai toksisitas selektif, artinya menghancurkan sel kanker tanpa merusak sel jaringan normal. Akan tetapi keadaan ini tampaknya sulit tercapai mengingat tidak ada perbedaan kualitatif antara sel kanker dan sel normal sehingga semua bahan antikanker bersifat toksik pula pada sel normal, terutama sel yang mempunyai aktivitas pembelahan yang cepat seperti sel-sel dalam sistem hemopoetik dan gastrointestinal (Heyzer *et al.*, 1987). Sel-sel spermatogenik juga mengalami pembelahan yang cepat (Meistrich, 1986), permasalahannya adalah bagaimanakah pengaruh antikanker pada sel-sel spermatogenik? Dan bagaimana pula pengaruhnya terhadap spermatozoa? Hal ini menarik untuk dikaji lebih lanjut karena berkaitan dengan status reproduksi penderita kanker pascakemoterapi dan pasca radioterapi.

Pada tulisan ini akan dibahas efek samping radioterapi dan beberapa obat kemoterapi terhadap sel-sel spermatogenik dan spermatozoa beserta teori-teori pendukungnya.

## Mekanisme Kerja Beberapa Obat Kemoterapi

Jenis obat kemoterapi (antikanker) sangat banyak. Berdasarkan mekanisme kerja terhadap siklus sel obat antikanker dibagi dalam dua golongan yaitu kelompok *cell cycle specific* (misalnya vinkristin, vinblastin, merkaptopurin, hidroksiurea, metotreksat dan asparaginase) dan kelompok *cell cycle non specific* (misalnya zat alkilator, sisplatin dan prokarbazin).

Penggolongan berdasarkan mekanisme kerja terhadap proses di dalam sel dibagi menjadi : (1) zat alkilator, misalnya siklofosfamide, klorambusil, tiotepa dan mekloretamin, (2) antimetabolit, misalnya sitarabin dan metotreksat, (3) alkaloid vinca, misalnya vinkristin dan vinblastin, (4) antibiotik, misalnya antrasiklin dan bleomisin dan (5) hormon, misalnya prednison dan etinil estradiol.

Berbagai bahan alkilator bekerja dengan membentuk ikatan kovalen (alkilasi) nukleofilik dalam tubuh misalnya amino dan sulfhidril. Efek sitotoksik maupun efek sampingnya berhubungan langsung dengan alkilasi DNA ini. Alkilator bifungsional,

misalnya siklofosfamide, dapat berikatan kovalen dengan 2 gugus asam nukleat pada rantai yang berbeda membentuk *cross-linking* sehingga terjadi kerusakan DNA. Metotreksat akan membunuh sel dalam fase S terutama pada fase pertumbuhan cepat.

Antikanker alkaloid vinca berikatan secara spesifik dengan tubulin, yaitu komponen protein mikrotubulus dan benang mitotik. Akibatnya terjadi disolusi mikrotubulus sehingga sel terhenti pada metafase. Bleomisin bekerja dengan menghambat enzim yang terlibat dalam replikasi sehingga menyebabkan fragmentasi DNA. Prokarbazin diduga bekerja dengan mengalkilasi asam nukleat.

Obat-obat antikanker merupakan obat dengan indeks terapi sempit. Semuanya bisa menyebabkan efek samping berat bahkan mungkin bisa menyebabkan kematian. Oleh karena antikanker pada umumnya bekerja pada sel yang sedang aktif membelah, maka sel normal yang juga mempunyai aktivitas pembelahan cepat seperti sel-sel hemopoitik, gastrointestinal dan spermatogenik bisa ikut terganggu (Heyzer *et al.*, 1987; Meistrich, 1986). Jadi, bahan antikanker pada umumnya bersifat sitotoksik dan bukan kankerosid atau kankerotoksik yang selektif (Heyzer *et al.*, 1987).

### Proses Spermatogenesis dan Pematangan Spermatozoa

Spermatogenesis adalah proses perkembangan sel spermatogonium menjadi spermatozoon. Secara umum proses ini dibagi 3 fase, yaitu multiplikasi mitotik, pembelahan meiosis dan spermiogenesis. Aktivitas mitosis sel germinal primordial dimulai pada usia prepubertas dan menghasilkan sel spermatogonium (Amelar *et al.*, 1977). Spermatogonium A gelap merupakan suku cadang sel germinal (sel induk) dan spermatogonium A pucat akan mengalami mitosis beberapa kali menghasilkan spermatogonium B. Selanjutnya spermatogonium B mengalami pembelahan mitosis membentuk spermatocytus primarius. Spermatocytus primarius akan mengalami meiosis pertama melalui beberapa fase dan terjadilah spermatocytus secundarius. Setelah mengalami interfase yang sangat singkat, spermatocytus secundarius mengalami meiosis kedua membentuk 4 spermatidium yang bersifat haploid. Tahap selanjutnya terjadi perkembangan spermatidium menjadi spermatozoon matang, proses ini disebut spermiogenesis (Steinberger & Steinberger, 1975). Proses spermiogenesis meliputi 3 fase yaitu fase golgi, fase akrosomal dan fase pematangan menghasilkan spermatozoon matang yang siap dilepaskan ke lumen tubulus (Bardin *et al.*, 1988).

Didalam lumen tubulus seminiferus spermatozoa bergerak secara pasif. Spermatozoa bergerak mengikuti aliran tubuler dan didorong oleh cilia dari sel epitel ductulus efferentia testis masuk ke epididymis. Di dalam epididymis kontraksi otot dinding epididymis secara reguler mendorong spermatozoa ke distal. Selama perjalanannya di epididymis, spermatozoa mengalami pematangan lebih lanjut. Selanjutnya spermatozoa matang ini akan disimpan di cauda epididymis (Hadley, 1992).

Selama proses maturasi spermatozoa di dalam epididymis, spermatozoa mengalami perubahan struktural maupun fungsional yaitu: (1) maturasi dalam sistem metabolisme energi yang berperan dalam mempertahankan motilitas, (2) perubahan permukaan membran plasma yang penting bagi interaksi antara spermatozoa dan ovum, (3) maturasi akrosoma dan enzim yang diperlukan dalam proses fertilisasi, (4) perubahan dalam nukleus berupa kondensasi nukleus dan pembentukan ikatan disulfida dan (5) hilangnya *cytoplasmic droplet* (Orgebin-Crist *et al.*, 1975; Bedford, 1975). Lebih lanjut spermatozoa akan mempunyai kapasitas untuk bergerak dan fertilisasi (Bardin *et al.*, 1988).

Nukleus spermatozoa mammalia berbeda dengan nukleus sel soma maupun dengan nukleus yang bermitosis aktif baik secara genetik maupun molekuler. Perbedaan ini mulai tampak sejak terbentuknya spermatidium. Setelah sel germinal memasuki fase meiosis, protein transisi akan mengganti protein histon dengan protamin, suatu protein primer pada inti spermatozoa. Selama proses penggantian ini nukleosom diganti dengan nukleoprotamin, terjadi reorganisasi dan *repackaging* DNA dengan adanya defosforilasi protamin dan pembentukan ikatan disulfida. Pembentukan ikatan disulfida ini terjadi selama proses maturasi spermatozoa dan ikatan disulfida ini penting untuk mempertahankan stabilitas kromatin nukleus (Qiu *et al.*, 1995).

### **Efek Beberapa Bahan Kemoterapi dan Radioterapi terhadap Sel-sel Spermatogenik dan Spermatozoa**

Bahan antikanker termasuk dalam golongan *reproductive toxin* yang bersifat sitotoksik langsung terhadap sel yang sedang aktif membelah (Meistrich, 1986; Howell & Shalet, 1998). Bahan-bahan ini mempunyai mekanisme yang sama dengan berbagai polutan yang ada di lingkungan, misalnya bahan radiasi dan hidrokarbon terhalogenisasi, yang beraksi dengan cara mengalkilasi molekul biologis (Meistrich, 1986).

Penelitian tentang efek berbagai bahan antikanker terhadap proses spermatogenesis telah banyak dilakukan. Dari beberapa penelitian disimpulkan bahwa sel spermatogonium A1 yang mengalami mitosis membentuk spermatogonium B paling sensitif terhadap bahan antikanker karena sel ini mempunyai aktivitas mitosis yang cepat. Sesuai dengan hasil penelitian du-Pan dan Campana (1993) bahwa *spermatogenic arrest* pada tingkat spermatogonia dengan kadar FSH tinggi terjadi setelah radioterapi dan kemoterapi dengan bahan alkilator yang mempunyai efek antimitotik (misalnya klorambusil dan siklofosfamid) terhadap spermatogonia.

Berbeda halnya dengan spermatogonium A gelap. Sel ini merupakan sel induk dan penting untuk mempertahankan berlangsungnya spermatogenesis. Kerusakan sel ini berakibat terhentinya proses spermatogenesis untuk jangka lama bahkan

mungkin permanen. Sel induk ini lebih resisten terhadap bahan antikanker daripada spermatogonium yang mengalami mitosis, kemungkinan karena aktivitas proliferasi sel ini sangat rendah (Meistrich, 1986).

Pengaruh kemoterapi terhadap sel spermatogenik yang lain juga pernah diteliti. Pada penelitian yang dilakukan Scott *et al.* (1996), pemberian dosis tunggal sisplatinum pada tikus akan menurunkan jumlah spermatidium sebagai akibat dari kematian spermatogonium. Selain itu juga terjadi hambatan dalam maturasi spermatidium sehingga banyak ditemukan spermatidium dengan morfologi abnormal. Pada pemberian dosis berulang kematian spermatogonia semakin banyak dan diikuti dengan proliferasi kompensasi sel spermatogonium induk tetapi generasi sel berikutnya mengalami aberasi struktur DNA (Scott *et al.*, 1996). Abnormalitas perkembangan spermatidium juga terjadi pada pemaparan antikanker prokarbazin dosis tinggi (Russel *et al.*, 1983 *cit* Meistrich, 1986)

Efek samping bahan antikanker terhadap spermatozoa sudah banyak dilaporkan. Bahan antikanker menurunkan produksi spermatozoa, menurunkan motilitas spermatozoa dan menyebabkan terjadinya berbagai abnormalitas morfologi spermatozoa. Anti kanker bahkan bisa menginduksi penurunan kualitas spermatozoa secara permanen. Mekanisme terjadinya kerusakan ini belum diketahui dengan pasti, diduga karena kerusakan genetik pada sel spermatogonium induk atau kerusakan sel testikular yang lain (Meistrich, 1986).

Salah satu efek samping antikanker terhadap spermatozoa yang banyak dilaporkan adalah terjadinya azoospermia. Kejadian azoospermia ini sangat tergantung pada tipe obat, dosis, lama pemberian obat dan status fertilitas sebelum pengobatan. Pada penderita penyakit Hodgkin, hasil analisis sperma menunjukkan bahwa 20 - 40% penderita dalam keadaan oligospermia dan 70% diantaranya terjadi asthenospermia. Setelah terapi dengan bahan alkilator mekhloreタミン dan prokarbazin terjadi azoospermia pada 77 - 100% penderita dan  $\approx$  90% terjadi azoospermia permanen atau oligospermia berat 2 sampai 12 tahun setelah terapi dihentikan (du-Pan & Campana, 1993). Pendapat ini mendukung hasil penelitian Howell dan Shalet (1998), pemberian terapi bahan alkilator seperti siklofosfamid dan prokarbazin pada penderita limfoma akan menyebabkan infertilitas permanen. Penurunan spermatozoa ini berkaitan langsung dengan aksi bahan alkilator terhadap sel yaitu dengan mengalkilasi DNA.

Menurut Mirkes (1990 *cit* Qiu *et al.*, 1995), siklofosfamid mengandung 2 metabolit reaktif, yaitu fosforamid mustard dan akrolein. Kedua metabolit ini saling meningkatkan toksisitas masing-masing. Fosforamid mustard adalah alkilator DNA yang poten sedangkan akrolein menyebabkan penurunan glutation. Penurunan glutation akan meningkatkan kerentanan terhadap bahan alkilator dan menginduksi kerusakan struktur kromatin. Selanjutnya menurut Qiu *et al.* (1995) spermatidium dan spermatozoa sangat sensitif terhadap siklofosfamid. Di dalam spermatidium

DNA dikemas ulang oleh protamin, selama transisi ini gen dalam status konformasi terbuka dan sangat mungkin diserang oleh bahan alkilator. Demikian pula dengan spermatozoa, pada saat terjadi kondensasi kromatin terdapat tempat-tempat yang rentan terhadap bahan alkilator. Pemberian siklofosfamid pada tikus selama 6 minggu menyebabkan pengecilan struktur nukleus spermatozoa dan terjadi perubahan pola dekondensasi khromatin nukleus. Perubahan pola dekondensasi ini mungkin disebabkan pembentukan *cross-linking* oleh siklofosfamid yang lebih lanjut akan menyebabkan kerusakan struktur DNA. Kemungkinan lain karena terjadinya alkilasi protamin atau DNA. Alkilasi protamin terjadi karena siklofosfamid memblok pembentukan ikatan disulfida dengan cara mengalkilasi sulfhidril. Perubahan-perubahan di dalam nukleus spermatozoa ini diduga menyebabkan penurunan kualitas spermatozoa (Qiu *et al.*, 1995).

Menurut Saratsis *et al.* (2000), pemberian obat vinkristin pada anjing akan menurunkan semua parameter kualitas spermatozoa yang meliputi penurunan jumlah, motilitas, viabilitas dan penurunan spermatozoa dengan morfologi normal. Pada pemberian vinkristin ini aksis hipotalamus-hipofisis-testis tidak terpengaruh. Pada penelitian Scott *et al.* (1996) dan Howell & Shalet (1998) pemberian sisplatin juga menurunkan produksi spermatozoa. Pemberian terapi sisplatin pada carcinoma testis menyebabkan azoospermia temporer dan terjadi pemulihan 50% setelah 2 tahun, setelah 5 tahun terjadi pemulihan 80%. Selain itu pemberian sisplatin juga menyebabkan kerusakan sel leydig (Howell & Shalet, 1998).

Menurut Chatterjee *et al.* (2000), satu bulan setelah terapi penderita chronic lymphocytic leucemia dengan fludarabin menyebabkan oligospermia dan terjadi kerusakan DNA spermatozoa. Selain itu juga terjadi penurunan testosteron dan peningkatan FSH dan LH. Mekanisme dari perubahan ini belum jelas (Chatterjee *et al.*, 2000). Usaha untuk mencegah terjadinya efek samping yang ditimbulkan oleh obat kemoterapi ini dilakukan dengan pemberian androgen dikombinasi dengan GnRH sebelum pengobatan, tetapi hal ini tampaknya masih belum efektif (Du-Pan & Campana, 1993; Meistrich, 1986; Scott *et al.*, 1996).

Pengaruh radioterapi terhadap spermatogenesis hampir sama dengan obat kemoterapi. Epitel germinal sangat sensitif terhadap radiasi. Sel yang paling radiosensitif adalah spermatogonia B karena radiasi mempunyai efek anti mitotik terhadap spermatogonia. Spermatoctyus preleptoten 10 kali lebih resisten dan spermatidium 40 kali lebih resisten daripada spermatogonia (Meistrich, 1986; Du-Pan & Campana, 1993; Howell & Shalet, 1998). Selain itu radioterapi menginduksi terjadinya azoospermia temporer (Du-Pan & Campana, 1993).

Sama halnya dengan efek radioterapi, efek kemoterapi juga bersifat temporer dan bisa terjadi pemulihan. Pemulihan sangat tergantung pada dosis radiasi dan lama pemberian. Untuk dosis kurang dari 100 rad pemulihan terjadi setelah 9 sampai 18 bulan pascaradiasi. Untuk dosis 200 - 300 rad terjadi pemulihan setelah 30 bulan

dan untuk dosis 400 - 600 rad pemulihan terjadi setelah lebih dari 5 tahun. Sedangkan radiasi dosis tinggi, yaitu 600 - 800 rad, akan menyebabkan infertilitas permanen (du-Pan & Campana,1993).

Sel spermatogonium induk berperan penting dalam pemulihan proses spermatogenesis, apabila terjadi kerusakan pada sel ini akan berakibat terjadinya sterilitas jangka panjang bahkan bisa permanen. Pada testis yang mengalami pemulihan terjadi proses regenerasi, yaitu terjadi kompensasi berupa peningkatan jumlah sel induk, dan proses repopulasi, yaitu terjadi deferensiasi sel induk menghasilkan sel-sel germinal yang lain (Meistrich,1986).

### Simpulan

Pengobatan kanker dengan antikanker baik berupa kemoterapi maupun radioterapi banyak menimbulkan efek samping. Hal ini terjadi karena antikanker yang ada sekarang tidak bersifat toksik selektif. Kemoterapi dan radioterapi dapat menurunkan jumlah spermatogonium dan menurunkan kualitas spermatozoa. Perubahan ini bersifat temporer. Pemulihan sangat tergantung pada jenis bahan antikanker, dosis dan lama paparan.

### Daftar Pustaka

- Amelar, R.D., Dubin, L., and Walsh, P.C. 1977. *Male Infertility*. W.B. Saunders Company. Philadelphia.
- Bardin, C.W., Cheng, C.Y., Musto, N.E., and Gunsalus, G.L. 1988. The Sertoli Cell. in: Knobil, E., and Neil, J. (eds). *The Physiology of Reproduction*. Raven Press, Ltd., New York.
- Bedford, J.M. 1975. Maturation, Transport and Fate of Spermatozoa in the Epididymis. in: Greep, R.O. Astwood E.B., Hamilton, D.W. and Geiger, S.R. (eds). *Handbook of Physiology, Section Endocrinology vol. V*. Waverly Press, Inc., Baltimore.
- Chatterjee, R., Haines, G.A., Perers, D.M., Goldstone, A. and Morris, I.D. 2000. Testicular and Sperm DNA Damage after Treatment with Fludarabine for Chronic Lymphocytic Leukaemia. *Hum-Reprod.* 15(4) : 762 - 7.
- du Pan, M.R. and Campana. 1993. Physiopathology of Spermatogenic Arrest. *Fertil. Steril.* 60 (6):937-51
- Hadley, M.E. 1992. *Endocrinology*. Prentice Hall International, London.
- Heyzer. 1987. Obat Antikanker. Dalam Farmakologi dan Terapi. FKUI Jakarta
- Howell, S. and Shalet, S. 1998. Gonadal Damage from Chemotherapy and Radiotherapy. *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* 27(4): 927 - 43.
- Meistrich, M.L. 1986. Critical Components of Testicular Function and Sensitivity to Disruption. *Biol. Reprod* (34) : 17-28.
- Orgebin-Crist, M.C., Danzo, B.J. and Davies, J. 1975. Endocrine Control of The Development and Maintenance of Sperm Fertilizing Ability in The Epididymis. in: Greep, R.O. Astwood E.B., Hamilton, D.W. and Geiger, S.R. (eds). *Handbook of Physiology, Section Endocrinology vol. V*. Waverly Press, Inc., Baltimore.