

KK
616-075
DIR
P

RADIOLOGY

KKU

PENGGUNAAN HYPERTHERMIA DALAM RADIOTHERAPI *

Setiono Diran **

Telah dikenal berbagai cara pengobatan Kanker a.l. :
Yang paling kuno ialah Operasi kemudian disusul dengan Radio-
therapi dengan berbagai peralatan yang baru yang selalu ber-
kembang dan selanjutnya Chemotherapy yang juga relative masih
baru kurang lebih 3 dasa warsa terakhir, kemudian disusul de-
ngan immunotherapy yang masih baru dan baru berkembang. Kini
kami akan sedikit mengulas penggunaan Hyperthermia juga dalam
hubungan pengobatan kanker.

Namun sesungguhnya hyperthermia sudah lama digunakan dalam
kedokteran yaitu :

1. Dalam berbagai kegunaan dibidang Physiotherapy :

Yaitu pengobatan : Myositis, fibrositis, bursitis,
arthralgis, rheumatism, osteoarthrosis, fibrotendinitis,
muscular spasm, lumbago, tension headache, tennis elbow,
stiff shoulder dan lain-lain yang pada umumnya berhubungan
dengan rasa nyeri local yang dasar-dasar pemikirannya be-
lum sangat dimengerti, namun ada hubungannya dengan perbai-
kan vascularisasi setempat dengan adanya vasodilatasi dan
menghilangkan bahan toxis yang ada dan terjadilah efek
analgetik.

* Akan di-presentasikan pada Upgrading course dalam
Seminar Nasional Radiologi ke V di Bandung 3-5 Juli '86

** Dosen dalam bidang Radiologi RSUD Dr. Soetomo /
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.-

2. Disamping itu juga digunakan pada therapi beberapa penyakit infeksi pada masa sebelum diketemukan antibiotika. Yaitu : furunculosis yang luas, carbuncle hydradenitas, sinusitis terutama yang chronis, parotitis epidemica, orchitis, epidedimitis, perianal fistel, endometritis, cistitis dan lain-lain. Disini secara tidak langsung sudah dirasakan adanya efek bacteriostatik atau cell kill, namun keburu datang antibiotic hingga penelitian kearah itu terhenti.
3. Masih ada penggunaan lagi untuk berbagai pengobatan a.l. : Luka operasi yang sukar sembuh, luka yang banyak mengeluarkan cairan, luka-luka yang chronis.

Mula-mula pada tahun 1851 Jacques Arsene D' Arseval dari Perancis mengadakan penelitian menggunakan gelombang frequency tinggi. Di tahun 1907 ahli physica dari Jerman Carl F. Nagelschmidt menggunakannya untuk kegunaan dalam kedokteran. Pada 1907 Dr. Giovannella memperkenalkan hyperthermia untuk perfusion. 1927 Westermak mendemonstrasikan alat diathermy immersion dengan water-bath. Kemudian disusul satu demi satu oleh ahli-ahli lainnya yaitu : Selawary 1908, Creech 1957, Crile 1962, Overgaard-Overgaard 1972, Rohdenberg-Wizenberg 1971, Ben Hur 1974, Dietzel 1974, Hahn 1974, Stehlin 1975, Thrall 1975, Steward-Denekamp 1977, Field 1977, Dewey 1977, Hill & Fowler 1977, Marmor 1977, Cosset 1981 memperkenalkan Interstitial hyperthermy.

RSUD Dr. Soetomo menggunakan hyperthermy 1979.

Materi & Methodology.

Hyperthermi atau lebih dikenal dengan diathermi sudah di pergunakan sejak lama (1960) terutama dibagian neurologi dan

physiotherapi, juga dibagian THK dan Bedah dan kemudian menyusul dibagian Radiologi 1979. Alatnya sudah lama (Philips) dengan frequency 500Mhz daya maximal adalah 500 watt, namun biasanya hanya dipergunakan 450 watt, sedang temperatur yang dicapai 42 derajat Celcius. Lama pemanasan umumnya berkisar antara 10 - 20 menit. Pemberian hyperthermi berkisar antara 10 menit sampai 2 jam sebelum radiasi. Disini hyperthermi diberikan sebagai pemanasan local. Temperatur diukur dengan thermometer digital, jadi dapat langsung dibaca tinggi temperature yang diberikan. Pada alat yang baru penetrasi panas dapat diatur dengan mengatur daya (watt) dan tinggi frequency getaran yang akan dipergunakan. Kemudian hasilnya dapat dilihat pada monitor display dengan isotherm curve dalam jaringan yang dipanasi. Sedangkan temperature diukur dengan thermistor yg. dapat dimasukkan dikedalaman tumor. Dan Frequency dapat berkisar 500 MHz - 2500 MHz.

Selama pemberian hyperthermia penderita diamati apakah ada tanda-tanda psikologis seperti : gelisah, rasa nyeri, terlalu kepanasan, nausea, muntah dan lain-lain.

Disamping itu juga diamati tanda-tanda fisik misalnya : nadi, tekanan darah, keadaan cor, respiral dan lain-lain.

Dan segera sesudahnya diadakan pemeriksaan laboratoris a.l. : darah lengkap, kadar electolyte, serta pemeriksaan enzymatik untuk beberapa indikator. Pemberian hyperthermia diberikan secara fractionasi mirip dengan radiasi umumnya antara 5 sampai 10 kali, minimal sampai tujuan palliative tercapai namun dapat diteruskan sampai tercapai response yang maximal secara obyektif. Adakalanya thermotolerance terjadi lebih awal, untuk hal yang demikian waktu pemanasan dapat diperpanjang dengan tetap mempertahankan temperature pada 42 derajat C. Selama process pemanasan dan sesudahnya tak ada seorangpun yang mengalami

reaksi yang hebat seperti : nausea, muntah, diarrhea, panas yang berlanjut, kelemahan yang berlebih, anemi, alergi, necrosis locaal dan lain-lain.

83 Penderita yang diberi hyperthermi

Kanker payu dara	18
Kanker nasopharynx	14
Kanker paru	7
Kanker larynx	5
Osteo sarcoma	4
Kanker prostat, kandung seni, rectum, pipi masing-masing	3
Kanker cervix, abdomen, thyroid, seminoma, lymphoma maligna masing-masing	2

Selebihnya berbagai macam keganasan masing-masing satu penderita.

Dari penderita diatas memang dipilih kasus-kasus yang umumnya sukar yaitu :

- Kanker yang sangat lanjut,
- Kanker yang sangat besar sehingga dengan therapi radiasi atau cytostatica saja keadaan akan lebih mundur atau memburuk,
- Penderita kanker yang keadaan umumnya buruk,
- Kanker yang sudah diketahui radio / chemoresistant,
- Penderita dengan rasa nyeri hebat.

Sebagian besar penderita (76 orang) diberi hyperthermia bersama radiasi dan hanya 7 orang saja yang diberi therapi hyperthermia. Akan dipelajari pengaruh hyperthermia terhadap tumor yang sangat besar, dalam kaitannya dengan radiasi apakah membu
.... rukkan,

rukkan ^e keadaan tumor dan keadaan penderita atautkah sebaliknya, apakah ada setidaknya-tidaknya efek palliative.

Apakah ada therapeutic gain atau therapeutic enhancement dengan kombinasi dengan radiotherapi, apakah ada kemungkinan pengurangan dosis radiasi untuk mencapai efek biologis yang sama dengan radiasi saja. Apakah keadaan undernutrition, anemi, hypoxia, necrosis yang hebat pada tumor ada pengaruhnya dengan pemberian hyperthermia. Apakah tumor-tumor yang sudah resistant terhadap radiasi karena dasarnya atau keadaan yang membuatnya menjadi resistant oleh berbagai hal, dapat diubah menjadi lebih sensitive terhadap radiasi dengan hyperthermia.

Apakah rasa nyeri yang berlebihan pada kebanyakan penderita kanker terutama yang lanjut dapat dikurangi dengan hyperthermia tersebut. Dan akan dipelajari terjadinya thermo-tolerance dan cara-cara menghindarinya. Kemudian akan dibahas dengan mem_uperbandingkan hasil-hasil yang telah dicapai para ahli dari luar Negeri.

Hasil dan Diskusi.

Semua penderita yang diteliti menunjukkan hasil subjektive setidaknya-tidaknya hasil subjektive meskipun palliative yang positif, umumnya yang mengenai rasa nyeri hampir selalu ada perbaikan sehingga mengurangi jumlah dosis analgetica yang diberikan. Memang nyeri adalah hasil klasik dari hyperthermia.

Dari 83 orang penderita ternyata 20 orang menunjukkan response yang baik. Response yang baik hampir identik dengan complete response (20 orang = 24 %). Sedangkan yang menunjukkan response sedang ada 25 penderita (30 %). Sehingga semua yang memberikan response yang positif ada 45 orang (54 %).

Hasil ini sebanding dengan yang dicapai Larkin (13) dengan berbagai modality kombinasi therapy dengan radiotherapy,

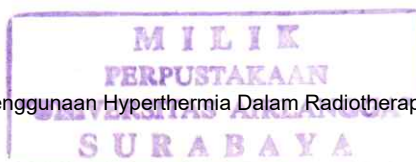
✓ PARTIAL
RESPON

chemotherapy, immunotherapy dan hyperthermia saja response yang dicapai berkisar 50 - 67 %.

Ada 7 orang penderita yang diberikan pengobatan hanya dengan hyperthermia saja berhubung yang diobati terdapat pada organ yang kritis untuk diberikan radiasi yaitu pada paru-paru dengan pleural effusion karena metastasis dan primair tumor paru paru yang sangat diffuse. Dan yang lain adalah primair kanker hepar (hepatoma) dan metastasis ke hepar dari berbagai primer kanker. Ternyata 6 orang menunjukkan response objektive sedikitnya palliatip (85 %). Hasil-hasil tersebut diatas tampaknya merupakan angin yang baru dalam therapy kanker terutama dalam kaitannya gabungan therapy dengan radiasi dan chemotherapy yang mengarah pada efek potentiation atau synergism (6,10,12,14,19).

Overgaard & Overgaard secara terperinci menguraikan hasil penelitiannya pada malignant cells dengan penggunaan hyperthermia. Bahwa pada temperature 40 - 43 derajat Celsius terjadi kerusakan selective pada malignant cell sedangkan cell-cell normal sebagian besar masih baik. Terjadi kerusakan pada cytoplasma dan nucleus. Pada cytoplasma terlihat adanya daerah Golgi yang hypertrophy diikuti dengan pembesaran lysosome, dengan peningkatan kadar enzim lysosome acid hydrolase dengan arti terjadi peningkatan produksi dan aktivitas lysosome yang pada gilirannya menyebabkan kerusakan pada malignant cell, dan karena destruksi cell maka metabolisme oxydative terhambat dan terjadi penumpukan lactic acid yang selanjutnya menyebabkan lysosome lebih active lagi dalam lingkungan asam (Ph. 5 - 6).

Pada nucleus dari cell tampak adanya kerusakan pada RNA synthese khususnya pada conversi 45 S RNA kemature 28 S RNA dan 18 S RNA. Kelanjutannya maka terjadi hambatan pada DNA synthese yang selanjutnya mempengaruhi protein synthese dan



cell berhenti proliferasi dan akhirnya mati. Cell cycle dihambat dan terjadi mitotic arrest, adanya G2-block : cell dihambat masuk ke phase mitosis, dan S - G2 block cell dari S phase dihambat.

Hyperthermia ternyata sangat sensitive pada M dan S phase.

Selain pengaruh dari dalam cell (intracellular) pengaruh extracellular juga memegang peranan penting pada hyperthermia.

- bloodflow didalam tumor terganggu meskipun tumor itu hypervascular atau avascular dan ini berakibat bahwa tranmisi panas dalam tumor lebih pelan dari di jaringan normal sekitarnya (convection) sehingga relative tumor akan lebih panas dari pada jaringan normal dan efek panas akan lebih banyak pada tumor ; akibat kedua ialah bahwa oxygenasi dalam tumor buruk, sehingga tumor relative lebih hypoxia dan ini justru meningkatkan efek hyperthermia pada tumor; akibat ketiga karena ada hypoxia pada daerah tumor maka metabolisme oxydative pada tumor berubah menjadi glycolytic metabolisme dan menyebabkan pembentukan lactic acid yang berlebihan sehingga keadaan disekitar tumor menjadi asam (Ph turun) dan ini lagi meninggikan sensitivitas hyperthermi terhadap cell tumor,
- Adanya " density inhibited cell " plateau phase pada daerah tumor yang tumbuh cepat dan ini menyebabkan keadaan under-nutrition bahkan sampai necrosis dan hal ini menyebabkan peningkatan sensitivitas terhadap hyperthermi.
- Semua keadaan tersebut diatas pada umumnya membuat cell tumor lebih resistant terhadap radiasi (Yaitu : S phase, hypoxia, undernutrition, central tumor yang padat dan necrosis) namun hal hal tersebut bahkan meningkatkan sensitivitas dari hyperthermi. Sehingga therapy hyperthermia bersama dengan Radiasi dapat saling mengisi kelemahan yang

satu oleh yang lain (synergism) (7,13,15,19,) bahkan karena efek bersama ini synergy atau additive maka untuk mencapai efek biologis tertentu (cytostatica atau cytolytik) maka dapat dikirakan pengurangan dosis radiasi, demikian juga efek samping dari radiasi dapat dikurangi, maka terjadi suatu keadaan " therapeutic enhancement " yang dapat ditentukan dengan therapeutic enhancement ratio = dosis radiasi dibanding dengan dosis radiasi + hyperthermia untuk mencapai efek biologis yang sama (dipertunjukkan pada slide), demikian juga dengan " Therapeutic Gain Factor " = TER dari tumor dibagi TER dari jaringan normal.

- Demikian juga dengan penggunaan bersama antara Chemotherapy dan hyperthermy terutama dengan Bleomycin, nitrosurea group, cis Platinum, Thiotepa yang menunjukkan efek synergism bahkan disebut juga Amphotericin B yang bukan tergolong cytostatic juga menunjukkan synergy.

Adriamicyn dan actinomycin D yang efektif pada keadaan temperature badan (37°C) ternyata tidak efektif pada temperature 42°C dan tumor menjadi lebih resistant terhadapnya jadi disini malah ada inhibition antara hyperthermia dan radiasi (10, 12, 14).

Namun karena sarana yang belum tersedia maka dalam penelitian ini belum dapat dikerjakan pengaruh hyperthermia yang diberikan secara perfusion ataupun dengan whole body hyperthermia secara interstitial meskipun peralatan untuk interstitial atau intraluminal afterloading radiation telah ada.

Kesimpulan / Resume.

- Hyperthermi adalah cara pengobatan yang sudah lama dikenal, dapat dikerjakan secara sederhana, harga peralatan tidak terlalu mahal, cara peng-operasi-an juga sederhana dan tidak termasuk peralatan yang canggih.
- Hyperthermi dapat mengadakan kerja sama dengan Radiasi dan Cytostatica secara synergy. Sehingga dapat mengurangi efek toxis dari Radiasi dan Chemostatica dalam pengobatan kanker antara lain :
Dalam bone marrow suppression, immunosuppression, mengurangi resistancy tumor terhadap Radiasi dan Chemostatica.
- Hyperthermia bukan cara therapy yang memberikan efek samping yang carcinogenic.
Hal hal overdosage tidak menyebabkan keadaan gawat.
- Namun hyperthermia mempunyai juga segi-segi kelemahan dengan timbulnya thermotolerance / thermoadaptation / thermoresistance dari sesuatu tumor yang kadang-kadang dapat diatasi dengan memperpanjang waktu pemanasan, atau meninggikan temperature pemanasan.

-- o 0 o --

KEPUSTAKAAN :

1. Bodylack S.F.
Hyperthermia induced vascular injury in normal and neoplastic tissue.
Cancer 56, 991 - 1000, 1985
2. Bhuyan B.K.
Kinetic of cell kill by hyperthermia.
Cancer research 39, 2277 - 2284, June 1979.
3. Bligh J.
Aspect of thermo-regulatory physiology pertinent of hyperthermic treatment to cancer.
Cancer research 39, 2307 - 2312, June 1979.
4. Caldwell W.L.
Clinical instrumentation requirement with a review of the Perth hyperthermic experience.
Cancer research 39, 2332 - 2335, June 1979.
5. Christensen D.A.
Thermal dosimetry and temperature measurement.
Cancer research 39, 2325 - 2347, June 1979.
6. Cossett, J.M.
Combined interstitial hyperthermia and brachytherapy :
Institute Gustave Roussy technique and preliminary report. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 10, 307 - 302, Feb. 1984.
7. Gillette F.L.
Large animal studies hyperthermia and irradiation.
Cancer research 39, 2242 - 2244, June 1979.
8. Giovannella B.C.
Hyperthermic treatment of human tumor, heterotransplanted in nude mice.
Cancer research 39, 2236 - 2241, June 1979.
9. Hall E.J.
Radiation Biology.
Cancer 55, 2051 - 2057, 1985.
10. Hahn G.M.
Potential for therapy of drugs and hyperthermia.
Cancer research 39, 2264 - 2268, June 1979.
11. Kim J.H, Hahn E.W.
Clinical and biological studies of localized hyperthermia
Cancer research 39, 2258 - 2261. June 1979.

12. Kowal C.D.
Possible benefits of hyperthermia to chemotherapy.
Cancer research 39, 2285 - 2289. June 1979.
13. Larkin J.M.
Clinical investigation of total body hyperthermia as
Cancer therapy.
Cancer research 39, 2252 - 2254, June 1979.
14. Marmor J.B.
Interaction of hyperthermia and chemotherapy in animals.
Cancer research 39, 2269 - 2276. June 1979.
15. Manning M.R.
Clinical hyperthermia. Result of a phase I trial employing
hyperthermia alone or in combination with external beam
or interstitial radiotherapy.
Cancer 49, 205 - 216. 1982
16. Overgaard J.
Effect of hyperthermia on malignant cell in vivo.
Cancer 39, 2637 - 2646. 1977.
17. Stehlin J.S.
Result of eleven years experience with heated perfusion
for melanoma of the extremities.
Cancer research 39, 2255 - 2257. Jun2 1979.
18. Storm F.K.
Normal tissue and solid tumor, effect of hyperthermia and
clinical trials.
Cancer research 39, 2245 - 2251, June 1979.
19. Suit H.D.
Potential Hyperthermia and radiation therapy.
Cancer research 39, 2290 - 2298, June 1979.

-- o o o --



SLIDE SLIDE

EFEK BIOLOGI PADA CYTOPLASMA

- * pada cytoplasma :
 - produksi lysosome ↑
 - aktivitas lysosome ↓
 - > destruksi cell
- * morphology :
 - hypertrophy Golgi area
 - lysosome lebih besar
- * biochem : lysosome re. hydralase
- * pada temp. 42°C efek 1 jam sesudah
 - 2 hari ... reversib
 - > kerusakan & penembuilisan cell

GAYA MCEPRINT

EFEK BIOLOGI PADA NUCLEUS

- * terjadi kerusakan DNA synthese, t.u. pada conversi 45S RNA ---->
 - * mature 28S RNA
 - * 18S RNA
- * synthese RNA terganggu ----> DNA synthese & protein synthese ju- ga terganggu ----> mitotic arrest

GAYA MCEPRINT

HYPERTHERMI (EFEK BIOLOGIS)

- * nadi ↓
- * tekanan darah sedikit ↓
- * fluid replacement 840 cc/jam
- * metabolic acidosis ringan
- * hyponatremia & hypokalemia
- * penurunan Ca, Mg, PO₄
- * leucocytosis & thrombocyto-
- * pening (transient)
- * SGOT ↑ LDH ↑
- * ... ringan
- * ... CNS, renk pulmo
- * ... creat. fosfat ↑

GAYA MCEPRINT

PENGARUH HIPERA CELLULAR

- * beberapa keadaan yang menyebab-kan ↓ sensitivity to hyperthermy :
 - hypoxia
 - density inhibited cell
 - nutritional deprivation
 - mitotic arrest
- * mitotic arrest ----> oxydative metabolisme stop ----> glycolytic metabolism ----> lactic acid ↑ ----> pH ↓ ----> sensitivi-ty to hyperthermi ↑

GAYA MCEPRINT

HYPERTHERMI merusak malignant cell pada :

- * S & M phase cycle
- * keadaan hypoxia
- * pH yang rendah (< 7)
- * temperatur yang besar (> 5 cm)
- * temperatur 41-43°C

GAYA MICEPRINT

HYPERTHERMI

Heating :

- local heating
- water bath
- microwave
- radiofrequency
- interstitial hyper-thermal
- applicator

HYPERTHERMI 42-44°C :

- malignant cell } sensitive dibanding normal cell
- first degree burn (erythema)
- reversible sesudah 1-2 hr.

> 50°C :

- malignant cell & normal cell sama banyak yang rusak
- second degree burn (bulla)
- protein denaturation
- normal cell rusak
- full degree burn (full necrosis)

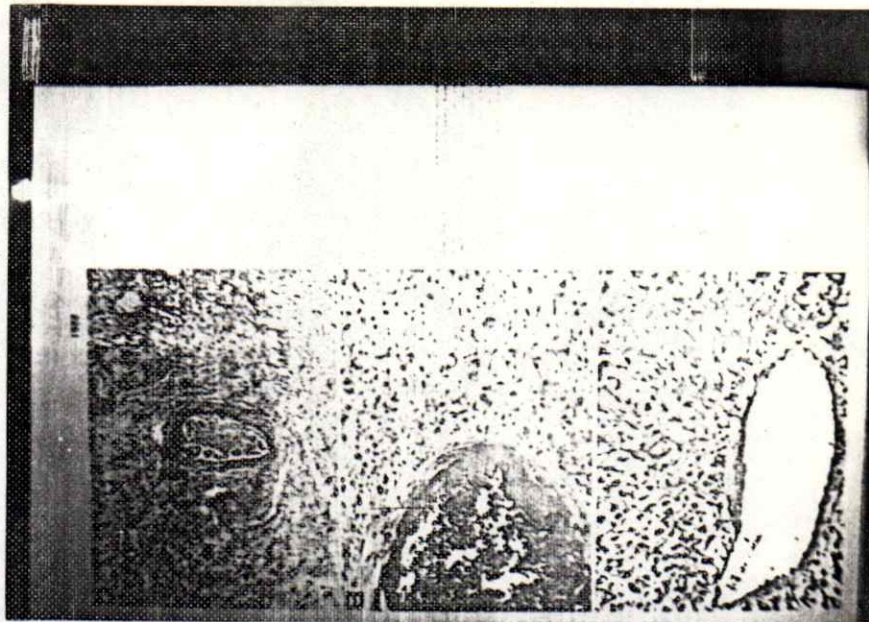
GAYA MICEPRINT

GEJALA DAN TANDA HYPERTHERMI

Leukocytes rendah :

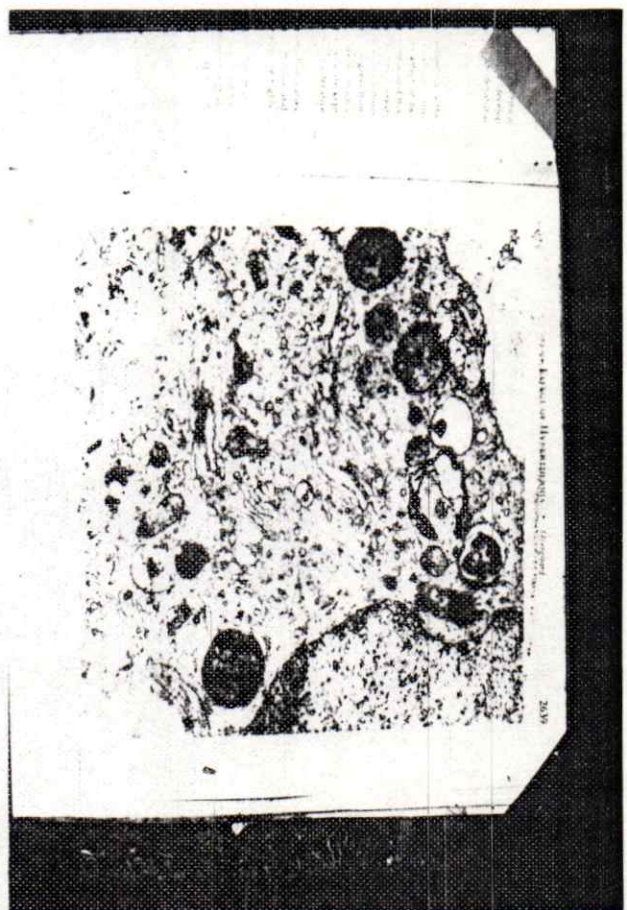
- bone marrow tidak tertekan
- K.U. penderita tetap baik
- tidak menyebabkan nausea, vomiting dan diarrhe
- immune mechanisme tidak rusak
- synergy dg. radioth. & cytostatic
- kemudahan dalam kontrol & pre-cist temp. (sp. 0,1°C)
- thermotolerance & resistance mudah diatasi

GAYA MICEPRINT



KOMB. HYPERTHERMI & CYTOSTATICA

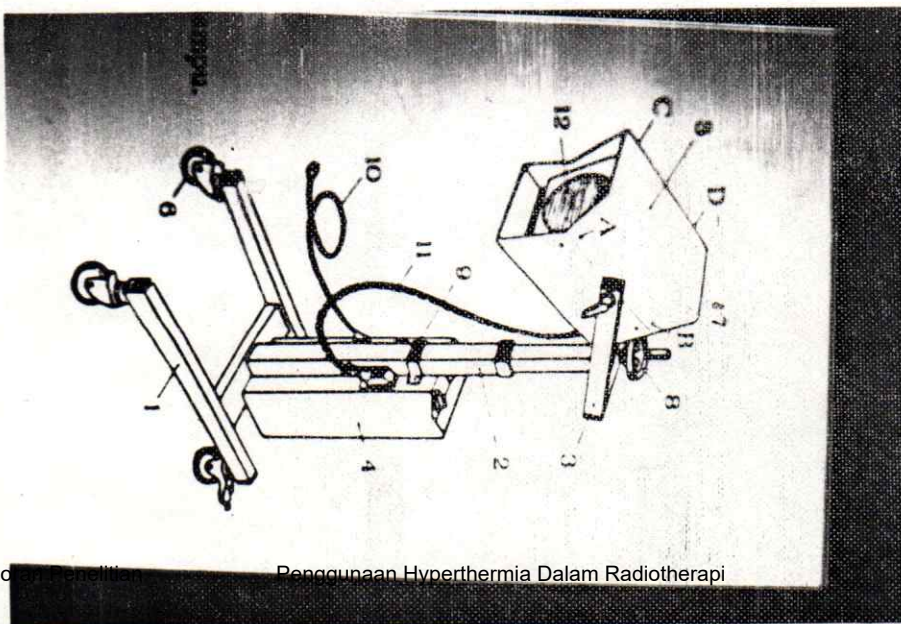
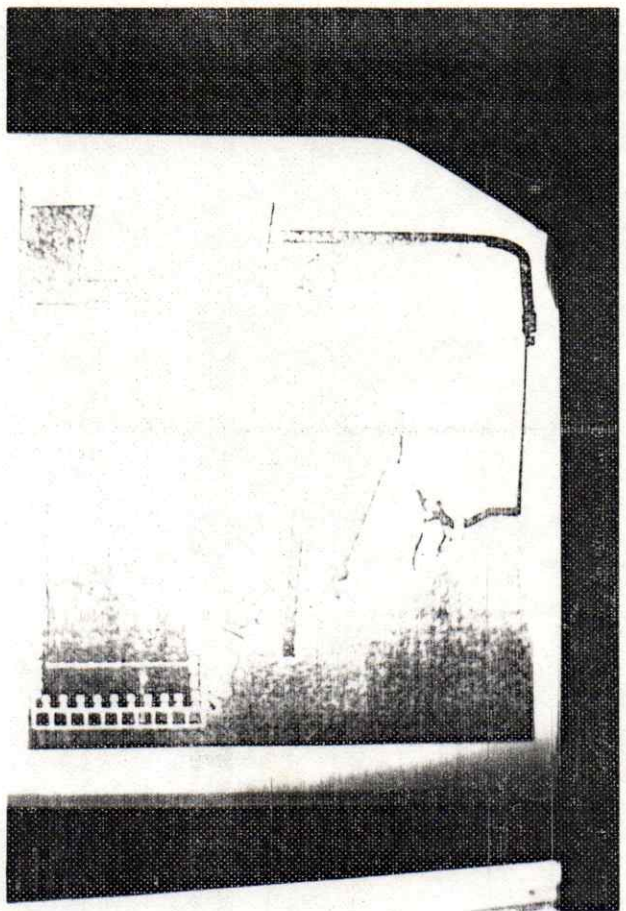
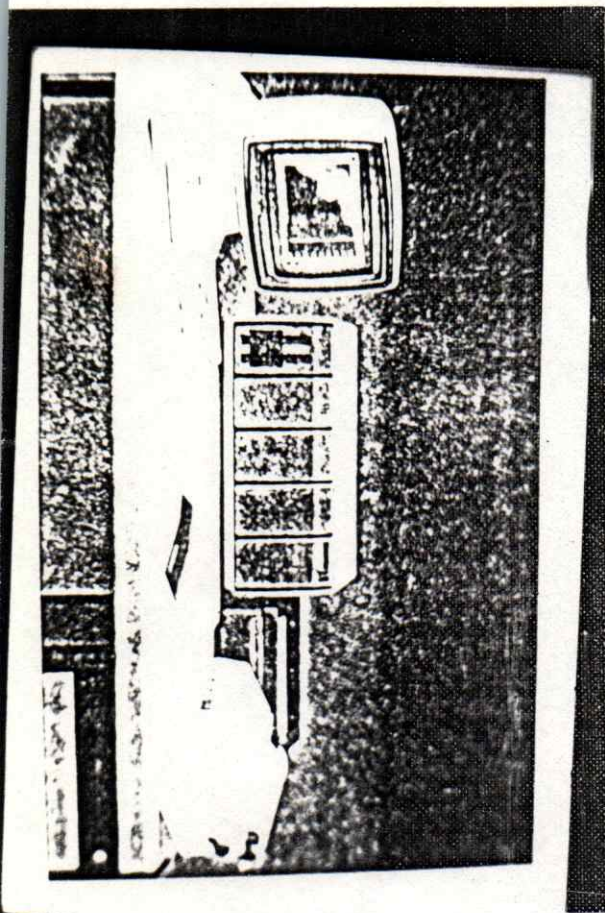
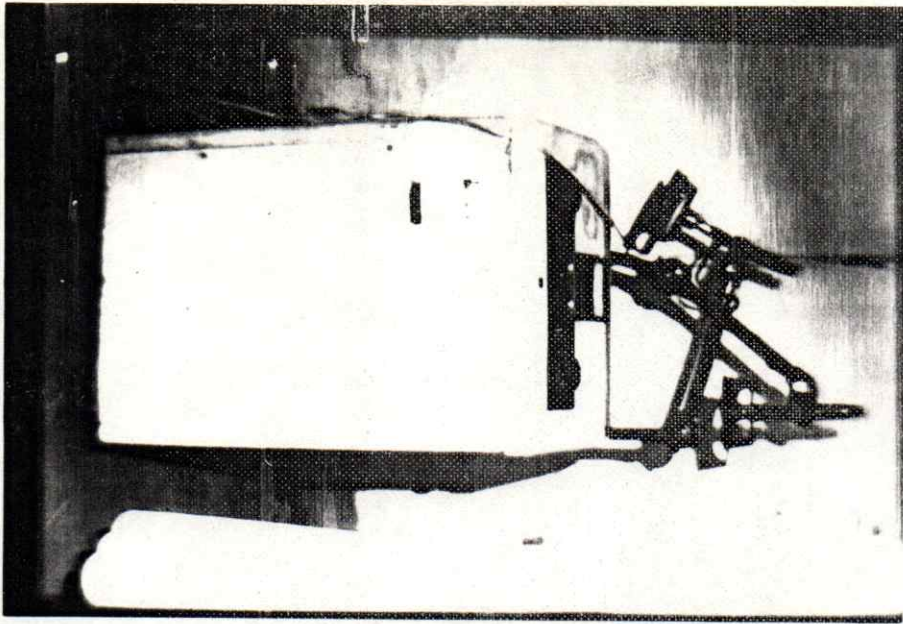
- * tumor yang radioresistant biasanya juga resistant terhadap cytostatica
- * sentral tumor sukar dicapai cytostatica
- * Dbrp. cytostatica lebih efektif pada 42°C mis. BLM, nitrosurea
- * nonproliferatif cell sesudah cytostatica bisa disensitifkasi dengan hyperthermi
- * synergetic dg. nitrosurea, cisplatin & amphotericine B

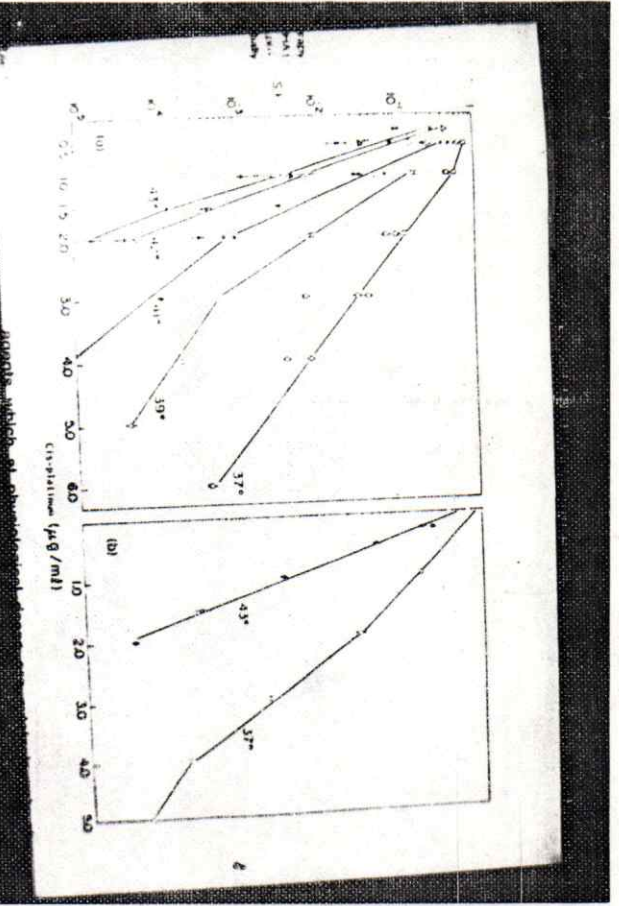
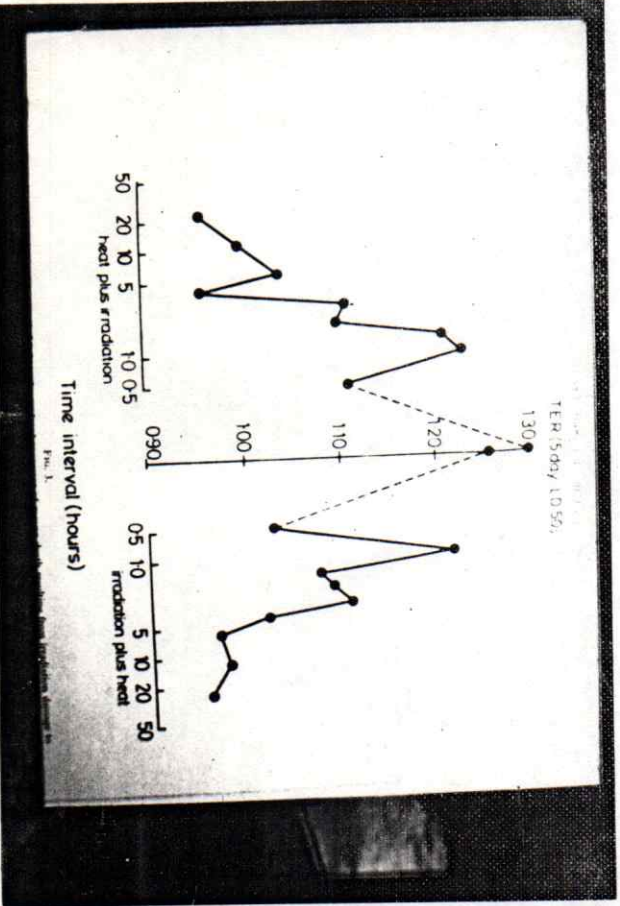
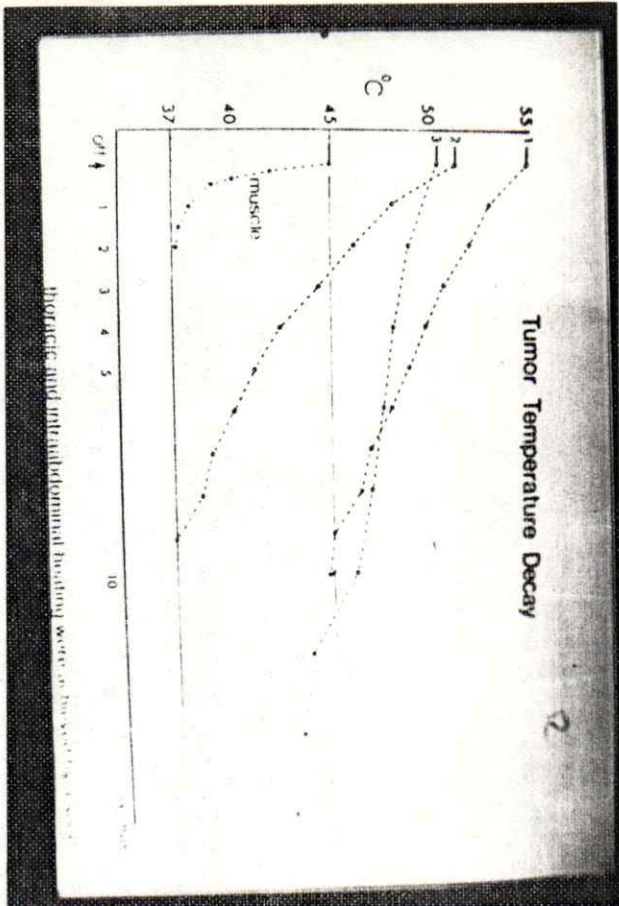
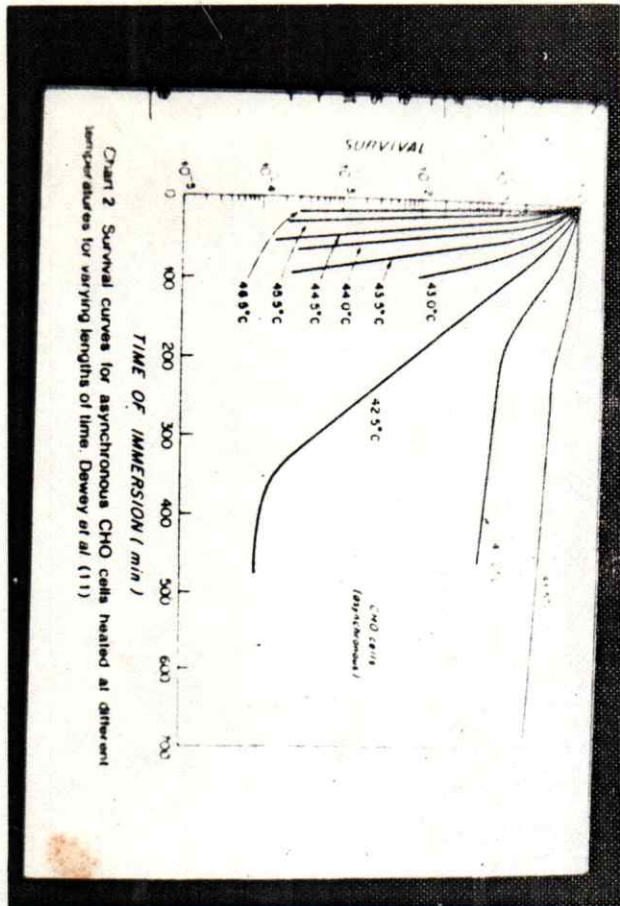


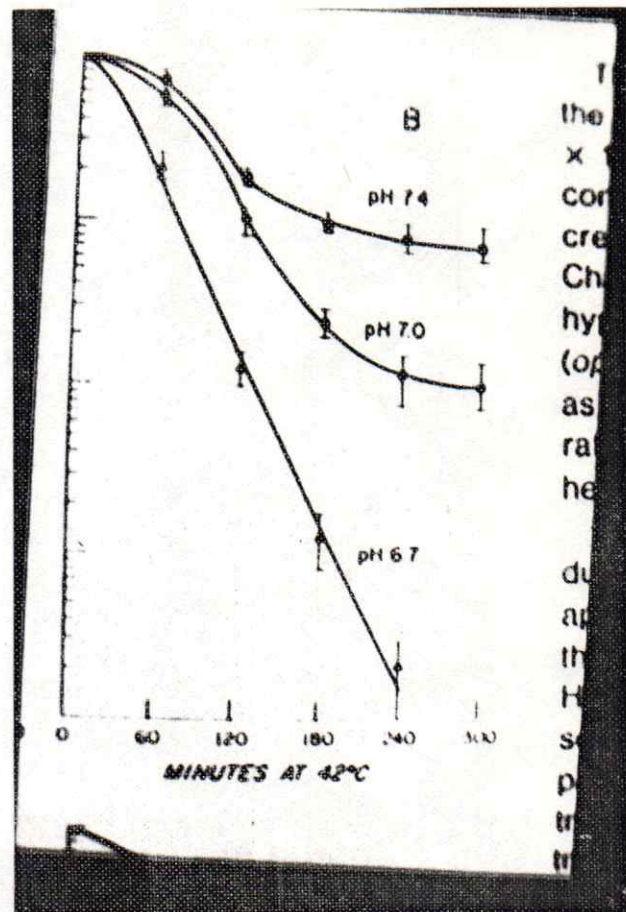
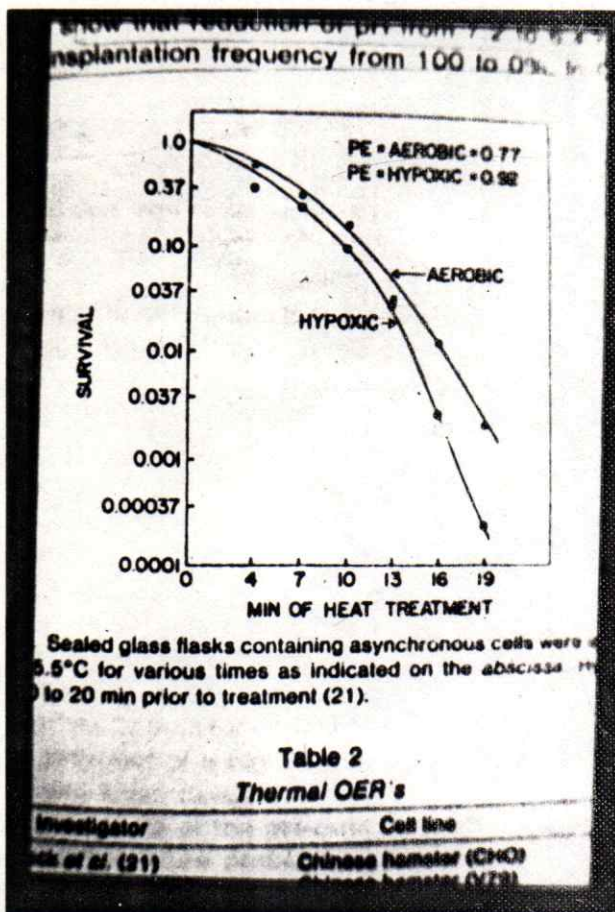
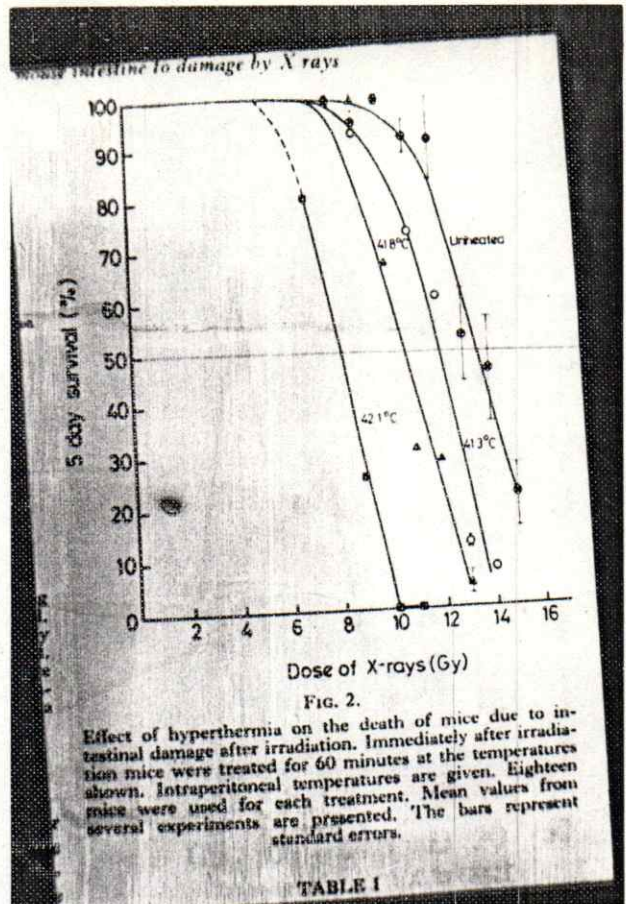
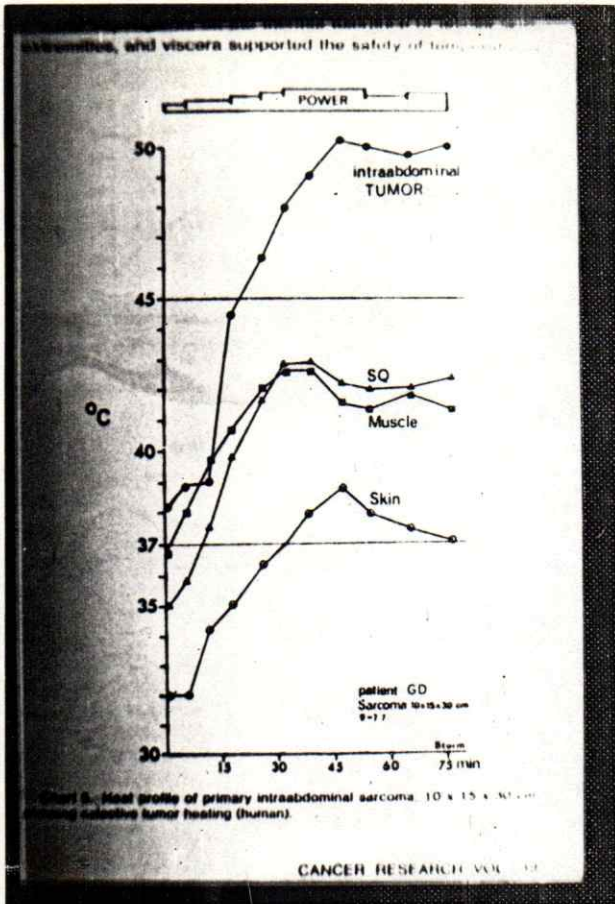
KOMBINASI HYPERTHERMI & RADIASI
 menguntungkan karena radiasi resistant terhadap :

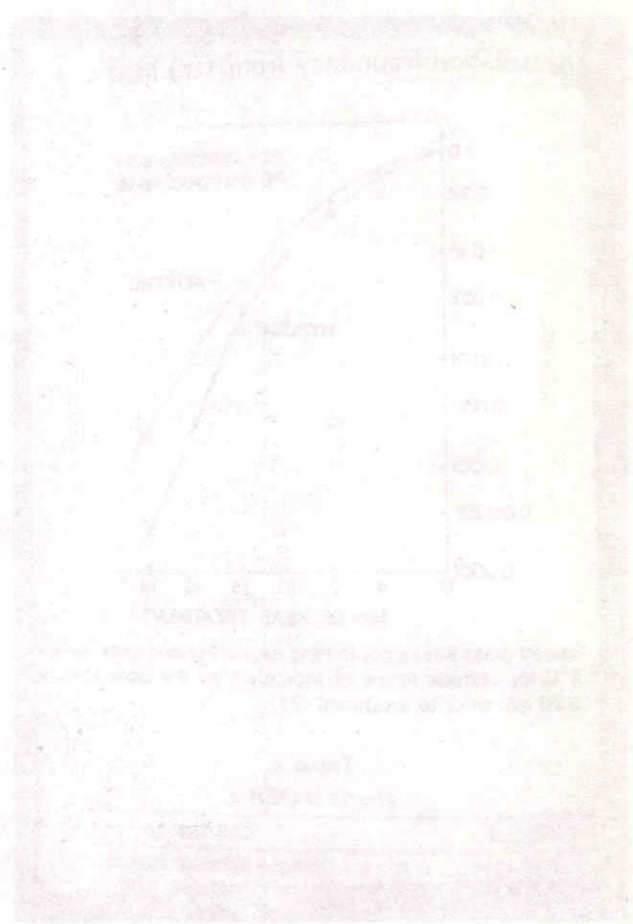
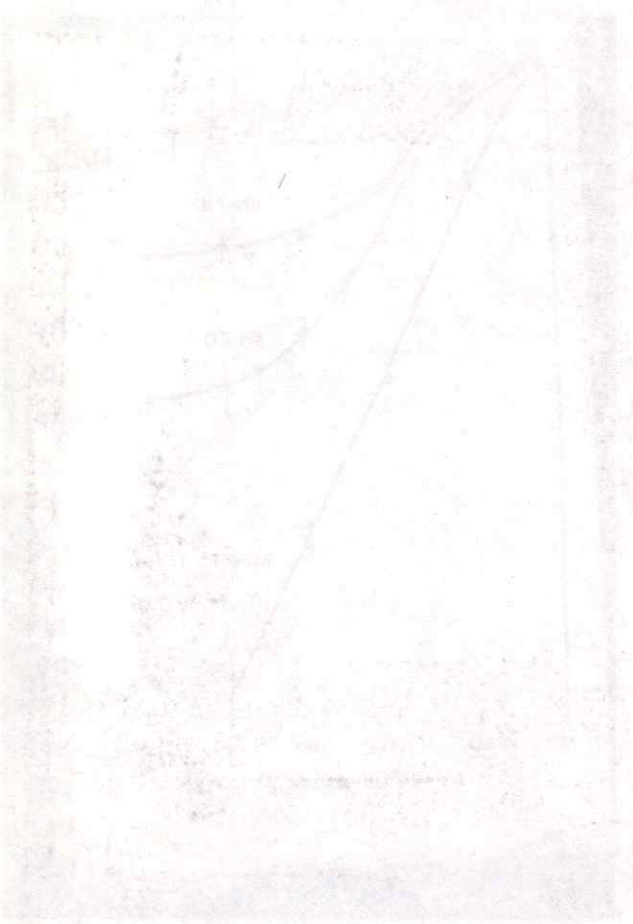
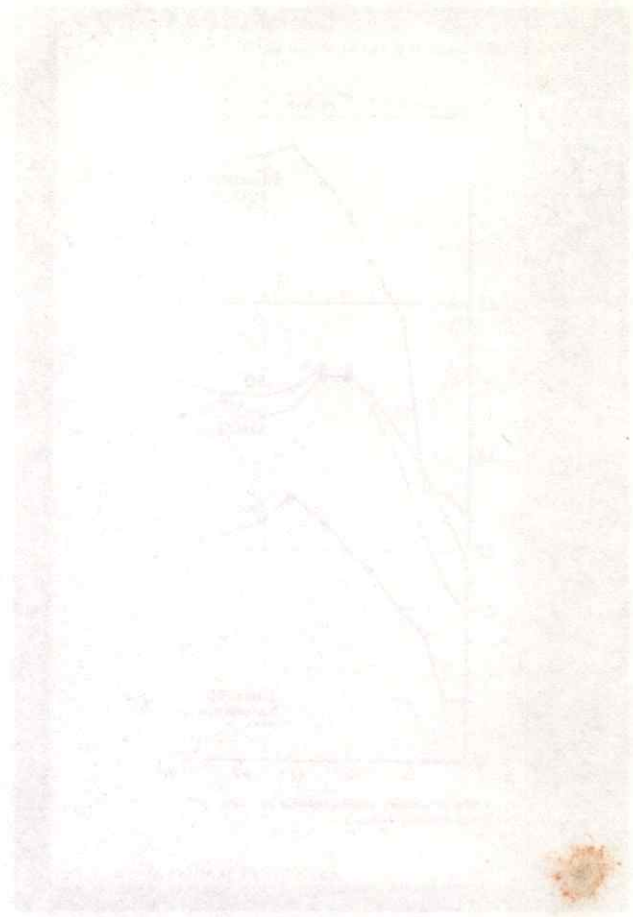
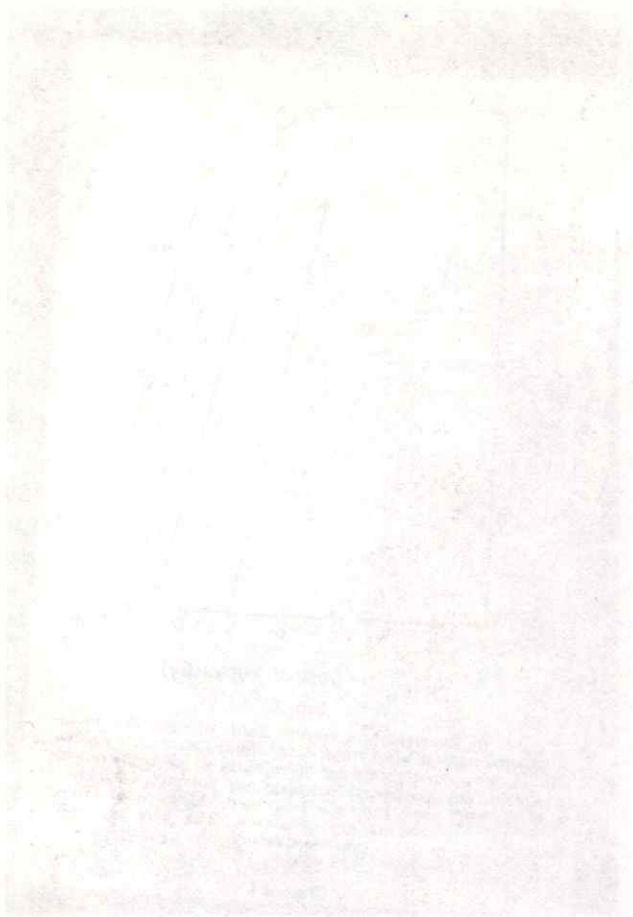
- * S phase
- * cell yang under nutrition
- * tumor yang avascular
- * tumor yang di central

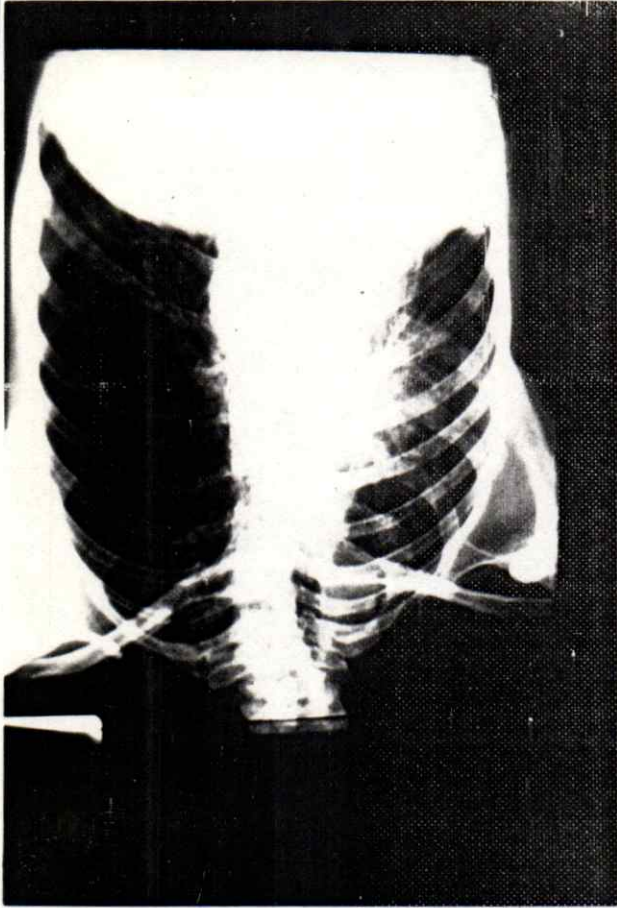
Hyperthermi justru sensitive untuk keadaan diatas ---> Kombinasi hyperthermi dan radiasi bersifat synergetic ---> dosis radiasi bisa lebih rendah utk. mencapai efek biologis yang sama (TER)



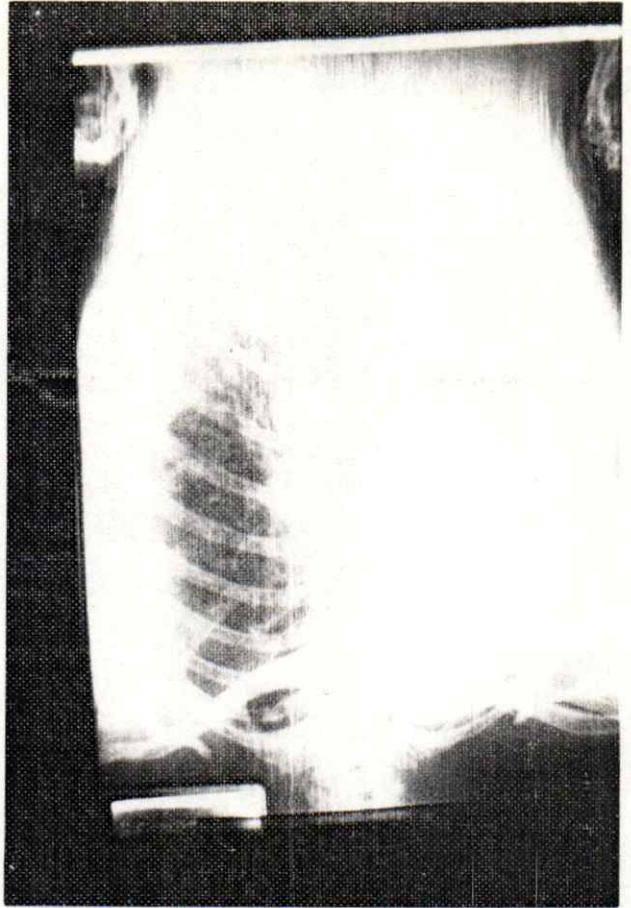




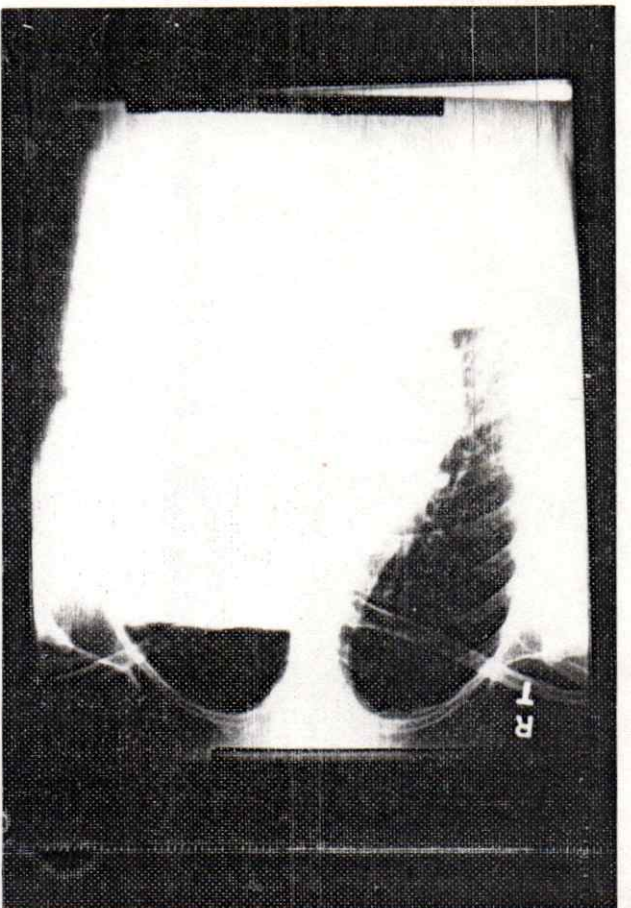
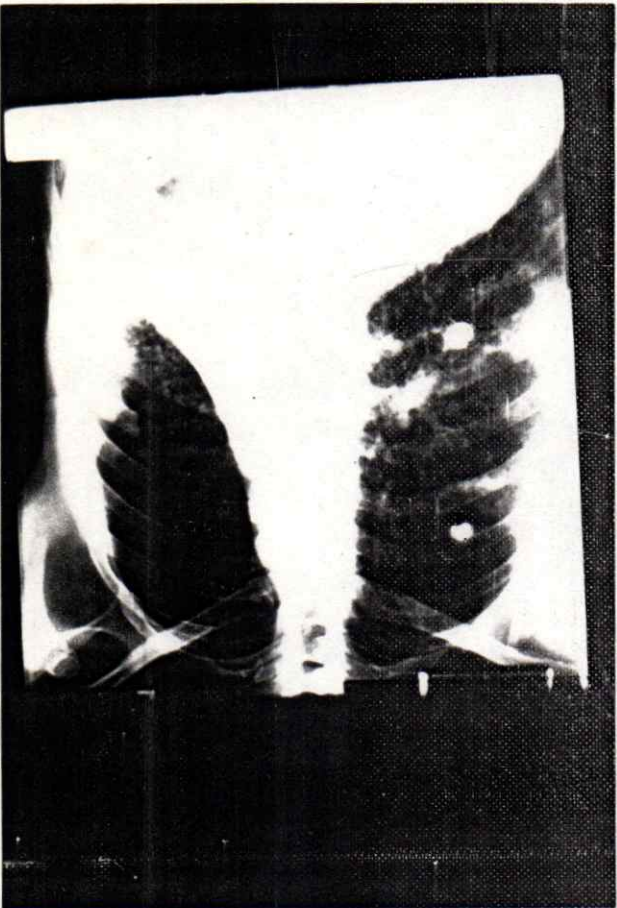




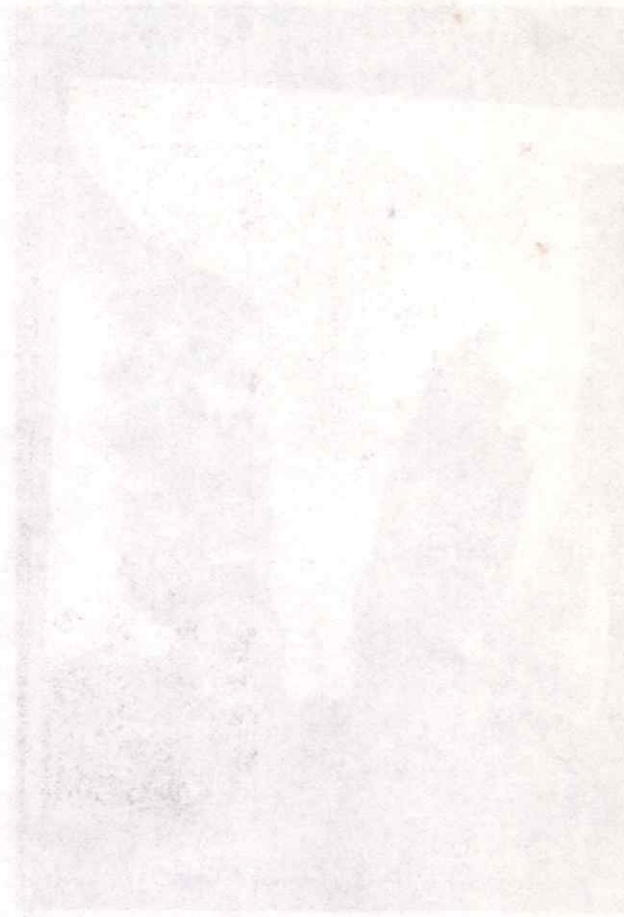
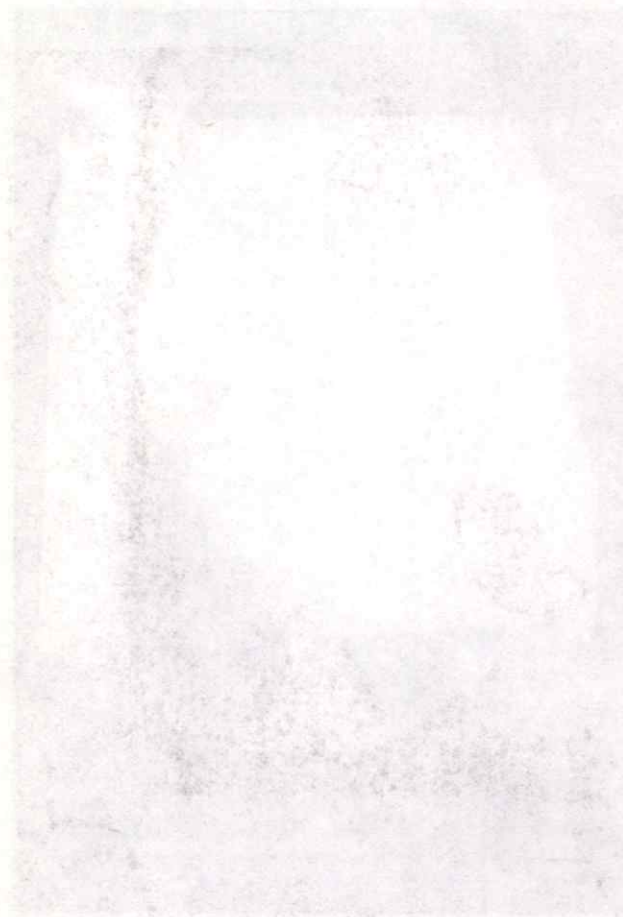
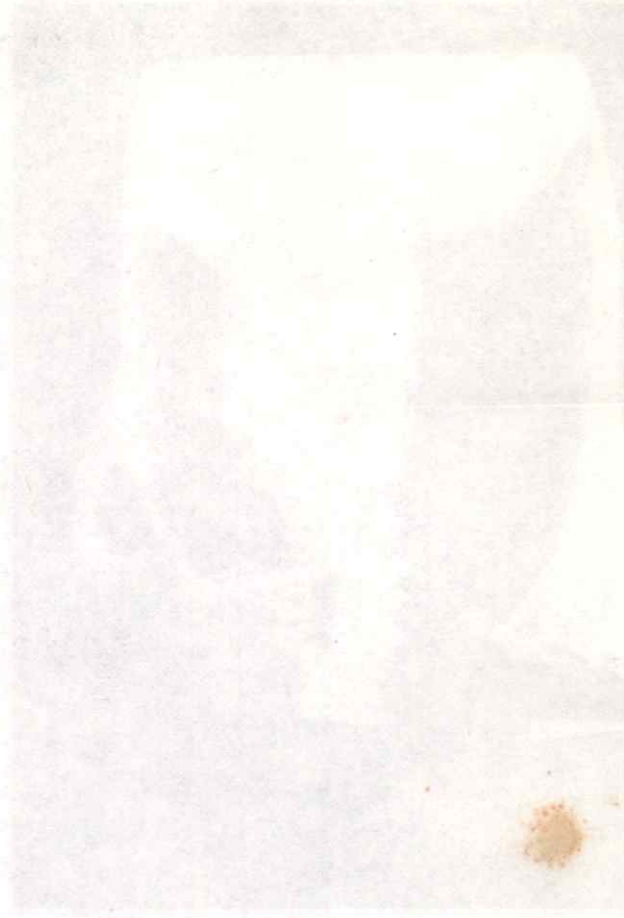
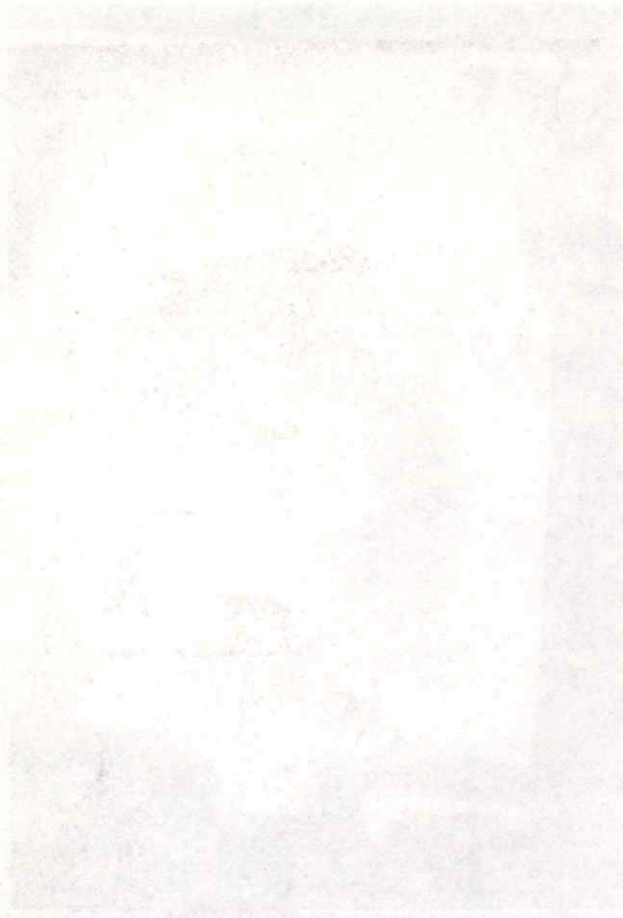
CARA NICEPRINT
DADA MICEPRINT

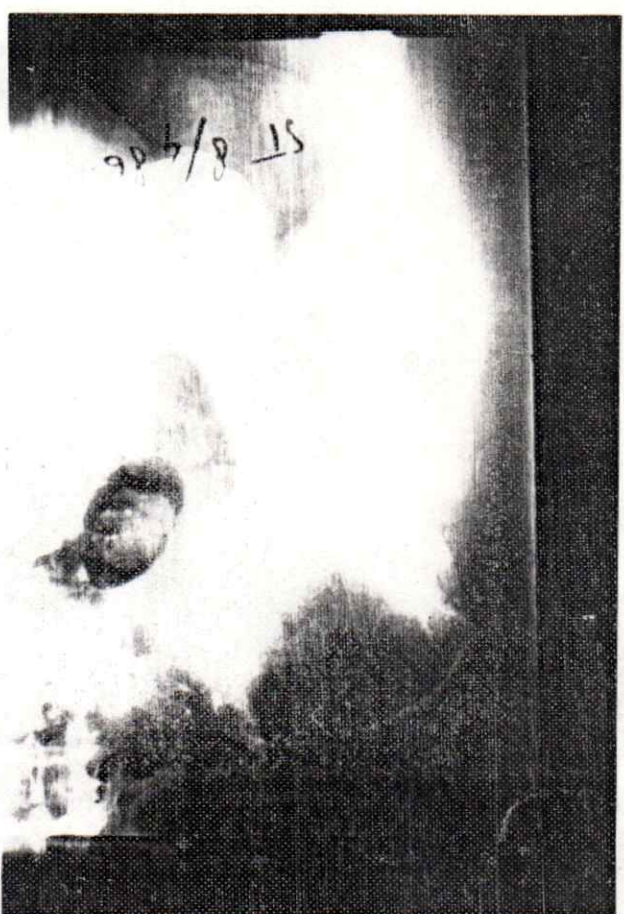
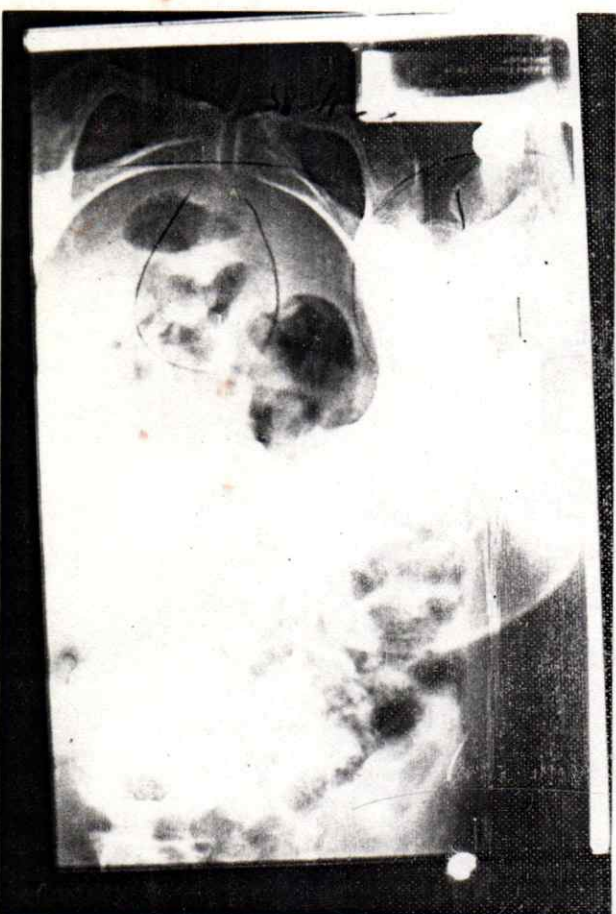
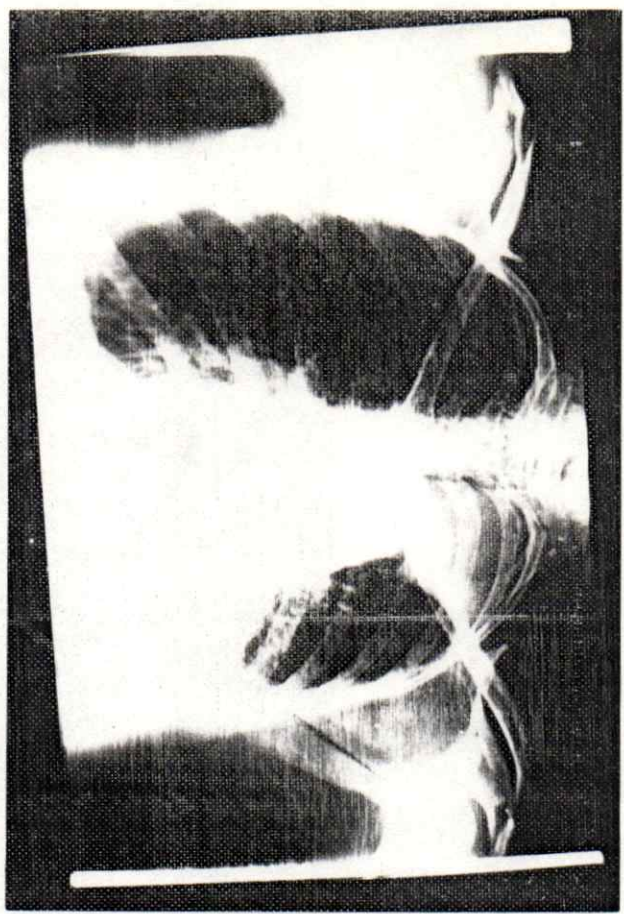
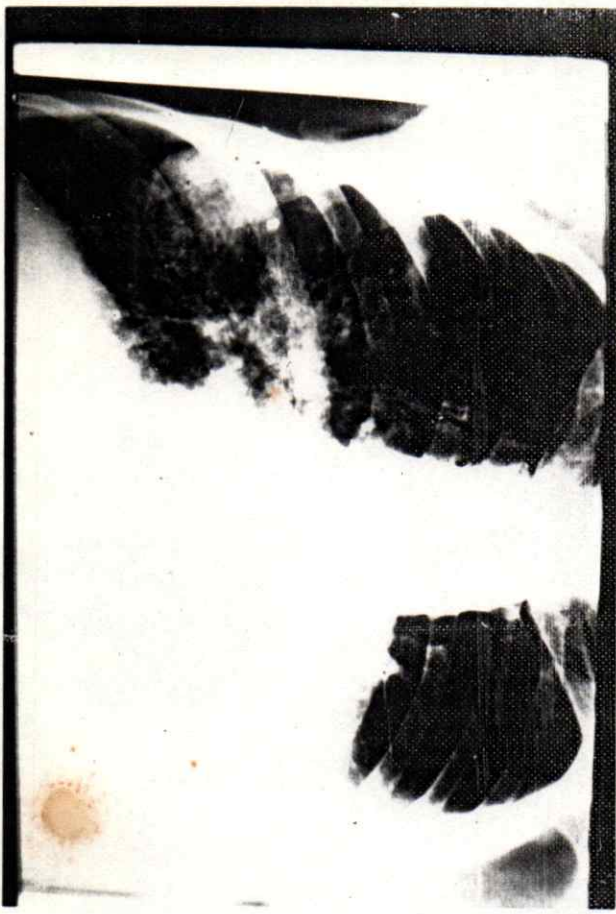


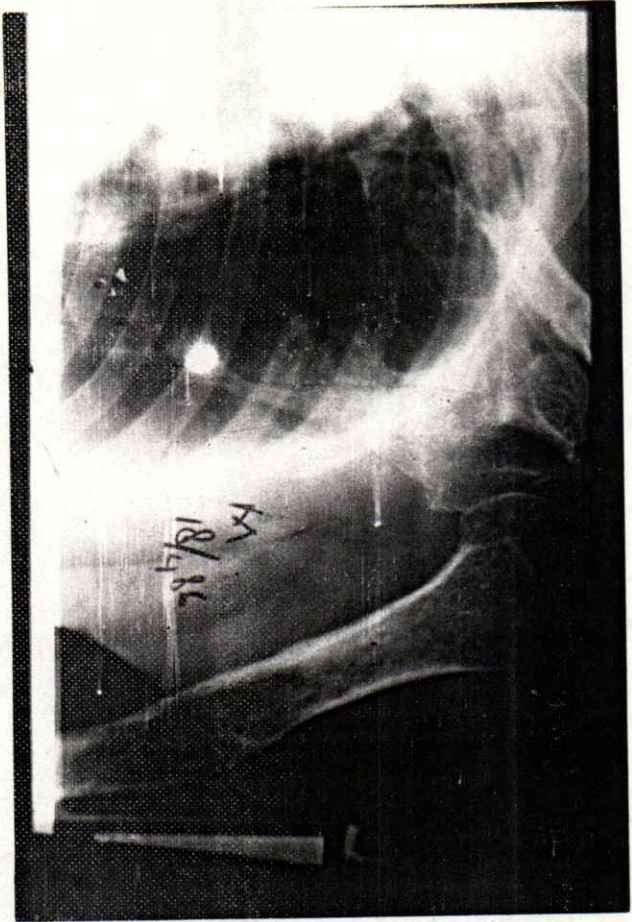
CARA NICEPRINT



CARA NICEPRINT







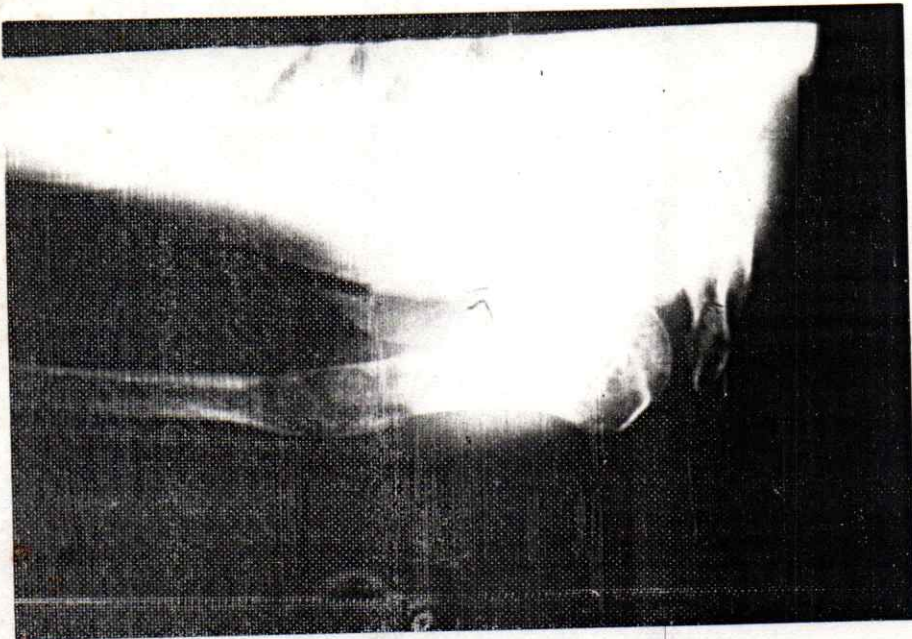
GAYA MICRPRINT

DATA DARI RSUD. DR. SOETOMO - SBY

83 penderita dengan hyperthermi :

- * tumor yang lanjut
- * tumor yang sangat besar
- * 70 penderita lemah disertai
- * anemia hebat
- * 10 penderita yang radioresistant
- * 10 penderita karies umum radiasi
- * 10 penderita hepatitis & pulmo

GAYA MICRPRINT



GAYA MICRPRINT

Perawatan dengan Hyperthermia Yang Baik dan Benar dengan pemberian "Hidrad" sebagai konduktor, dengan peninjauan berkala untuk melihat kesembuhan, dengan peninjauan berkala untuk melihat kesembuhan melalui metode P. G. Stenopik. Laporan oleh: Setiono Diran

NO	Penyakit	Perawatan	Hasil
1	10 "10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"
2	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"
3	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"
4	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"
5	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"
6	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"
7	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"
8	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"
9	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"
10	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"
11	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"
12	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"
13	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"
14	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"
15	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"
16	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"
17	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"
18	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"
19	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"
20	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"
21	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"
22	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"
23	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"
24	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"
25	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"
26	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"
27	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"
28	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"
29	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"
30	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"
31	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"
32	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"
33	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"
34	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"
35	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"
36	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"
37	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"
38	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"
39	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"
40	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"
41	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"
42	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"
43	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"
44	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"
45	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"
46	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"
47	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"
48	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"
49	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"
50	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"
51	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"
52	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"
53	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"
54	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"
55	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"
56	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"
57	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"
58	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"
59	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"
60	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"
61	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"
62	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"
63	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"
64	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"
65	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"
66	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"
67	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"
68	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"
69	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"
70	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"
71	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"
72	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"
73	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"
74	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"
75	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"
76	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"
77	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"
78	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"
79	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"
80	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"
81	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"
82	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"
83	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"
84	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"
85	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"
86	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"
87	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"
88	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"
89	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"
90	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"
91	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"
92	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"
93	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"
94	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"
95	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"
96	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"
97	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"
98	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"
99	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"
100	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"	10" 10" 10" 10"

GAYA MICRPRINT