



BRIN
BADAN RISET
DAN INOVASI NASIONAL

Mukh Syaifudin

Biologi Radiasi

Dasar-dasar dan Aplikasi

Buku ini tidak diperjualbelikan.

Biologi Radiasi

Dasar-dasar dan Aplikasi

Buku ini tidak diperjualbelikan.

Diterbitkan pertama pada 2023 oleh Penerbit BRIN

Tersedia untuk diunduh secara gratis: penerbit.brin.go.id



Buku ini di bawah lisensi Creative Commons Attribution Non-commercial Share Alike 4.0 International license (CC BY-NC-SA 4.0).

Lisensi ini mengizinkan Anda untuk berbagi, mengopi, mendistribusikan, dan mentransmisi karya untuk penggunaan personal dan bukan tujuan komersial, dengan memberikan atribusi sesuai ketentuan. Karya turunan dan modifikasi harus menggunakan lisensi yang sama.

Informasi detail terkait lisensi CC-BY-NC-SA 4.0 tersedia melalui tautan: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Buku ini tidak diperjualbelikan.

Mukh Syaifudin

Biologi Radiasi

Dasar-dasar dan Aplikasi

Penerbit BRIN

Buku ini tidak diperjualbelikan.

© 2023 Badan Riset dan Inovasi Nasional
Pusat Riset Teknologi Radioisotop, Radiofarmaka, dan Biosimetri

Katalog dalam Terbitan (KDT)

Biologi Radiasi: Dasar- Dasar dan Aplikasi/Mukh. Syaifudin–Jakarta: Penerbit BRIN, 2023.

xix+ 238 hlm.; 14,8 x 21 cm

ISBN 978-623-8052-56-1(*e-book*)

1. Radiologi
2. Biologi Radiasi
3. Ilmu Kedokteran

616.0757

Copy editor : Emsa Ayudia Putri
Proofreader : Sarah Fairuz & Rahma Hilma Taslima
Penata isi : Prapti Sasiwi
Desainer Sampul : Meita Safitri
Cetakan Pertama : Maret 2023



Diterbitkan oleh:
Penerbit BRIN, Anggota Ikapi
Direktorat Repositori, Multimedia, dan Penerbitan Ilmiah
Gedung B.J. Habibie Lt. 8, Jln. M.H. Thamrin No. 8,
Kb. Sirih, Kec. Menteng, Kota Jakarta Pusat,
Daerah Khusus Ibukota Jakarta 10340
Whatsapp: 0811-8612-369
E-mail: penerbit@brin.go.id
Website: penerbit.brin.go.id

 Penerbit BRIN
 [penerbit_brin](https://twitter.com/penerbit_brin)
 [penerbit_brin](https://www.instagram.com/penerbit_brin)

Buku ini tidak diperjualbelikan.

Daftar Isi

Pengantar Penerbit	xiii
Kata Pengantar	xv
Prakata	xvii
BAB I BIOLOGI SEL	1
A. Pendahuluan	1
B. Proses Hidup	3
C. Komponen sel	6
D. Aktivitas Sel dalam Menjalankan Fungsinya	14
E. Sel Prokariot dan Eukariot	15
F. Siklus Sel	16
G. Mitosis	18
H. Apoptosis sebagai Fenomena Aktif Sel	21
BAB II RADIASI DAN DOSIS RADIASI	27
A. Pendahuluan	27
B. Jenis Radiasi	29
C. Sistem Deteksi Radiasi	31
D. Satuan dan Dosis Radiasi	32
E. Paparan dan Batas Paparan	37
F. Karakteristik Radiasi	39

Buku ini tidak diperjualbelikan.

G. Peluruhan Radioaktif.....	42
H. Menghitung Pajanan dan Dosis.....	43
I. Manajemen Pajanan Radiasi	44
BAB III EFEK RADIASI PADA MANUSIA	45
A. Pendahuluan.....	45
B. Interaksi Radiasi dengan Materi Biologi	49
C. Efek Stokastik dan Deterministik.....	52
D. Efek Radiasi pada Organ	56
E. Efek Radiasi pada Sel	59
F. Efek Radiasi pada Kromosom	69
G. Efek Radiasi pada Asam Deoksiribonukleat.....	71
H. Karsinogenesis Radiasi	80
BAB IV DOSIMETRI BIOLOGI.....	83
A. Pendahuluan.....	83
B. Dosimetri Biologi	85
C. Aberasi Kromosom	90
D. Mikronuklei.....	97
E. Hubungan Dosis-efek Radiasi	108
F. Uji Fragment dengan <i>Premature Chromosome Condensation</i> (PCC)	109
G. Komponen Hematopoietik.....	114
H. Sel Sperma	115
I. Sel Folikel Rambut.....	115
J. Komponen Biokimia dalam Serum Darah	116
K. Komponen Urine	117
BAB V GENETIKA RADIASI: <i>p53 dan K-ras</i>	119
A. Pendahuluan.....	119
B. Gen Penekan Tumor	121
C. Terapi dengan Gen <i>p53</i>	129
D. Respons <i>p53</i> terhadap Pajanan Radiasi	130
E. Aktivasi Onkogen Ras.....	134

BAB VI SENYAWA <i>RADIOSENSITIZER</i> DALAM RADIOTERAPI	141
A. Pendahuluan.....	141
B. Sel Kanker dan Karakteristiknya	143
C. Radioterapi dan Parameternya	146
D. Senyawa <i>Radiosensitizer</i>	147
BAB VII METODE UJI DALAM BIOLOGI RADIASI <i>Comet Assay</i>	159
A. Pendahuluan.....	159
B. Perkembangan Teknik <i>Comet Assay</i>	163
C. Metodologi <i>Comet Assay</i>	165
BAB VIII PENELAAHAN KEGANASAN KEDUA PASCA RADIOTERAPI	179
A. Pendahuluan.....	179
B. Kanker dan Sifat-sifat Biologinya	180
C. Radioterapi dan Efek Sampingnya	183
D. Penelaahan Keganasan Kedua.....	188
BAB IX PENUTUP	195
DAFTAR PUSTAKA.....	201
INDEKS	231
TENTANG PENULIS.....	237

Buku ini tidak diperjualbelikan.

Daftar Gambar

Gambar 1.1	Struktur Tipikal Sel Hewan dengan Komponen-Komponennya.....	9
Gambar 1.2	Jam Siklus Sel	17
Gambar 1.3	Tahapan Proses Mitosis	20
Gambar 1.4	Mekanisme Apoptosis	23
Gambar 1.5	Contoh tampilan mikroskopis sel apoptosis dan sel limfosit manusia akibat radiasi.	25
Gambar 2.1	Spektrum elektromagnetik dengan rentang dari gelombang radio (kiri) hingga sinar kosmis (kanan) dilengkapi skala panjang gelombang dan frekuensi. ...	28
Gambar 2.2	Skema Peralatan untuk Mengukur Radiasi	32
Gambar 3.1	Perbedaan proses interaksi radiasi dengan suatu atom melalui ionisasi (kiri) dan eksitasi (kanan).	47
Gambar 3.2	Interaksi langsung dan tidak langsung antara radiasi pengion dengan materi DNA dalam suatu sel yang menyebabkan ionisasi dan eksitasi.	52
Gambar 3.3	Kurva hubungan insiden-dosis yang menunjukkan perbedaan antara efek deterministik (A) dan efek stokastik (B).....	55
Gambar 3.4	Struktur Kromosom	69
Gambar 3.5	Efek Radiasi	71

Buku ini tidak diperjualbelikan.

Gambar 3.6	Berbagai Macam Kerusakan DNA akibat Radiasi	72
Gambar 3.7	Berbagai Macam Mekanisme Perbaikan DNA	80
Gambar 4.1	Tiga hasil interaksi antara radiasi pengion dengan DNA meliputi <i>single strand break</i> (SSB), <i>double strand break</i> (DSB), kerusakan basa (<i>base damage</i> , BD) yang mengarah ke <i>cell cycle arrest</i> , aberasi kromosom dan kematian sel.....	85
Gambar 4.2	Proses pembentukan aberasi kromosom disentrik disertai fragmen asentrik akibat pajanan radiasi.	92
Gambar 4.3	Aberasi kromosom disentrik (tanda panah) sebagai indikator biologi yang khas untuk radiasi pengion pada kromosom metafase setelah diwarnai giemsa.	94
Gambar 4.4	Aberasi Kompleks.....	97
Gambar 4.5	Mikronuklei.....	99
Gambar 4.6	Sel mononukleat (a), binuleat (b), trinukleat (c), quadrinukleat (d) yang teramati dalam sitoplasma.	101
Gambar 4.7	Representasi proses atau mekanisme pembentukan awal MN disertai <i>nucleoplasmic bridge</i> (NPB) yang diterangkan secara lebih jelas dalam teks.	103
Gambar 4.8	Hubungan antara dosis-efek disentrik akibat radiasi sinar-X pada berbagai dosis. Persamaan mengikuti: $Y = 0 + (0.014 \pm 0.005D + (0.042 \pm 0.0025D^2))$	109
Gambar 4.9	Contoh hasil uji PCC untuk mendeteksi patahan kromosom (tanda panah).....	111
Gambar 5.1	Gen TP53 berada di kromosom 17 (lengan pendek p, 17p13), suatu daerah yang seringkali menghilang pada sel kanker manusia.	123
Gambar 5.2	Representasi skematik molekul p53 sel manusia yang terdiri dari daerah-daerah fungsional, <i>evolutionarily conserved</i> , dan mutasi <i>hotspot</i>	124
Gambar 5.3	Mekanisme induksi <i>growth arrest</i> dan apoptosis yang dimediasi oleh <i>p53</i>	125
Gambar 5.4	Mekanisme aktivasi gen <i>p53</i> melalui <i>ATM kinase</i> setelah DNA rusak akibat pajanan radiasi gamma.	132
Gambar 5.5	Struktur tiga dimensi onkogen ras atau <i>p21</i> yang terdiri dari 6 untai β -pleated dan 5 heliks- α serta 9 <i>loop-interconnecting</i>	135

Gambar 5.6	K- <i>ras</i> berlokasi di lengan pendek (p) dari kromosom pada posisi 12.1 (tanda panah).....	136
Gambar 5.7	Hasil analisis SSCP exon 1 gen K- <i>ras</i> yang diamplifikasi dari DNA genomic CRC dan mukosa.	139
Gambar 6.1	Proses pembentukan sel kanker, dimulai dari sel normal hingga sel keganasan	145
Gambar 6.2	Radiosensitisasi oleh Nikotinamide	151
Gambar 6.3	Frekuensi MN dalam sel limfosit darah perifer setelah penambahan ginseng pada berbagai variasi konsentrasi (G0: 0; G1:100 and G2:1000 $\mu\text{g/mL}$) sesaat setelah iradiasi gamma 0, 0.5 and 1.0 Gy. Tidak ada data untuk dosis 1 Gy konsentrasi 1000 $\mu\text{g/mL}$	156
Gambar 7.1	Contoh hasil pencitraan <i>Comet assay</i> yang menunjukkan kepala dan ekor komet yang dapat dikuantifikasi untuk menghitung kerusakan sel.	162
Gambar 7.2	Langkah-langkah dalam metodologi <i>comet assay</i>	166
Gambar 7.3	Metode <i>sandwich</i> pada persiapan preparat analisis tes komet.....	167
Gambar 7.4	Lima tingkat kerusakan DNA yang tervisualisasikan dengan tes komet.....	171
Gambar 7.5	Tampilan antar muka (<i>graphical user interface</i>) CASPLab <i>comet assay</i>	172
Gambar 7.6	Komet bentuk “halo” untuk kondisi <i>comet assay</i> netral (tanda panah) (kiri) dan hasil uji kerusakan sel sperma tikus (kanan).	175
Gambar 7.7	Kurva respons dosis yang menggambarkan hubungan antara dosis radiasi dan panjang ekor komet.	176
Gambar 8.1	Proses terjadinya mutasi penyebab kanker oleh berbagai sumber eksogen dan endogen.....	181
Gambar 8.2	<i>Positioning</i> pada peralatan radioterapi yang juga berpengaruh pada keberhasilan terapi.	184
Gambar 8.3	Teknik radioterapi dengan radiasi energi tinggi, seperti sinar gamma dengan target utama sel kanker menggunakan berkas radiasi yang diputar (tanda panah).	186

Pengantar Penerbit

Sebagai penerbit ilmiah, Penerbit BRIN mempunyai tanggung jawab untuk menyediakan terbitan ilmiah yang berkualitas. Upaya tersebut merupakan salah satu perwujudan tugas Penerbit BRIN untuk turut serta mencerdaskan kehidupan bangsa sebagaimana yang diamanatkan dalam pembukaan UUD 1945.

Dalam buku berjudul *Biologi Radiasi Dasar-dasar dan Aplikasi*, disajikan pembahasan sebuah ilmu atau sains terkait efek radiasi, namun hanya mencakup sebagian kecil dari begitu luasnya ilmu biologi radiasi seperti perubahan fenomena sel dan kromosom yang menyimpan sangat banyak misteri terkait interaksinya dengan radiasi. Mengupas perihal efek radiasi pada manusia yang membahas bagaimana interaksi radiasi dengan materi biologi, berbagai macam efek baik di tingkat molekuler, kromosom, seluler maupun jaringan, dan organ serta karsinogenesis radiasi.

Melalui buku ini, diharapkan dapat memberikan pencerahan dan pemahaman serta pengetahuan yang diperlukan, baik untuk pelaksanaan penelitian dan pengembangan atau sebagai pedoman penatalaksanaan guna mendukung keberhasilan dalam radioterapi dan kedaruratan nuklir atau sebagai suatu kemitraan dalam pembelajaran dan diklat di semua media ajar. Akhir kata, kami mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang telah membantu proses penerbitan buku ini.

Penerbit BRIN

Buku ini tidak diperjualbelikan.

Kata Pengantar

Penggunaan ilmu pengetahuan dan teknologi nuklir bersandar pada pemanfaatan energi yang terkait dengan reaksi inti atau reaksi nuklir dan radiasi dari berbagai zat radioaktif. Capaian dan manfaat dari penggunaan ilmu pengetahuan dan teknologi nuklir tersebut telah menyentuh berbagai bidang kehidupan manusia dan juga mendukung pencapaian target pembangunan berkelanjutan/*Sustainable Development Goals* (SDG) 2030. Namun, masih banyak pihak yang jika mendengar energi nuklir atau radiasi akan mengasosiasikan dengan suatu hal yang buruk, menyeramkan, dan bahkan mematikan. Padahal, terkait radiasi, kehidupan sehari-hari manusia tidak lepas dari radiasi, baik sumber yang berasal dari alam maupun buatan manusia yang justru memberikan manfaat baik bagi manusia.

Di Indonesia, kegiatan yang terkait dengan pemanfaatan ilmu pengetahuan dan teknologi nuklir sejatinya telah dimulai sejak awal tahun 1950-an. Pemerintah Republik Indonesia membentuk Panitia Negara untuk Penyelidikan Radioaktivitet yang diberi tugas untuk mengamati dan mengkaji radioaktivitas di lingkungan Indonesia. Hal itu dilakukan untuk mengantisipasi ramainya percobaan senjata nuklir oleh beberapa negara pada masa itu. Selanjutnya, untuk lebih memperkuat kemampuan Indonesia dalam bidang ilmu pengetahuan dan teknologi nuklir, Pemerintah Republik Indonesia membentuk Badan Tenaga Atom Nasional (BATAN). Sebagai komitmen untuk menggunakan ilmu pengetahuan dan teknologi nuklir hanya untuk tujuan kesejahteraan masyarakat maka program utama di tahap awal adalah membangun kemampuan dalam pemanfaatan radiasi melalui bidang kesehatan. Pemerintah pada awal tahun 1960 membangun

reaktor nuklir yang digunakan untuk riset dan memproduksi radio-isotop sebagai bahan utama kedokteran nuklir.

Dalam tahun-tahun selanjutnya, program riset, dan aplikasi di bidang radiasi terus dilakukan oleh BATAN, yang dalam perjalanannya berubah menjadi Badan Tenaga Nuklir Nasional dan kemudian melebur ke dalam Badan Riset dan Inovasi Nasional (BRIN). Riset dan aplikasi tersebut mencakup topik yang terkait dengan interaksi radiasi dengan materi, pengukuran radiasi, faktor keselamatan radiasi serta aplikasi radiasi di bidang pertanian, industri, dan kesehatan. Pada saat yang sama, upaya untuk memberikan informasi kepada masyarakat juga dilakukan melalui berbagai media, termasuk melalui bidang pendidikan dari tingkat dasar hingga perguruan tinggi serta penerbitan brosur, buletin dan buku.

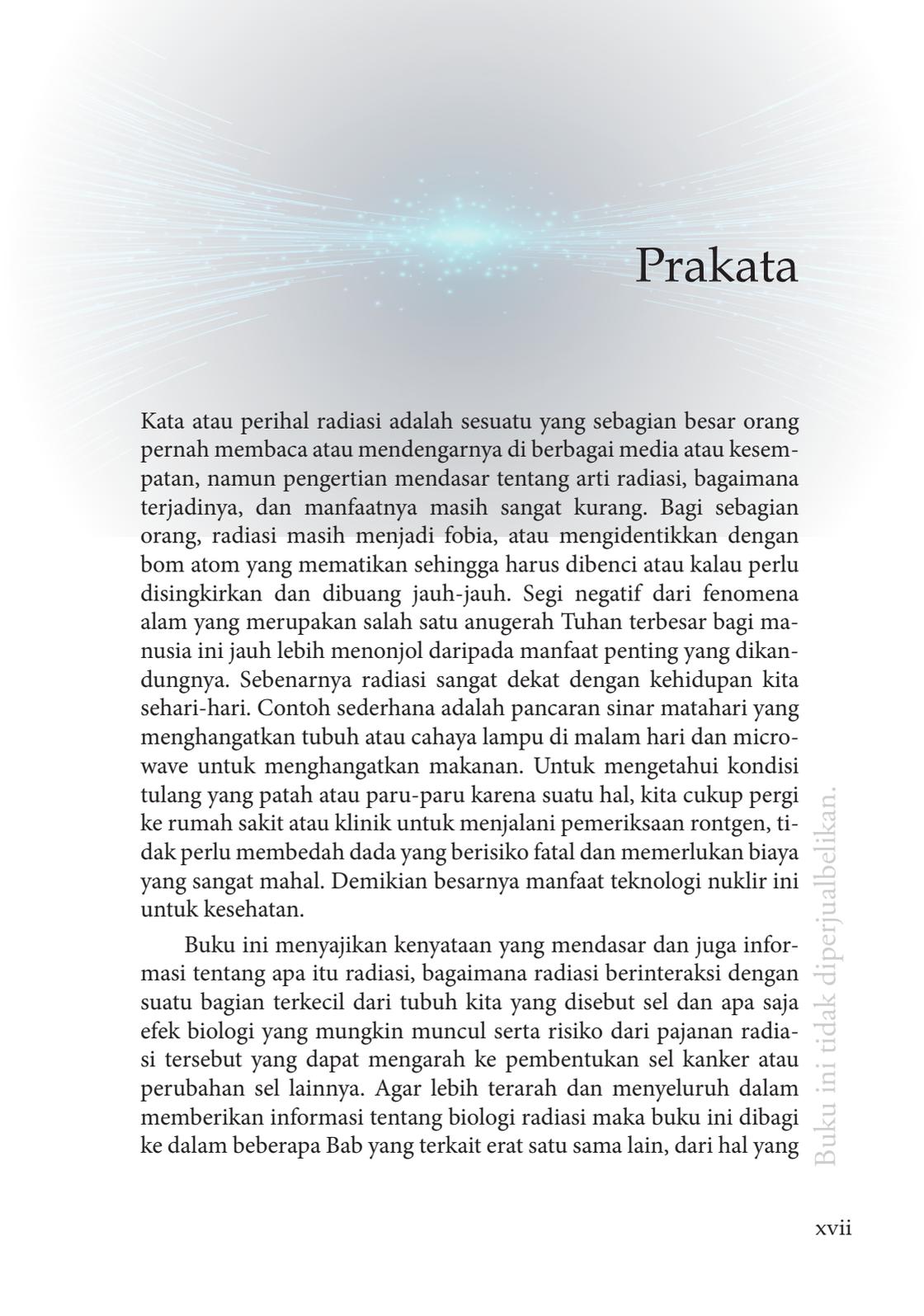
Buku ini termasuk bagian dari upaya mendiseminasikan perihal pengertian radiasi, bagaimana radiasi berinteraksi dengan materi dan hasil-hasil riset lain dalam bidang khusus yang disebut biologi radiasi. Menilik dari cakupan buku ini, maka bagi pembaca yang ingin mengetahui tentang elemen dasar radiasi, buku ini memberikan informasi yang sangat baik tentang apa itu radiasi, dosis radiasi, bagaimana pengukuran, dan perhitungan dosis radiasi serta efeknya pada manusia. Di sisi lain, bagi mahasiswa dan praktisi yang belajar dan bergelut dengan bidang biologi radiasi, buku ini juga memberikan uraian dan pembahasan tentang riset terkait aplikasi di bidang medis dilengkapi dengan status terkini.

Oleh karena itu, semoga buku ini dapat memberikan manfaat yang besar bagi pembaca, meningkatkan literasi terhadap ilmu dan pengetahuan nuklir dan juga turut mengurangi pemahaman yang salah tentang radiasi pada khususnya dan ilmu pengetahuan dan teknologi nuklir pada umumnya. Semoga buku ini juga dapat berkontribusi bagi kemajuan ilmu pengetahuan dan teknologi nuklir di Indonesia.

Yogyakarta, September 2022

Prof. Dr. Ir. Anhar Riza Antariksawan

Buku ini tidak diperjualbelikan.



Prakata

Kata atau perihal radiasi adalah sesuatu yang sebagian besar orang pernah membaca atau mendengarnya di berbagai media atau kesempatan, namun pengertian mendasar tentang arti radiasi, bagaimana terjadinya, dan manfaatnya masih sangat kurang. Bagi sebagian orang, radiasi masih menjadi fobia, atau mengidentikkan dengan bom atom yang mematikan sehingga harus dibenci atau kalau perlu disingkirkan dan dibuang jauh-jauh. Segi negatif dari fenomena alam yang merupakan salah satu anugerah Tuhan terbesar bagi manusia ini jauh lebih menonjol daripada manfaat penting yang dikandungnya. Sebenarnya radiasi sangat dekat dengan kehidupan kita sehari-hari. Contoh sederhana adalah pancaran sinar matahari yang menghangatkan tubuh atau cahaya lampu di malam hari dan microwave untuk menghangatkan makanan. Untuk mengetahui kondisi tulang yang patah atau paru-paru karena suatu hal, kita cukup pergi ke rumah sakit atau klinik untuk menjalani pemeriksaan rontgen, tidak perlu membedah dada yang berisiko fatal dan memerlukan biaya yang sangat mahal. Demikian besarnya manfaat teknologi nuklir ini untuk kesehatan.

Buku ini menyajikan kenyataan yang mendasar dan juga informasi tentang apa itu radiasi, bagaimana radiasi berinteraksi dengan suatu bagian terkecil dari tubuh kita yang disebut sel dan apa saja efek biologi yang mungkin muncul serta risiko dari pajanan radiasi tersebut yang dapat mengarah ke pembentukan sel kanker atau perubahan sel lainnya. Agar lebih terarah dan menyeluruh dalam memberikan informasi tentang biologi radiasi maka buku ini dibagi ke dalam beberapa Bab yang terkait erat satu sama lain, dari hal yang

Buku ini tidak diperjualbelikan.

mendasar hingga aplikasinya seperti di bidang medis. Bab pertama mengulas tentang biologi sel, bagian terkecil dari organisme yang mengandung banyak misteri, yang menjadi dasar dan patokan dalam mempelajari hal-hal yang terkait biologi radiasi, yang akan dijelaskan secara mendalam pada bab-bab berikutnya. Bab kedua, yang merupakan dasar dari buku ini adalah pembahasan tentang radiasi dan dosisnya serta besaran-besarnya. Bab ketiga yang merupakan inti dari buku ini adalah efek radiasi pada manusia yang membahas bagaimana interaksi radiasi dengan materi biologi, berbagai macam efek baik di tingkat molekuler, kromosom, seluler maupun jaringan, dan organ serta karsinogenesis radiasi.

Bab ke empat, dibahas tentang biodosimetri yang sangat bermanfaat untuk menentukan dosis radiasi yang diterima seseorang dan memperkirakan risiko akibat terkena pajanan radiasi berdasarkan hasil akhir biologi yang muncul dan mudah dikenali. Bab kelima dibahas tentang genetika radiasi yakni pembahasan tentang dua gen utama (*p53* sebagai pelindung genom dan *ras* yang terkait protein untuk pertumbuhan sel) yang memiliki peran sangat vital dalam pengaturan fungsi sel setelah terkena suatu stimulan dari luar seperti radiasi. Bab ke enam dibahas tentang senyawa kimia yang dapat digunakan untuk membuat sel, khususnya sel kanker, lebih radiosensitif atau sebaliknya lebih resisten. Bab ke tujuh disajikan satu metode dalam biologi radiasi yakni *Comet assay* yang dipakai secara meluas di berbagai bidang karena keunggulannya. Bab ke delapan berisi kajian tentang kajian keganasan kedua pasca radioterapi yang menekankan tentang adanya risiko kambuh atau efek samping setelah terapi kanker dengan radiasi yang ternyata jauh lebih besar keuntungan yang diperoleh.

Buku ini mencoba menyajikan pembahasan sebuah ilmu atau sains terkait efek radiasi, namun hanya mencakup sebagian kecil dari begitu luasnya ilmu biologi radiasi seperti perubahan fenomena sel dan kromosom yang menyimpan sangat banyak misteri terkait interaksinya dengan radiasi. Akhirnya semoga buku yang disusun ini dapat memberikan pencerahan dan pemahaman serta pengetahuan yang diperlukan baik untuk pelaksanaan penelitian dan pengem-

bangan atau sebagai pedoman penatalaksanaan guna mendukung keberhasilan dalam radioterapi dan kedaruratan nuklir atau sebagai suatu kemitraan dalam pembelajaran dan diklat di semua media ajar.

Penulis

Buku ini tidak diperjualbelikan.



BAB I

BIOLOGI SEL

A. Pendahuluan

Biologi adalah ilmu yang mempelajari tentang hidup. Apakah arti dari hidup? Ada ratusan jawaban dalam mendefinisikannya. Sejumlah buku dan literatur mencoba menggambarkan arti kehidupan dengan daftar setengah lusin fitur berdasarkan apa yang dimiliki atau dilakukannya (Chamary, 2019). Cara untuk mengenali arti hidup atau kehidupan adalah sesuatu yang mudah. Sebagai contoh makhluk hidup, yaitu kucing, tanaman, manusia, dan makhluk hidup lainnya. Sementara komputer, udara, air, dan lainnya bukan merupakan makhluk hidup. Jadi, apakah itu arti hidup? Bagaimana sesuatu yang hidup begitu berbeda dari benda mati seperti batu dan lain sebagainya? Bab ini menjelaskan tentang hidup, dari mana datangnya, dan bagaimana hal ini dapat berfungsi. Para ahli biologi sel telah sepakat dalam menggambarkan suatu aturan umum untuk segala yang hidup di dunia ini (Schatz, 2007; The Basic Structural, 2019).

Hidup adalah sel. Teori menyatakan bahwa sel terdiri dari tiga karakteristik dasar, yaitu a) semua kehidupan disusun oleh sel; b) sel

adalah unit fungsional terkecil yang dapat melakukan semua fungsi kehidupan; dan c) semua sel harus berasal dari sel sebelumnya. Sedangkan beberapa definisi hidup yang lain adalah sebagai berikut (Schatz, 2007; Alberts dkk., 2013).

- 1) Kualitas yang membedakan sesuatu yang vital dan fungsional dari yang tidak hidup atau sesuatu yang mati atau suatu materi kimia murni.
- 2) Keadaan suatu materi yang kompleks atau individual yang dicirikan oleh kapasitas untuk melakukan suatu aktivitas fungsional tertentu, seperti metabolisme, pertumbuhan dan reproduksi.
- 3) Sederet kejadian fisik dan mental yang membentuk keberadaan suatu individu.

Di dalam ilmu biologi, definisi atau ciri-ciri hidup didasarkan pada tujuh kriteria berikut ini (Schatz, 2007).

- 1) Mampu mempertahankan beberapa kondisi berimbang dalam struktur bagian dalamnya. Keadaan ini disebut sebagai *homeostasis*.
- 2) Strukturnya sangat terorganisir.
- 3) Mampu mengurai atau menyusun nutrisi untuk melepas atau menyimpan energi berdasarkan kebutuhan. Hal ini disebut sebagai metabolisme.
- 4) Harus tumbuh, yang berarti strukturnya berubah dengan waktu yang berkelanjutan.
- 5) Harus menunjukkan adaptasi ke lingkungan.
- 6) Harus dapat merespons ke stimulus lingkungan sesuai keperluan (berlawanan dengan adaptasi, yang terjadi sepanjang waktu).
- 7) Harus dapat bereproduksi dengan sendirinya.

Sel adalah komponen dasar segala sesuatu yang hidup. Tubuh manusia terdiri dari triliunan sel. Mereka menyusun struktur tubuh, mengambil nutrisi dari makanan, merubah nutrisi tersebut menjadi energi, dan menjalankan fungsi tertentu. Sel juga mengandung bahan herediter dan dapat membuat salinannya sendiri. Sel memi-

liki banyak bagian, masing-masing dengan fungsi yang berbeda. Beberapa dari bagian tersebut dinamakan organel, yakni struktur khusus dan spesial yang menjalankan tugas tertentu dalam sel. Sel yang menyusun tumbuhan dan hewan, termasuk organisme bersel banyak. Kantong ini tersusun dari membran dengan dua lapisan pospolipid yang bersifat semipermeabel sehingga memungkinkan sesuatu bahan menembus ke dalam atau keluar sel dengan mengblokir materi lainnya (Schatz, 2007).

Sel merupakan sesuatu yang diskret dan mudah dikenali dari bentuknya. Semua sel dikelilingi oleh satu struktur yang disebut membran sel yang dapat diibaratkan seperti dinding rumah, bertindak sebagai pemisah nyata antara bagian internal sel dan lingkungan eksternalnya. Membran ini dapat pula diartikan sebagai membran plasma. Dengan demikian, sel adalah unit fundamental kehidupan yang tersusun dari milyaran molekul yang memiliki sifat dan aktivitas biologi tertentu. Setiap sel mampu merespons lingkungannya dan berkomunikasi satu sama lain untuk membentuk jaringan, organ, dan organisme utuh (Alberts dkk., 2013).

Biologi sel atau sitologi yang merupakan cabang ilmu biologi yang mempelajari tentang sel yang merupakan unit fungsional terkecil dari makhluk hidup, strukturnya sangat kompleks dan menyimpan berjuta-juta rahasia kehidupan. Hanya sebagian kecil dari ilmu tentang hidup yang telah dibahas dan masih sangat banyak yang belum terungkap.

B. Proses Hidup

Biologi adalah ilmu yang mempelajari sesuatu yang hidup. Semua yang hidup disebut organisme. Tumbuhan dan hewan keduanya adalah organisme hidup. Diperkirakan terdapat lebih dari 100 juta spesies yang hidup di dunia saat ini. Tetapi bagaimana kita menentukan apakah sesuatu itu hidup atau tidak hidup; hal ini akan bergantung pada tujuh proses sebagai berikut (Cooper, 2000).

1. Melakukan Gerak

Hewan dan tumbuhan memiliki kemampuan untuk bergerak. Tumbuhan berakar dan bergerak perlahan saat mereka tumbuh, akhirnya menghujam ke tanah dan sel puncaknya bergerak ke atas menuju arah sinar. Hewan, di lain pihak, dapat bergerak dengan menggerakkan seluruh tubuhnya untuk mencari makan dan berlindung untuk menghindari bahaya.

2. Melakukan Respirasi

Respirasi atau pernafasan adalah proses pengeluaran energi dari makanan yang dimakan. Semua makhluk hidup melakukan respirasi karena mereka memerlukan energi untuk tumbuh, untuk mengganti sel yang usang, serta untuk bergerak. Respirasi dilakukan oleh mitokondria sel yang dapat berlangsung dengan oksigen (aerobik) dan tanpa oksigen (anaerobik). Respirasi aerobik memerlukan oksigen dan akan melepaskan sejumlah besar energi. Respirasi anaerobik tidak memerlukan oksigen dan melepaskan lebih sedikit oksigen.

3. Sensitif

Semua organisme hidup adalah sensitif terhadap perubahan di lingkungannya. Hewan merespons secara cepat terhadap berbagai stimulus seperti panas, cahaya, suara, sentuhan, dan zat kimia yang memiliki rasa dan bau. Di lain pihak, tumbuhan secara umum kurang sensitif dan responsnya lebih lambat. Tumbuhan merespons terhadap cahaya dengan mengarahkan batang dan daun ke arah datangnya cahaya, bunga dari beberapa tumbuhan membuka di pagi hari dan menutup di malam hari ketika gelap. Terdapat pula beberapa tumbuhan seperti *Venus flytrap* yang merespons terhadap sentuhan.

4. Tumbuh atau berkembang

Semua organisme hidup akan berkembang. Hewan berhenti berkembang setelah mencapai dewasa, bahkan ketika berhenti berkembang bahan-bahan dalam tubuh hewan tetap diganti dari makanannya. Tumbuhan terus berkembang sepanjang hidupnya.

5. Melakukan Ekskresi

Semua yang hidup menghasilkan sampah yang tidak berguna atau berbahaya dan perlu dibuang. Ekskresi adalah proses pembuangan sampah metabolik. Tumbuhan menyimpan substansi sampah pada daunnya, dan sampahnya akan terbuang ketika daunnya gugur. Hewan membuang sampah karbon dioksida dan sampah yang lain melalui urine dan keringat.

6. Melakukan Reproduksi

Semua yang hidup harus menghasilkan keturunan untuk mempertahankan kelangsungan hidup spesies melalui proses yang disebut reproduksi. Tumbuhan menghasilkan biji yang akan menjadi tumbuhan baru dari spesies yang sama. Hewan melakukan reproduksi dengan bertelur atau beranak. Reproduksi dapat dibagi menjadi dua jenis, yakni seksual yang memerlukan dua induk dan penyatuan dua gamet, dan aseksual di mana induk bereproduksi dengan sendirinya. Reproduksi atau perkembangbiakan pada hewan dapat terjadi secara kawin (generatif) dan tidak kawin (vegetatif). Perkembangbiakan generatif dapat melalui pembuahan di luar tubuh dan di dalam tubuh. Perkembangbiakan pada hewan juga dibagi menjadi tiga macam, yaitu ovipar di mana perkembang biakannya dengan bertelur; vivipar di mana berkembang biak dengan melahirkan; dan ovovipar berkembang biak dengan bertelur dan melahirkan. Sedangkan perkembangbiakan secara tidak kawin atau vegetatif biasanya terjadi pada hewan tingkat rendah (Faradiba, 2021).

7. Memerlukan Nutrisi

Nutrisi diperlukan untuk memperoleh energi dan untuk pertumbuhan yang diperoleh dari makanan. Tumbuhan mampu membuat makanannya sendiri dengan proses fotosintesis menggunakan cahaya matahari untuk mengubah molekul sederhana, seperti karbon dioksida dan air menjadi molekul karbohidrat yang lebih kompleks. Hewan memperoleh makanannya dari tumbuhan dan hewan lain sebagai sumber nutrisinya. Hewan mengambil substansi kompleks

dan mengurainya menjadi molekul kecil, sederhana, dan bersifat larut yang digunakan untuk energi dan pertumbuhan.

C. Komponen sel

Pada umumnya sel terlalu kecil untuk dapat dilihat tanpa menggunakan mikroskop. Ukuran beberapa lapisan sel tetap sangat kecil, yaitu kurang dari 50 mikron. Sel tumbuhan rata-rata berukuran lebih besar, yang mungkin disebabkan karena mengandung vakuola yang berisi air (Schatz, 2007; Yang dkk., 2011). Ukuran ini merupakan penanda fundamental yang memengaruhi desain, kemampuan, dan fungsi suatu sel. Sel akan terus bertambah ukurannya hingga mencapai maksimum, kemudian mereka akan berhenti membelah. Ukuran sel ini dibatasi oleh rasio antara area permukaan dengan volumenya.

Berbagai macam komponen berada di dalam sel. Sembilan puluh persen dari sel terdiri dari cairan yang disebut sitoplasma, terbuat dari larutan seperti agar-agar (*jelly*), serta mengandung asam amino bebas, protein, karbohidrat, lemak, dan sejumlah molekul lain. Kondisi lingkungan sel, yaitu kandungan sitoplasma dan inti serta susunan asam deoksiribonukleat/*deoxyribonucleic acid* (DNA) memengaruhi regulasi ekspresi gen yang merupakan aspek sangat penting dari proses keturunan (*inheritance*). Unsur-unsur dalam sel, meliputi 59% hidrogen (H), 24% oksigen (O), 11% karbon (C), 4% nitrogen (N), dan 2% unsur lainnya seperti fosfor (P), sulfur (S), dan sebagainya. Sedangkan makromolekul terdiri dari 50% protein, 15% asam nukleat, 15% karbohidrat, 10% lipid, dan 10% komponen lainnya (Schatz, 2007).

Sel manusia juga mengandung sitoskeleton yang merupakan jaringan panjang terbuat dari fiber yang menyusun jejaring-kerja struktural sel. Sitoskeleton memiliki beberapa fungsi penting seperti pembentuk sel, berperan dalam pembelahan sel, dan memungkinkan sel bergerak. Komponen sel ini juga memberikan sistem seperti jejak yang mengarahkan pergerakan organel dan substansi lain dalam sel.

Komponen sitoplasma adalah sitosol dan organel. Bahan yang dikandung oleh sitosol adalah air dan sejumlah besar molekul. Organel, yang juga memiliki membran, ditemukan pada organisme

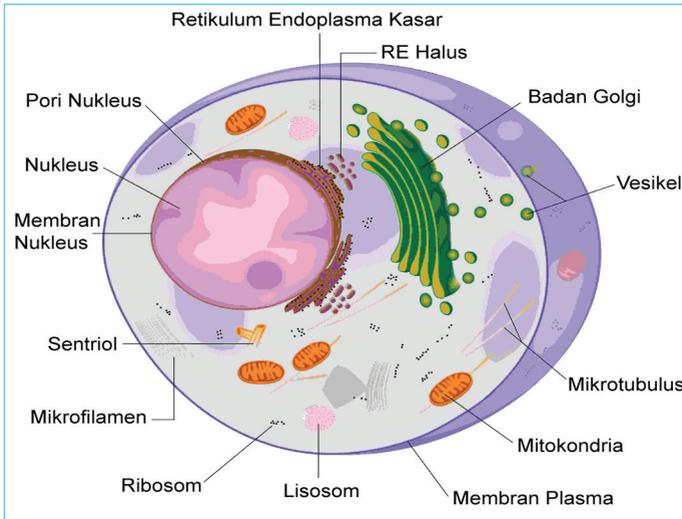
eukariot yang “lebih tinggi”. Organel-organel dalam sel tersebut adalah sebagai berikut (Schatz, 2007; Campbell dkk., 2002; Pollard dkk., 2017).

- 1) Dinding sel – membantu melindungi membran plasma dan berperan penting dalam mendukung dan melindungi sel. Berupa lapisan luar tebal terbuat dari selulosa.
- 2) Sitoplasma – suatu membran rangkap dari jenis jeli, berada di bagian dalam sel, melindungi sel dengan menahan organel terpisah satu sama lain. Membantu menahan sel tetap stabil dan merupakan tempat di mana reaksi biokimia vital berlangsung.
- 3) Nukleus atau inti (dalam sel eukariot) – berukuran besar, organel berbentuk oval, tempat di mana materi genetik (DNA) berada dan proses transkripsi *ribonucleic acid* (RNA) berlangsung. Inti ini merupakan organel yang diselimuti membran, ditemukan pada semua sel eukariot, dan merupakan organel sangat penting karena mengontrol aktivitas sel sempurna serta berperan penting dalam reproduksi.
- 4) Membran inti – membran berlapis dua yang melindungi inti dengan menyelimutinya dan bertindak sebagai perisai inti sel dan organ sel lainnya.
- 5) Nukleolus – membran yang penting di dalam inti. Organel ini berperan vital dalam memproduksi ribosom sel, mengandung RNA untuk membuat protein, merupakan tempat sintesis asam ribonukleat/*ribonucleic acid* (RNA).
- 6) Retikulum endoplasma (RE) – berperan penting untuk sintesis protein. Organel ini merupakan jejaring transpor untuk molekul yang ditujukan untuk modifikasi dan lokasi yang spesifik. Ada dua jenis RE, yaitu kasar dan halus. RE kasar memiliki ribosom dan cenderung lebih banyak dalam bentuk ‘lembaran’; dan RE halus tidak memiliki ribosom dan cenderung berupa jejaring tubular. RE membantu pergerakan material di sekitar sel, mengandung enzim yang membantu membangun molekul dan menyusun protein. Fungsi utamanya adalah sebagai tempat penyimpanan dan sekresi. RE halus adalah tempat glikosilasi

dan modifikasi beberapa obat dengan sitokrom enzim P450 dalam sel hati.

- 7) Ribosom – berada pada retikulum endoplasmik dan berada “bebas” dalam sitosol, yang merupakan tempat di mana RNA ditranslasikan menjadi protein.
- 8) Aparat Golgi – bentuknya seperti kantong, penting untuk glikosilasi dan sekresi. Aparat Golgi adalah sumber energi sel. Disini protein dan molekul lainnya dibuat untuk dibawa keluar sel. Membantu pergerakan bahan-bahan dalam sel. Menyusun, mengepak, dan mengirim bahan ke seluruh sel.
- 9) Lisosom – kantong digestif yang ditemukan hanya pada sel hewan; merupakan titik penting pada pelumatan (*digestion*), membantu dalam pembaruan sel dan penguraian bagian sel yang tua.
- 10) Peroxisom – dengan menggunakan oksigen organel ini melakukan reaksi katabolik baik pada tumbuhan maupun hewan. Dalam organel ini, enzim yang disebut katalase digunakan untuk memecah hidrogen peroksida menjadi air dan gas oksigen.
- 11) Mikrotubulus – terbuat dari tubulin, dan menyusun sentriol, silia, dan lain-lain.
- 12) Sitoskeleton – mikrotubulus, aktin, dan filamen *intermediate*.
- 13) Mitokondria – tempat untuk merubah makanan menjadi energi (produksi adenosin tripospat, ATP) melalui respirasi aerobik. Organel ini memiliki 2 membran yang bentuknya berbeda untuk setiap sel, tetapi membentuk proyeksi yang disebut kristae. Mitokondria berukuran sama dengan satu bakteri, dan memiliki materi genetik (DNA) sendiri. Mitokondria merupakan organel berfilamen dan juga penting dalam fosforilasi oksidatif.
- 14) Vakuola – umumnya berhubungan dengan sel tumbuhan. Tumbuhan pada umumnya memiliki vakuola yang besar. Berfungsi membantu menahan bentuk sel dan mengandung air, makanan, sampah, dan lain-lain.

Struktur sel adalah suatu yang teratur dan merupakan hubungan antar unsur-unsur di dalam sel dalam suatu kesatuan sistem sebagai unit terkecil makhluk hidup. Adapun struktur sel selengkapnya diperlihatkan dalam Gambar 1.1.



Sumber: Structure of a Typical Animal Cell (2016)

Gambar 1.1 Struktur Tipikal Sel Hewan dengan Komponen-Komponennya

Adapun organel yang hanya ditemukan dalam sel tumbuhan dan tidak terdapat pada sel hewan adalah sebagai berikut (Susilawati & Bachtiar, 2018).

- a) Plastid – organel yang terikat pada membran, digunakan untuk menyimpan dan memproduksi makanan. Hal ini sama untuk seluruh sel prokariot. Sebagai contoh, mitokondria yang mengandung DNA dan melakukan replikasi. Organel ini meliputi kloroplast yang merubah cahaya/makanan menjadi energi (produksi ATP), leukoplast yang menyimpan tepung, protein dan lipida/lemak; dan kromoplast yang mengandung pigmen (memberi warna pada bunga).

- b) Dinding sel – pada sel prokariot dan tumbuhan, berfungsi memberikan dukungan struktural dan perlindungan. Dinding sel adalah salah satu bagian organel sel yang hanya terdapat pada tumbuhan, jamur, bakteri, dan alga. Bagian sel ini adalah struktur luar membran plasma sebagai batas ruang untuk sel dalam proses pertumbuhan.

Sitoplasma adalah rumah bagi sejumlah besar fungsi dan unsur struktural sel. Bagian sel ini berada dalam bentuk molekul dan organel yang digambarkan, seperti alat, perkakas, dan interior dari sel. Komponen utama dari molekul organik intraseluler ini adalah asam nukleat, protein, karbohidrat, dan lipida/lemak. Untuk sel prokariotik, yang merupakan sel tunggal dan sering terlihat dalam bentuk rantai, memiliki perbedaan struktur sel sehingga posisi asam nukleatnya juga berbeda. Asam nukleat adalah makromolekul yang mengandung kode genetik sel dan membantu dalam ekspresi kode tersebut. Ada dua kelompok utama asam nukleat, yakni DNA dan RNA. DNA adalah molekul yang mengandung semua informasi yang dibutuhkan untuk membangun dan mempertahankan sel; sedangkan RNA memiliki beberapa tugas terkait ekspresi informasi yang terkandung dalam DNA. Tentunya, asam nukleat tidak berdiri sendiri dalam melakukan fungsi (preservasi) dan mengekspresi bahan genetik, sel juga menggunakan protein untuk membantu mereplikasi genom dan menyelesaikan perubahan struktural interna yang menopang pembelahan sel (McDarby, 2015).

Di dalam sel juga terdapat tiga komponen lain, yaitu protein, karbohidrat, dan lipida. Protein adalah jenis molekul organik intraseluler yang tersusun dari rangkaian molekul kecil yang disebut asam amino, dan memiliki sejumlah fungsi dalam sel, baik katalitik maupun struktural. Sebagai contoh protein yang disebut enzim berfungsi merubah molekul seluler (protein, karbohidrat, lipida, atau asam nukleat) menjadi bentuk lain yang dapat membantu sel memperoleh energi, membangun struktur pendukung, atau membuang sampah. Karbohidrat, suatu tepung dan gula dalam sel adalah molekul organik jenis lainnya yang penting. Karbohidrat sederhana digunakan untuk kebutuhan energi menengah sel, sedangkan kar-

bohidrat kompleks digunakan sebagai simpanan energi intraseluler. Karbohidrat kompleks juga ditemukan pada permukaan sel dan berperan penting dalam pengenalan sel. Lipida atau molekul lemak adalah komponen membran sel baik membran plasma maupun berbagai membran intraseluler lainnya. Lipida juga terlibat dalam penyimpanan energi, serta meneruskan (*me-relay*) sinyal dalam sel dan juga sinyal dari aliran darah ke interior sel (Campbell dkk., 2008).

Seperti disebutkan sebelumnya bahwa beberapa sel memiliki struktur molekul yang disebut organel. Mirip dengan ruangan dalam suatu rumah, strukturnya dibagi habis untuk sisa interior sel dari membran intraseluler sendiri. Organel memiliki perangkat tingkat tinggi yang dibutuhkan untuk tugas spesifik dalam sel, contohnya adalah mitokondria yang dikenal sebagai pembangkit tenaga/energi dalam sel melalui reaksi kimia, dan ribosom sebagai tempat sintesis protein. Kedua organel sel ini akan dibahas lebih detail di paragraf berikut ini.

1. Mitokondria

Mitokondria (*mitokondrion singular*) adalah “generator listrik” dalam sel. Organel ini mengambil oksigen dan memproduksi karbon dioksida bersama dengan adenosin tripospat (ATP) sebagai bahan bakar sebagian besar aktivitas sel. Karena fungsi mitokondria yang berfungsi mengambil oksigen dan melepas CO₂ maka secara mudah diduga bahwa organel ini melakukan aktivitas bernafas, yakni respirasi seluler. Mitokondria tertutup oleh dua lapisan (membran), bagian luarnya halus dan berbentuk bulat, sedangkan bagian dalamnya berlipat-lipat sangat banyak yang memungkinkan area respirasi seluler secara maksimal. Di dalam membran ini banyak protein esensial yang diperlukan untuk berlangsungnya respirasi seluler. Mitokondria berdiameter beberapa mikrometer. Meskipun dapat dilihat di bawah mikroskop cahaya, namun tidak bisa diketahui secara detail apa yang sesungguhnya terjadi dalam organel ini (Schatz, 2007). Organel ini merupakan tempat memproses dan menyimpan ion kalsium, apoptosis, pengaturan metabolisme seluler, dan sintesis

steroid tertentu. Beberapa sel eukariot tidak memiliki mitokondria dan tidak mengonsumsi oksigen.

Mitokondria adalah pembangkit energi dalam sel karena memiliki program kematian sel. Mitokondria juga terlibat dalam jejaring transduksi sinyal, mengemisi suatu sinyal, dan merespons sinyal dari luar. Beberapa fakta tentang mitokondria telah ditemukan akhir-akhir ini, yakni sebagai berikut (Cooper, 2000; Albert dkk., 2008).

- a) Kode DNA dari mitokondria tidak seperti DNA pada umumnya (inti sel). DNA-nya dapat direplikasi, ditranskripsi dan bergerak membentuk nukleoid.
- b) Mitokondria dan nukleus dapat berkomunikasi satu sama lain melalui protein yang diambil dari luar, tetapi masih belum diketahui bagaimana mitokondria merespons balik ke nukleus.
- c) Mitokondria dapat merelokasi protein. Ruang antar membran dari mitokondria dapat mengoksidasi jembatan disulfida dari gugus sulfhidril meskipun kondisi di lingkungannya sangat tereduksi. Energi bebas ATP membuat *shock protein* dari mitokondria dengan energi 70 kilodalton (kDa), dan menghidrolisis untuk menggerakkan protein menembus membran bagian dalam mitokondria.
- d) Mitokondria dapat dibagi dan dilebur oleh mesin yang terdiri dari beberapa protein. Setiap dua membran mitokondria memiliki bentuknya sendiri, merubah mesin untuk berbagi dan melebur dengan sendirinya.
- e) Tubuh kita tetap memiliki keturunan maternal melalui DNA mitokondria. Mitokondria menspesialisasi energinya sendiri. DNA mitokondrial yang diturunkan (*uniparental*) membantu memastikan tidak terjadinya mutasi berbahaya pada sub unit yang dikode.

2. Ribosom

Ribosom merupakan salah satu organel kecil, padat, dan tidak memiliki membran. Diameter ribosom sekitar 17–20 mikrometer. Ribosom berfungsi sebagai tempat sintesis protein. Molekul utama

penyusun ribosom adalah RNA ribosomal atau disingkat rRNA serta protein. Ribosom ditemukan pada sel eukariot dan prokariot dan berjumlah sampai 1000 buah.

Ribosom terdiri atas dua sub unit, yaitu sub unit besar dan sub unit kecil. Kedua sub unit ini akan berfusi pada saat proses translasi berlangsung. Di dalam sel, ribosom berada di dua area sitoplasma. Beberapa ribosom ditemukan tersebar dalam sitoplasma yang disebut sebagai ribosom bebas, sedangkan ribosom lain yang menempel pada retikulum endoplasma disebut ribosom terikat. Permukaan retikulum endoplasma, di mana terdapat ribosom menempel, disebut retikulum endoplasma kasar (RER). Ribosom merupakan partikel padat yang tidak dibatasi membran. Ribosom terdiri dari sub unit besar dan sub unit kecil. Ribosom merupakan partikel yang kompak/padat, terdiri dari ribonukleoprotein, melekat pada permukaan eksternal dari membran RE, yang memungkinkan sintesis protein. Ribosom merupakan suatu partikel ribonukleoprotein yang berukuran kecil (20x30 nm). Ribosom terdiri dari dua unit yang dihasilkan di dalam nukleolus. Ribosom meninggalkan inti sebagai unit terpisah melalui pori-pori inti. Ribosom utuh dibentuk di dalam sitoplasma. Penyatuan ribosom di dalam sitoplasma ditujukan untuk mencegah terjadinya sintesis protein di dalam inti (Albert dkk., 2008).

Ribosom sel eukariot berukuran lebih besar dan lebih kompleks daripada ribosom sel prokariotik, memiliki massa partikel pada jangkauan $3,9-4,5 \times 10^6$ Dalton dan koefisien sedimentasi 80S. Ribosom ini terdisosiasi menjadi dua sub unit yang berbeda, dengan demikian komposisinya berbeda dari ribosom prokariotik (McDarby, 2015). Struktur ribosom merefleksikan fungsinya dalam mengumpulkan mRNA dengan tRNA sebagai pembawa asam amino. Suatu ribosom memiliki satu tempat pengikatan mRNA (sub unit kecil) dan tiga tempat pengikatan tRNA yang disebut dengan tempat E (*exit*), P (peptidil), dan A (aminosil) yang terdapat pada sub unit besar. Tempat E merupakan tempat keluar tRNA yang tidak bermuatan. Tempat P merupakan tempat pengikatan tRNA-peptidil yang melekat pada rantai polipeptida yang sedang tumbuh. Tempat A merupakan tempat pengikatan tRNA-aminoasil yang biasanya mengikat tRNA yang

membawa asam amino berikutnya yang akan ditambahkan pada rantai polipeptida (White, 2007).

Ribosom berperan penting dalam proses sintesis protein, suatu proses yang menerjemahkan mRNA menjadi protein. Seluruh proses sintesis protein disebut juga sebagai dogma sentral. Protein yang disintesis oleh ribosom bebas hanya digunakan di dalam sitoplasma. Fungsi ribosom yang lain adalah transkripsi. Transkripsi adalah sintesis RNA dari salah satu rantai DNA, yaitu rantai cetakan atau sense, sedangkan rantai DNA komplementnya disebut rantai anti-sense. Rentangan DNA yang ditranskripsi menjadi molekul RNA disebut unit transkripsi. Pada bakteri, ribosom disintesis di dalam sitoplasma melalui transkripsi beberapa ribosom gen operon. Proses perakitan melibatkan fungsi terkoordinasi lebih dari 200 protein sintesis dan pemrosesan empat rRNA, serta perakitan rRNA dengan protein ribosomal. Ribosom bebas dapat berpindah ke mana saja di sitosol kecuali di dalam inti sel dan organel lain. Protein yang dibentuk di ribosom ini akan dikeluarkan dari sitosol dan digunakan oleh sel (Solomon dkk., 2002). Untuk organel kloroplast, membran dan organel lainnya tidak akan dibahas.

D. Aktivitas Sel dalam Menjalankan Fungsinya

Telah diketahui bahwa semua sel menjalankan mekanisme fungsi tertentu dengan melibatkan seluruh komponen di dalamnya. Semua hewan, berapa pun ukurannya, disusun oleh sel yang berukuran sangat kecil. Masing-masing sel ini dapat berkembang, bereproduksi, merespons perubahan di lingkungannya, bergerak, dan melakukan metabolisme atau mengurai makanan untuk memperoleh tenaga. Jadi bagaimana sel bekerja? Struktur kecil dalam sel yang disebut organel bekerjasama menjalankan semua fungsi sel. Sel hewan memerlukan protein untuk mengembangkan jaringan baru dan memperbaiki yang rusak. Sebagai contoh sel memerlukan protein AB (amyloid β) untuk membentuk sel otot. Prosesnya diawali ketika kromosom yang mengandung informasi genetik akan membuat resep protein AB. Kode DNA tetap berada di dalam inti hingga disalin atau ditranskrip ke pembawa sementara yang dinamakan RNA *messenger* (mRNA).

mRNA keluar dari inti menuju ke sitosol. Di dalam sitosol, mRNA bersama bantuan lain yakni RNA transfer memberikan arah resep protein AB ke ribosom yang dijembatani retikulum endoplasmik. Selanjutnya, ribosom menerjemahkan resep protein AB dari bahasa DNA menjadi bahasa protein. Ribosom mengikuti instruksi resep menggunakan asam amino (unit dasar protein) untuk membangun protein AB. Setelah protein AB terbangun kemudian dikirim melalui retikulum endoplasmik untuk proses lanjut (misalnya menambah gula karbon). Kemudian protein AB diarahkan ke aparat Golgi untuk pengepakan akhir. Protein AB ini meninggalkan aparat Golgi dalam kantong, seperti gelembung yang dikirim ke tujuan akhirnya di dalam sel (Browning & Bailey-Serres, 2015).

Sel hewan juga mungkin membuat protein untuk dikirim ke sel lain. Terkadang sel membuat kesalahan dan protein yang tidak benar ini akan dikeluarkan dari aparat Golgi bergabung ke lisosom untuk dihancurkan. Jika sel memerlukan perbaikan membran selnya sendiri maka akan memesan resep lipida dari inti dan membangunnya dalam retikulum endoplasmik halus. Untuk membuat protein, memperbaiki atau mengirimkannya diperlukan energi yang disediakan oleh mitokondria dengan membuat ATP untuk proses metabolik ini. Jika inti sel, membran sel atau organel gagal berfungsi dengan baik, misalnya karena radiasi, akan menyebabkan penyakit yang membuat sulit bagi organisme untuk menjalankan fungsi dasar kehidupannya (Kim dkk., 2016).

E. Sel Prokariot dan Eukariot

Sel prokariot umumnya berukuran kecil, berkisar dari 1 hingga 10 mikron dengan diameter tidak lebih dari 1 mikron. Sedangkan sel eukariot pada umumnya berukuran sekitar sepuluh kali lebih besar dari ukuran sel prokariot. Perbedaan utama antara sel prokariot dan eukariot adalah pada inti (nukleus). Kedua jenis sel ini memiliki DNA sebagai materi genetik, terdapat membran yang menyelubungi sel dan ribosom, dengan fungsi yang sangat beragam.

Sel prokariot tidak memiliki inti dan hanya sedikit yang memiliki suatu organel terkait membran (mitokondria, kloroplast,

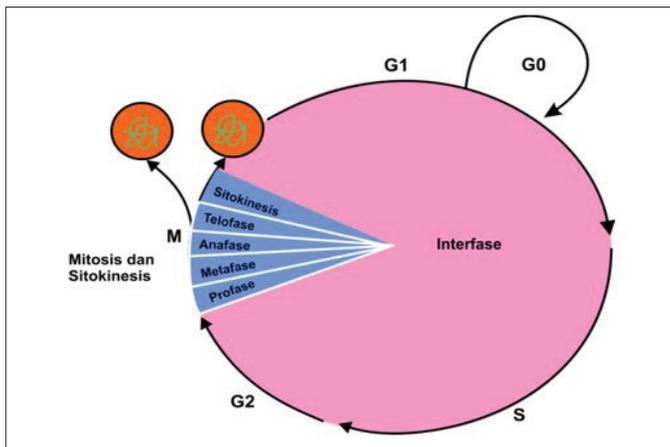
retikulum endoplasmik, aparat golgi, sitoskeleton mikrotubule, dan mikrofilamen). Sel prokariot memiliki bahan genetik yang tidak tertutup membran. Materi genetiknya berupa untaian DNA sirkular tunggal dan berada dalam sitoplasma. Rekombinasi terjadi melalui transfer plasmid (DNA lingkaran pendek yang berpindah dari satu bakteri ke bakteri lainnya). Sel prokariot tidak menelan padatan, juga tidak memiliki sentriol atau aster, namun memiliki satu dinding sel yang tersusun dari peptidoglikan. Sel prokariot meliputi bakteri dan sianofit. Di sebagian besar sel prokariot, sistem genomiknya terdiri dari kromosom sirkular yang terdiri dari protein dalam kromosom linier yang jumlahnya lebih sedikit dari sel eukariot. Kromosomnya terletak di dalam nukleoid, suatu bagian dari sitoplasma yang lebih ringan daripada sitoplasma di sekelilingnya dalam hasil foto mikroskop elektron. Kromosom tunggalnya memiliki cincin DNA replikasi yang ukurannya jauh lebih kecil dan terpisah yang disebut plasmid.

Sel eukariot memiliki inti, suatu struktur di mana materi genetik (DNA) berada, dikelilingi oleh suatu membran diluarnya. Sel eukariot ditemukan di sebagian besar alga, protozoa, semua organisme multiseluler (tumbuhan dan hewan) termasuk manusia. Materi genetik dalam intinya membentuk kromosom rangkap yang linier dan membentuk kompleks dengan protein yang membantu mengepak DNA dan terlibat dalam pengaturan ekspresi gen. Sel dari tumbuhan tingkat tinggi berbeda dari sel hewan dalam hal keberadaan vakuola yang besar, suatu dinding sel, kloroplast, dan tidak memiliki lisosom, sentriol, pseudopod, dan flagella atau silia. Sel hewan tidak memiliki kloroplast, dapat memiliki atau tidak silia, pseudopod atau flagella, bergantung pada jenis selnya (Adl dkk., 2012; Fuerst, 2010).

F. Siklus Sel

Siklus sel normal terdiri dari 2 tahapan utama, yaitu sintesis (S) dan mitosis (M). Interfase yang merupakan fase pembelahan sel terdiri dari tiga sub-fase, yaitu fase G_1 (*gap* pertama), fase S (sintesis), dan fase G_2 (*gap* kedua) (Gambar 1.2). Fase mitotik terdiri dari mitosis dan sitokinesis. Mitosis, di mana sel melakukan pembelahan, dapat dibagi lebih lanjut ke dalam fase rangkap/pelipatan. Sitokinesis ada-

lah pemisahan dua sel anak. Jadi, mitosis adalah pembelahan inti dan sitokinesis adalah pembelahan sitoplasma. Terdapat pengertian yang tumpang tindih antara dua sub-fase tersebut. Berbeda dengan mitosis, pembelahan sel reproduktif disebut meiosis, yang menghasilkan sel anak yang tidak identik dan hanya memiliki satu set kromosom. Dengan kata lain, sel anak memiliki separo dari banyaknya kromosom sel induk. Meiosis terjadi di dalam gonad, ovarium, atau testis. Oleh karena itu, bergabungnya dua gamet akan menghasilkan 46 kromosom. Sel tidak membelah pada fase G_0 dan “diam”. Setelah menerima sinyal faktor pertumbuhan, sel mempersiapkan diri untuk membelah dengan memasuki fase G_1 , di mana segala yang ada dalam sel kecuali DNA akan dilipat duakan. Pelipat duaan ini termasuk ukuran sel. Berikutnya adalah fase S (sintesis). Pada fase S ini kromosom (DNA) digandakan dalam rangka pembelahan seluler. Transisi dari G_1 ke S adalah tahap *checkpoint* (Cooper, 2000).



Sumber: Dimodifikasi dari Cooper (2000)

Gambar 1.2 Jam Siklus Sel

Setiap spesies eukariot memiliki karakteristik jumlah kromosom masing-masing di dalam inti sel. Mereka mengandung dua set kromosom, masing-masing satu dari induknya. Sebagai contoh sel somatik manusia (semua sel tubuh kecuali sel reproduktif) meng-

dung 46 kromosom; sel reproduktif (gamet) memiliki separo kromosom dari sel somatik. Jumlah kromosom dalam sel somatik sangat bervariasi di antara spesies. Kromosom eukariot tersusun dari kromatin yang merupakan suatu kompleks DNA dan molekul protein yang terkait. Setiap kromosom tunggal mengandung satu molekul DNA yang sangat panjang dan linier yang membawa beberapa ratus hingga ribuan gen; protein yang terkait akan menopang struktur kromosom dan membantu mengendalikan aktivitas gen (Cooper, 2000).

Jika sel tidak membelah, masing-masing kromosom adalah suatu fiber kromatik tipis yang panjang; akan tetapi setelah duplikasi DNA maka kromosom akan berkondensasi. Masing-masing fiber kromatin menggulung atau melingkar dan melipat. Masing-masing kromosom yang diduplikasi memiliki dua *sister chromatid*, mengandung satu molekul DNA yang identik, pada awalnya melekat sepanjang kompleks protein adhesif. Pelekatan ini disebut *sister chromatid cohesion*. Kromosom dalam bentuk terkondensasi, satu bagian sempit di bagian tengah disebut sentromer, suatu bagian khusus di mana dua kromatid bertautan sangat dekat. Bagian lain dari kromatid yang berada di sisi lain dari sentromer disebut sebagai lengan (*arm*). Sekali *sister kromatid* memisah, mereka dianggap sebagai suatu kromosom individual (Bianconi dkk., 2014).

Jadi siklus sel adalah siklus sel biologi, yang berawal dari pembelahan induk pertama kali hingga pembelahan itu sendiri menjadi dua sel, terdiri dari pembelahan sel mitotik yang berulang dan interfase (fase pertumbuhan). Sel menghabiskan sebagian besar waktunya (sekitar 90%) dalam interfase.

G. Mitosis

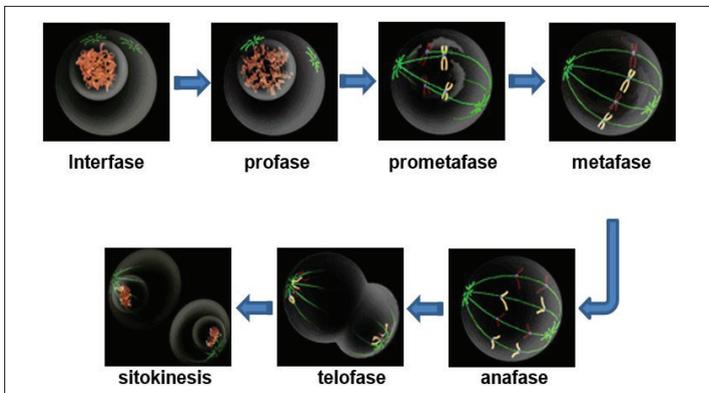
Mitosis adalah proses pembelahan inti sel menjadi dua sel anak baru melalui tahapan tertentu dan akan memiliki jumlah dan jenis kromosom yang sama dengan sel induknya. Mitosis memiliki lima tahapan, yaitu profase, prometafase, metafase, anafase, dan telofase (Gambar 1.3). Tahap awal dari mitosis adalah profase di mana serat-serat kromatin menjadi terkumpul lebih rapat, terkondensasi

menjadi kromosom diskret. Nukleolus menghilang, gelendong mitotik mulai terbentuk, terdiri atas sentrosom dan mikrotubulus yang menjulur dari sentrosom. Sentrosom bergerak saling menjauh, didorong oleh mikrotubulus yang memanjang diantara keduanya. Jadi pada tahap ini sentrosom mengalami replikasi, sehingga menghasilkan dua sentrosom. Selanjutnya adalah tahap prometafase di mana selaput nukleus terfragmentasi. Mikrotubulus yang menjulur dari masing-masing sentrosom selanjutnya memasuki wilayah nukleus. Kromosom menjadi semakin terkondensasi. Masing-masing dari kedua kromatid pada setiap kromosom pada tahap ini memiliki kinetokor, yakni struktur protein terspesialisasi yang terletak pada sentromer. Beberapa mikrotubulus melekat pada kinetokor menjadi mikrotubulus kinetokor. Akhirnya mikrotubulus nonkinetokor berinteraksi dengan sejenisnya yang berasal dari kutub gelendong yang berseberangan (Campbell dkk., 2008).

Pada tahap metafase, sentrosom berada pada kutub-kutub sel yang berseberangan dan merupakan tahapan yang paling lama (seringkali berlangsung sekitar 20 menit). Nukleus dan membran inti sel sudah tidak terlihat. Kromosom berjejer pada lempeng metafase, bidang khayal yang berada di pertengahan jarak antara kedua kutub gelendong. Sentromer kromosom berada di lempengan metafase. Untuk setiap kromosom, kinetokor kromatid saudara (pasangan) melekat ke mikrotubulus kinetokor yang berasal dari kutub yang berseberangan. Pasangan kromatid bergerak ke bagian tengah inti sel (bidang ekuator) dan membentuk lempeng metafase. Posisi kromosom yang terletak pada bagian tengah inti sel ini membuat jumlah kromosom dapat dihitung dengan tepat dan bentuk kromosom juga dapat diamati dengan jelas. Jadi, metafase adalah kromosom di mana kedua kromatid bergabung pada titik tengah atau sentromer (Campbell dkk., 2008).

Tahap selanjutnya disebut anafase (tahap mitosis paling pendek, seringkali berlangsung hanya beberapa menit) dengan ciri-ciri protein kohesin terbelah yang memungkinkan kedua kromatid kembar dari setiap pasangan memisah secara tiba-tiba. Setiap kromatid pun menjadi satu kromosom utuh. Kedua kromosom anakan yang

terbebas mulai bergerak menuju ujung-ujung sel yang berlawanan saat mikrotubulus kinetokor memendek. Karena mikrotubulus ini melekat ke wilayah sentromer terlebih dahulu. Selanjutnya sel memanjang saat mikrotubulus non-kinetokor memanjang. Pada akhir anafase ini kedua ujung sel memiliki koleksi kromosom yang sama dan lengkap. Tahap terakhir adalah telofase di mana dua nukleus anakan terbentuk dalam sel. Selaput nukleus muncul dari fragmen-fragmen selaput nukleus sel induk dan bagian-bagian lain dari sistem endomembran. Nukleolus muncul kembali, kromosom menjadi kurang terkondensasi dan selesailah pembelahan satu nukleus menjadi nukleus yang identik secara genetik (Lodish dkk., 2000; Campbell dkk., 2008).



Ket.: Proses mitosis yang menghasilkan dua sel anak identik yang meliputi profase, prometafase, metafase, anafase, telofase, dan sitokinesis (Campbell dkk., 2008).

Sumber: Campbell dkk. (2008)

Gambar 1.3 Tahapan Proses Mitosis

Dalam mitosis terdapat fase yang disebut G_2 interfase di mana selama fase ini amplop inti berikatan dengan inti, dan dua sentrosom terbentuk oleh replikasi sentrosom tunggal. Pada interfase terjadi proses persiapan dan penimbunan energi untuk pembelahan sel. Pada sel hewan, masing-masing sentrosom mengandung dua sentriol. Kromosom diduplikasi selama fase S tetapi tidak dapat ter-

lihat karena belum berkondensasi. Tahap terakhir adalah sitokinesis di mana pada sel hewan sitokinesis melibatkan pembentukan galur pemisahan (*cleavage furrow*); dalam sel tumbuhan *cleavage furrow* tidak ada. Pembentukan dinding sel di bagian tengah piringan sel (*cell plate*) membelah sel ke dalam dua sel anak (Cells II: Cellular, 2016; Campbell dkk., 2008).

Jadi, mitosis adalah pembelahan ekuatif. Proses ini adalah pembelahan yang menghasilkan dua sel anak yang identik. Sel anak memiliki jumlah dan jenis konstitusi genetik yang sama seperti sel induknya. Pembelahan mitosis bertanggung jawab untuk pertumbuhan dan perkembangan zigot bersel tunggal menjadi organisme multiseluler. Jumlah kromosom tetap sama dalam sel yang dihasilkan oleh pembelahan ini. Sel anak juga memiliki karakteristik sama dengan sel induk. Mitosis juga membantu pemulihan dan keausan dalam jaringan tubuh, mengganti yang rusak atau sebagian hilang, penyembuhan luka dan regenerasi bagian yang terpisah. Pembelahan mitosis yang tidak terkendali dapat menyebabkan pertumbuhan sel yang juga tidak terkendali yang mengarah ke sel kanker atau tumor (Mc.Kusick, 2000).

Beberapa sel tidak perlu membelah lagi dan keluar dari siklus sel secara permanen, seperti neuron, atau keluar siklus sel sesaat (temporer). Sel ini disebut dalam G_0 yang tidak merupakan tahapan dalam siklus sel. Pada sel tanpa inti (prokariot) seperti bakteri, terdapat banyak kopi DNA yang berada di sekitar sel. Pada sel prokariot siklus sel terjadi melalui proses yang disebut fisi binari. Pada sel dengan inti (eukariot) seluruh DNA berada dalam inti dan akan memasuki siklus sel yang lebih rumit untuk direplikasi.

H. Apoptosis sebagai Fenomena Aktif Sel

Tubuh manusia tersusun oleh bermilyar-milyar sel. Setiap kehidupan berawal dari hanya satu sel yang kemudian membelah menjadi dua, kemudian empat, lalu delapan dan seterusnya. Selanjutnya beberapa sel tersebut akan berubah melalui proses organogenesis menjadi mata, kulit, jantung, otak dan sebagainya. Setelah terbentuk organ, sel berhenti membelah kecuali untuk mengganti sel yang rusak atau

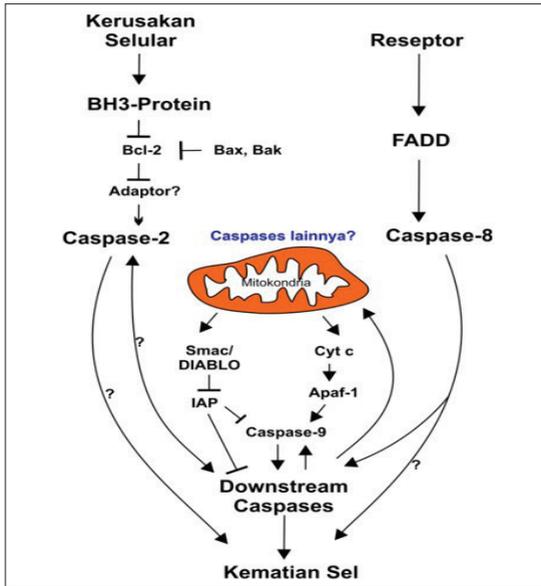
luka. Dengan kata lain, sel sehat mengetahui kapan harus membelah dan juga kapan harus berhenti melipatganda (Albert dkk., 2008).

Sebagaimana dijelaskan dalam paragraf sebelumnya bahwa sel melakukan suatu aktivitas yang disebut siklus pembelahan yang dibagi menjadi 4 fase, yakni *Gap-1* (fase antara mitosis dan sintesis DNA, G₁), Sintesis (S), *Gap-2* (fase antara sintesis dan mitosis, G₂) dan Mitosis (M). Replikasi DNA berlangsung pada fase S dan pemisahan mitotik sister chromatid berlangsung pada fase M. Fase S dan M adalah fase yang paling mudah dipengaruhi oleh berbagai macam faktor. Oleh karena suatu faktor, misalnya pajanan radiasi, sel biasanya melakukan *arrest* pada fase G₁ atau G₂. Hanya setelah perbaikan DNA selesai, pembelahan sel akan memasuki fase berikutnya. Bila sel mengalami kerusakan yang besar, mereka akan mengaktifkan mekanisme apoptosis, yakni kematian sel terprogram (*programmed cell death*) melalui digesti enzimatik oleh dirinya sendiri (William, 1991). Apoptosis merupakan suatu mekanisme yang efisien untuk mengeliminasi sel yang tidak diperlukan dan mungkin berbahaya sehingga dapat menyelamatkan organisme (Gilbert, 1991; Newmeyer & Ferguson, 2003). Antara 50 dan 70 milyar sel mati setiap hari melalui proses apoptosis pada orang dewasa rata-rata, sedangkan untuk anak-anak berumur 8 dan 14 tahun sekitar 20–30 milyar sel mati setiap harinya (Newmeyer & Ferguson, 2003).

Kajian ilmiah menunjukkan bahwa apoptosis adalah program bunuh diri intraseluler yang dilaksanakan dengan cara mengaktifkan caspase (suatu keluarga sistein protease). Dua jalur utama apoptotik adalah jalur intrinsik dan ekstrinsik. Jalur intrinsik meliputi pemberian kode yang memicu proses *mitokondria-dependent* pelepasan sitokrom c dan mengaktifkan caspase-9, dan jalur ekstrinsik meliputi pengaktifan reseptor kematian (*death receptor*, DR) seperti *Fas* (reseptor 1 *tumor necrotic factor*), DR4 dan DR5. Interaksi dengan ligan yang sesuai akan mengarah ke transduksi sinyal yang diawali dengan peliputan molekul yang berhubungan dengan DR seperti *Fas-associated death domain* dan berikutnya mengaktifkan caspase-8. Caspase ini kemudian mengkatalis sederet proses proteolitik yang menghasilkan perubahan biokimia dan morfologi khas yang berhubungan dengan proses apoptosis (McBride dkk., 2004). Gambar

Buku ini tidak diperjualbelikan.

1.4 menampilkan proses apoptosis yang meliputi sinyal amplifikasi mitokondria dan melibatkan berbagai macam gen seperti *Bax* dan *Bak*.



Ket.: Mekanisme apoptosis atau programmed cell death yang diinduksi oleh sel T sitotoksik melalui sinyal mitokondria dan melibatkan sejumlah gen

Sumber: Dimodifikasi dari Bragado dkk. (2007)

Gambar 1.4 Mekanisme Apoptosis

Berlainan dengan nekrosis yang merupakan satu bentuk kematian sel traumatik akibat kerusakan seluler akut, apoptosis adalah proses yang sangat teratur dan terkendali selama siklus hidup suatu organisme. Apoptosis merupakan proses yang tidak dapat dihentikan jika sekali proses ini dimulai. Apoptosis menghasilkan fragmen sel yang disebut *apoptotic bodies*, yakni sel fagosit yang mampu menelan dan secara cepat disingkirkan sebelum kandungan sel merembes keluar ke sekitar sel dan menyebabkan kerusakan.

Kajian lain menyatakan bahwa apoptosis juga merupakan proses aktif dengan menginduksi gen seperti *BAX* dan ekspresi antigen Fas

Buku ini tidak diperjualbelikan.

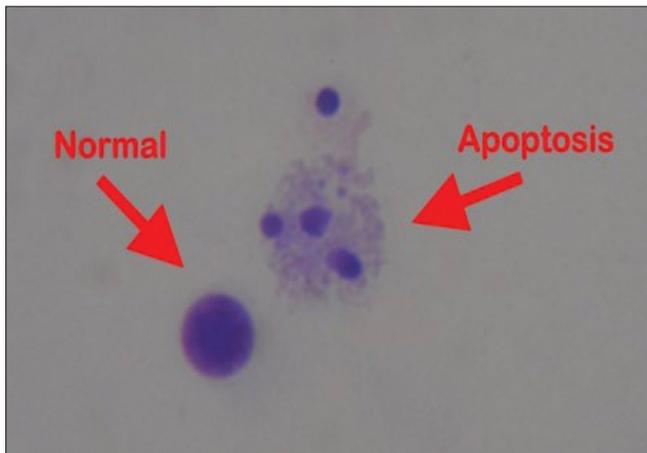
maupun represi/penekanan simultan gen seperti *BCL2* (McBride dkk., 2004). Jika kerusakan selnya berat, sejumlah gen untuk apoptosis yang dikontrol oleh gen *p53* juga berperan dalam mengatur siklus sel. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pengaktifan jalur apoptosis oleh *p53* dapat dilakukan dengan mentransfer *p53* jenis ganas (*wild type*) rekombinan pada sel kanker yang tidak memiliki *p53* (*null*) atau mengalami mutasi (Bragado dkk., 2007). Dengan demikian, terdapat tiga mekanisme apoptosis sebagai berikut.

- 1) Dipicu oleh sinyal yang muncul dalam sel itu sendiri.
- 2) Dipicu oleh pengaktif kematian di luar sel yang terikat pada suatu reseptor di permukaan sel seperti TNF- α , limfotoksin, dan ligand Fas (FasL).
- 3) Dipicu oleh spesies oksigen reaktif yang membahayakan sel.

Beberapa virus yang berhubungan dengan sel kanker dapat menggunakan suatu cara untuk menghindari apoptosis pada sel yang telah mereka transformasi. Sebagai contoh *human papilloma viruses* (HPV), penyebab kanker leher rahim, memproduksi suatu protein (E6) yang mengikat dan menon-aktifkan promotor apoptosis seperti gen *p53*. *Epstein-Barr Virus* (EBV) penyebab *mononucleosis* dan berhubungan dengan limfoma dapat memproduksi suatu protein yang mirip dengan *Bcl-2* dan atau menghasilkan protein lain yang menyebabkan sel memproduksi sendiri *Bcl-2*. Kedua proses tersebut membuat sel lebih tahan terhadap induksi apoptosis sehingga sel kanker tetap bertahan hidup (Elmore, 2007; Zamaraev dkk., 2020).

Satu permasalahan besar yang dihadapi dalam pengobatan infeksi AIDS (*acquired immunodeficiency syndrome*) adalah menurunnya jumlah sel T-CD4⁺ (secara normal sekitar 1000 per mikroliter darah). Sel T-CD4⁺ bertanggung jawab langsung maupun tidak langsung sebagai sel pembantu (*helper*) untuk semua respons kekebalan tubuh. Jika jumlahnya dibawah 200 per μ l, sel pasien tidak dapat memberikan respons kekebalan dan memulai serangkaian infeksi yang membahayakan. Hal ini disebabkan karena terjadinya invasi sel T-CD⁺ oleh HIV (*human immunodeficiency virus*). Dengan demikian, diketahui bahwa penyebab hilangnya sel normal (sel T-CD4⁺ tak terinfeksi) adalah apoptosis yang dipicu oleh sel T-sitotoksik (Elmore,

2007). Sel juga dapat mengalami kematian melalui apoptosis sebagai akibat langsung dari pajanan radiasi yang biasanya terjadi dalam tahap interfase pada beberapa jam setelah penyinaran, terlepas dari dan tanpa intervensi mitosis. Salah satu contoh fotomikrograf sel limfosit yang mengalami apoptosis, akibat pajanan radiasi pada penduduk yang tinggal di daerah dengan radiasi alam tinggi, disajikan pada Gambar 1.5. Terlihat sel yang mengalami apoptosis menyusut dengan sitoplasma yang terkondensasi (Trapani, 1995).



Ket.: Tanda panah menunjukkan sel apoptotik yang menyusut dengan sitoplasma yang terkondensasi, sedangkan sel normal berbentuk bulat.

Sumber: Trapani (1995)

Gambar 1.5 Contoh tampilan mikroskopis sel apoptosis dan sel limfosit manusia akibat radiasi.

Kematian sel akibat radiasi berupa apoptosis bergantung pada dosis dan/atau lama pajanan radiasi serta kecepatan proses kematian sel. Proses ini terjadi karena adanya lesi pada DNA yang gagal diperbaiki dan bergantung pada bagian genetik mana yang mengalami kerusakan. Apoptosis dapat direspons secara fisiologis, adaptif dan patologis. Apoptosis disebabkan oleh suatu stimulus dengan dosis yang relatif kecil dibandingkan stimulus yang disebabkan oleh nekrosis.



BAB II

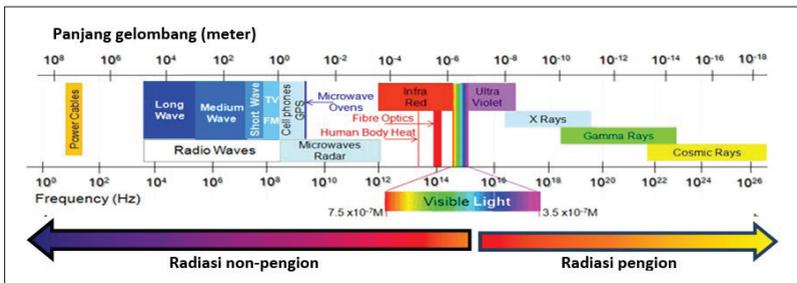
RADIASI DAN DOSIS RADIASI

A. Pendahuluan

Radiasi adalah pancaran energi melalui suatu materi atau ruang dalam bentuk panas, partikel atau gelombang elektromagnetik (EM)/cahaya/foton dari sumber radiasi (BATAN, 2005; Utami, 2021; Purwanto dkk., 2016). Dalam fisika, radiasi dideskripsikan sebagai setiap proses di mana energi bergerak melalui media atau melalui ruang, dan akhirnya diserap oleh benda lain (Weisstein, 2007; Sprawls, 2016). Untuk definisi yang lebih sederhana bahwa radiasi adalah energi dalam bentuk gelombang atau partikel (Health Physics Society, 2016). Sedangkan di dalam Kamus Besar Bahasa Indonesia (2016) radiasi diartikan sebagai pemancaran dan kerambatan gelombang yang membawa tenaga melalui ruang atau zantara. Sedangkan tenaga nuklir adalah tenaga dalam bentuk apapun yang dibebaskan dalam proses transformasi inti, termasuk tenaga yang berasal dari sumber radiasi pengion.

Radiasi juga diartikan sebagai proses terjadinya perpindahan panas (kalor) tanpa menggunakan zat perantara (Rozak, 2016). Contohnya matahari yang memancarkan panas ke bumi dan api

yang memancarkan hangat ke tubuh anda. Kalor dapat dipancarkan melalui bentuk gelombang cahaya, gelombang radio dan gelombang elektromagnetik. Contoh radiasi dalam kehidupan sehari-hari adalah nyala api unggun, di mana di dekat api unggun tersebut akan dirasakan hangat. Jika kita memegang candi Prambanan di siang hari maka akan terasa hangat karena batu candi menerima radiasi panas dari matahari. Contoh radiasi dalam kehidupan sehari-hari adalah matahari, pembakar, televisi, api unggun dan lilin, stereo, oven, ponsel, dll. (10 Contoh Radiasi, 2022). Spektrum gelombang elektromagnetik selengkapnya disajikan pada Gambar 2.1.



Sumber: Electromagnetic Radiation (2016)

Gambar 2.1 Spektrum elektromagnetik dengan rentang dari gelombang radio (kiri) hingga sinar kosmis (kanan) dilengkapi skala panjang gelombang dan frekuensi.

Keberadaan radiasi menawarkan banyak keuntungan, tetapi apa sesungguhnya radiasi itu? Istilah radiasi meliputi banyak hal, tetapi semuanya tidak sama. Jika seseorang meninjau kata “radiasi”, maka dapat dibayangkan sebagai suatu awan berbentuk seperti jamur berukuran besar dari suatu ledakan senjata nuklir, atau suatu gelombang pada *oven microwave*, dering telepon seluler, pemeriksaan sinar-X, atau pembangkit listrik tenaga nuklir. Dalam kategori radiasi yang lain, definisi yang luas meliputi semua hal-hal yang disebutkan itu dan lebih luas lagi. Gelombang radio tidak terlihat (*invisible*), tidak memiliki berat, dan tidak memiliki muatan positif atau negatif. Partikel radioaktif juga tidak terlihat, tetapi mereka memiliki berat (oleh karenanya ini disebut partikel) dan mungkin

memiliki muatan positif atau negatif. Beberapa gelombang radiasi dapat dilihat dan dirasakan (seperti cahaya atau panas), sedangkan yang lain (seperti sinar-X) hanya dapat dideteksi dengan peralatan khusus (Bakshi & Godse, 2009).

Ada beberapa sumber radiasi yang berada di sekitar kehidupan kita, contohnya adalah televisi, lampu penerangan, alat pemanas makanan (*microwave oven*), komputer, dan lain-lain. Radiasi dalam bentuk gelombang elektromagnetik atau disebut juga dengan foton adalah jenis radiasi yang tidak mempunyai massa dan muatan listrik. Contohnya adalah sinar gamma dan sinar-X, dan juga termasuk radiasi tampak seperti sinar lampu, sinar matahari, gelombang *microwave*, radar dan *handphone* (BATAN, 2005). Selain benda-benda tersebut terdapat sumber-sumber radiasi yang berupa unsur alamiah dan berada di udara, di dalam air atau berada di dalam lapisan bumi. Beberapa di antaranya adalah uranium dan thorium di dalam lapisan bumi, karbon dan radon di udara, serta tritium dan deuterium di dalam air. Radiasi dalam bentuk partikel adalah jenis radiasi yang mempunyai massa terukur. Sebagai contoh adalah radiasi alfa, radiasi beta, radiasi neutron (BATAN, 2005; KPR-KNS BATAN, 2011). Radiasi elektromagnetik adalah kombinasi medan listrik dan medan magnet yang beresilasi dan merambat lewat ruang dan membawa energi dari satu tempat ke tempat yang lain. Cahaya tampak adalah salah satu bentuk radiasi elektromagnetik.

B. Jenis Radiasi

Secara garis besar, radiasi digolongkan ke dalam dua kelompok, yakni radiasi pengion dan radiasi non-pengion yang perbedaannya adalah sebagai berikut. Ulasan lebih lengkap akan disajikan pada bab 3.

- 1) Radiasi pengion adalah jenis radiasi yang dapat menyebabkan proses ionisasi (terbentuknya ion positif dan ion negatif) apabila berinteraksi dengan materi. Radiasi yang termasuk dalam jenis radiasi pengion adalah partikel alfa, partikel beta, sinar gamma, sinar-X, dan neutron. Setiap jenis radiasi memiliki karakteristik khusus. Jadi, radiasi pengion yang selanjutnya disebut radiasi

adalah gelombang elektromagnetik dan partikel bermuatan yang karena energi yang dimilikinya mampu mengionisasi media yang dilaluinya.

- 2) Radiasi non pengion adalah jenis radiasi yang tidak akan menyebabkan efek ionisasi apabila berinteraksi dengan materi. Radiasi non-pengion tersebut berada di sekeliling kehidupan kita. Contoh radiasi non-pengion antara lain adalah gelombang radio yang membawa informasi dan hiburan melalui radio dan televisi; gelombang mikro yang digunakan dalam *microwave oven* dan transmisi seluler (*handphone*); sinar inframerah yang memberikan energi dalam bentuk panas; cahaya tampak (bisa dilihat); dan sinar ultraviolet yang dipancarkan matahari.

Dalam Buku ini hanya akan dibahas salah satu jenis radiasi, yakni radiasi pengion yang terjadi dalam dua bentuk, yaitu gelombang atau partikel. Bentuk radiasi elektromagnetik yang berbeda hanya pada frekuensi dan panjang gelombang, meliputi gelombang panas, gelombang radio, sinar inframerah, sinar tampak, sinar ultraviolet, sinar-X dan sinar gamma. Lebih panjang gelombang, lebih pendek frekuensinya (contohnya panas dan radio) maka akan memiliki energi lebih rendah daripada panjang gelombang pendek, frekuensi lebih tinggi (sinar-X dan gamma). Tidak semua radiasi elektromagnetik adalah radiasi pengion. Hanya porsi frekuensi tinggi dari spektrum EM seperti sinar-X dan gamma yang bersifat pengion (WHO, 2010).

Sebagian besar jenis radiasi EM yang lebih dikenal (yakni sinar tampak, gelombang radio) menunjukkan sifat “seperti gelombang” dalam interaksinya dengan materi (yakni sifat difraksi, transmisi dan deteksi sinyal radio). Pemikiran terbaik radiasi EM adalah paket gelombang yang dinamakan foton. Foton adalah bundel energi tak bermuatan yang bergerak dalam ruang vakum pada kecepatan cahaya, 300.000 km/detik (WHO, 2010).

Radiasi partikulat, terdiri dari partikel atom atau sub-atom (elektron, proton, dan seterusnya) yang membawa energi dalam bentuk energi kinetik atau massa bergerak. Radiasi elektromagnetik, yang mana energinya dibawa oleh elektrik oskilasi dan bidang magnetik bergerak melalui ruang pada kecepatan sinar. Partikel alfa dan

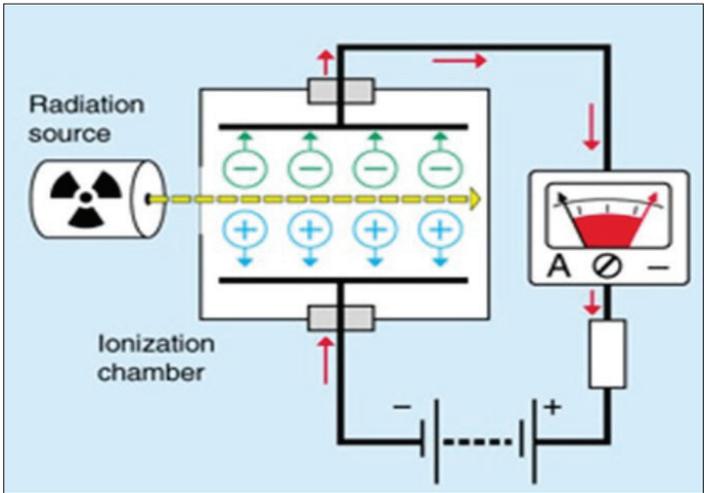
beta termasuk radiasi pengion langsung karena mereka membawa muatan dan karenanya akan berinteraksi langsung dengan elektron atom melalui gaya Coulomb (muatan sama akan bertolakan, muatan berbeda akan bereaksi satu sama lain). Neutron adalah partikel tak langsung, karena ionisasinya tidak membawa muatan listrik. Ionisasinya disebabkan oleh partikel bermuatan yang dihasilkan selama tumbukan dengan inti atom. Jenis ketiga radiasi pengion adalah sinar-X dan gamma yang adalah radiasi pengion elektromagnetik tak langsung. Hal ini karena mereka bermuatan listrik netral (seperti semua radiasi EM) dan tidak berinteraksi dengan elektron atom melalui gaya Coulomb (ICRP, 2007).

C. Sistem Deteksi Radiasi

Ada dua macam sifat radiasi yang dapat digunakan untuk mengetahui keberadaan sumber radiasi pada suatu tempat atau bahan, yaitu bahwa radiasi tidak dapat dideteksi oleh indra manusia sehingga untuk mengetahuinya diperlukan suatu alat bantu deteksi yang disebut dengan detektor radiasi, baik untuk kuantitas, energi maupun dosisnya. Kuantitas radiasi adalah jumlah radiasi per satuan waktu per satuan luas, pada suatu titik pengukuran. Kuantitas radiasi ini berbanding lurus dengan aktivitas sumber radiasi dan berbanding terbalik dengan kuadrat jarak (r) antara sumber dan sistem pengukur. Energi radiasi merupakan “kekuatan” dari setiap radiasi yang dipancarkan oleh sumbernya. Sedangkan dosis radiasi menggambarkan tingkat perubahan atau kerusakan yang dapat ditimbulkan oleh radiasi. Nilai dosis ini sangat ditentukan oleh kuantitas radiasi, jenis radiasi dan jenis bahan penyerapnya (Lesmono, 2015).

Detektor radiasi bekerja dengan cara mengukur perubahan yang terjadi di dalam medium karena adanya penyerapan energi radiasi oleh medium tersebut. Sebenarnya terdapat banyak mekanisme atau interaksi yang terjadi di dalam detektor tetapi yang sering dimanfaatkan untuk mendeteksi atau mengukur radiasi adalah proses ionisasi dan proses sintilasi. Jadi, radiasi dapat berinteraksi dengan materi yang dilaluinya melalui proses ionisasi, eksitasi dan lain-lain. Berdasarkan sifat-sifat tersebut kemudian digunakan sebagai dasar

untuk membuat detektor radiasi. Ada beberapa jenis detektor yang secara spesifik mempunyai kemampuan untuk melacak keberadaan jenis radiasi tertentu, yaitu detektor alfa, detektor gamma, dan detektor neutron, dan lain sebagainya (L'anunziata, 2014). Skema peralatan untuk mendeteksi radiasi diperlihatkan dalam Gambar 2.2.



Ket.: Terdiri dari tabung yang menangkap pancaran radiasi (ionization chamber) dari suatu sumber dan disambungkan dengan suatu elektrometer

Sumber: (Alshedi, 2015)

Gambar 2.2 Skema Peralatan untuk Mengukur Radiasi

D. Satuan dan Dosis Radiasi

Radiasi tidak dapat dideteksi atau dirasakan secara langsung dengan menggunakan panca indera. Namun, dapat dideteksi dengan menggunakan peralatan khusus yang disebut detektor radiasi, misalnya film fotografi, tabung Geiger-Müller, pencacah sintilasi, bahan termoluminesensi, maupun dioda silikon. Alat pengukur radiasi merupakan suatu susunan peralatan yang mutlak diperlukan untuk mendeteksi dan mengukur radiasi baik kuantitas, energi, ataupun dosisnya. Hasil pengukuran detektor radiasi tersebut dapat diinter-

pretasikan sebagai energi radiasi yang terserap (sebagai dosis serap) oleh target. Untuk manusia maka akan di seluruh tubuh atau di organ tertentu, misalnya hati. Dosis radiasi dapat dibagi menjadi dosis serap, dosis ekivalen, dosis efektif, dosis terikat serta dosis kolektif (Fisher & Fahey, 2017). Perlu dicatat bahwa jumlah radiasi yang mencapai titik pengukuran (kuantitas radiasi) merupakan hanya sebagian saja dari semua radiasi yang dipancarkan oleh sumbernya. Jadi dosis radiasi adalah jumlah radiasi yang terdapat dalam medan radiasi atau jumlah energi radiasi yang diserap atau diterima oleh materi yang dilaluinya. Jenis dosis pun dibedakan menjadi beberapa macam dosis yang bergantung pada konteks serta satuannya.

1. Dosis Serap

Untuk mengetahui jumlah energi yang diserap oleh suatu medium digunakan besaran dosis serap yang didefinisikan sebagai jumlah energi yang diserahkan oleh radiasi atau yang diserap oleh bahan per satuan massa bahan. Meskipun demikian, dosis serap semula didefinisikan untuk penggunaan pada suatu titik tertentu. Namun, untuk tujuan proteksi radiasi digunakan pula untuk menyatakan dosis rata-rata pada suatu jaringan. Secara matematis, dosis serap (D) dirumuskan sebagai berikut:

$$D = dE / dm$$

D di mana dE adalah energi yang diserap oleh medium dengan massa dm.

Jika dE dalam Joule (J) dan dm dalam kilogram (kg) maka satuan dari D adalah $J \cdot kg^{-1}$. Dalam sistem SI besaran dosis serap diberi satuan khusus, yaitu *Gray* (Gy). Sebelum satuan SI digunakan, dosis serap diberi satuan erg/g , dan diberi nama satuan khusus rad (*radiation absorbed dose*), di mana 1 rad setara dengan $100 erg/g$. Dalam proteksi radiasi, dosis serap merupakan besaran dasar. Turunan dosis serap terhadap waktu disebut laju dosis serap yang mempunyai satuan dosis serap per satuan waktu. Dalam sistem SI, laju dosis serap dinyatakan dalam $Gy \cdot s^{-1}$, sedangkan satuan-satuan lain yang juga sering digunakan adalah $Gy \cdot jam^{-1}$, $Gy \cdot menit^{-1}$, $mGy \cdot menit^{-1}$, $mGy \cdot s^{-1}$ dan sebagainya (Fisher & Fahey, 2017; Lilley, 2001; Knoll, 1989; Tsoulfanidis, 1983).

2. Dosis Ekivalen

Sebelumnya diduga bahwa radiasi dapat menyebabkan perubahan dalam suatu sistem hanya berdasarkan pada besarnya energi radiasi yang terserap oleh jaringan atau bahan. Namun, ditinjau dari sudut efek biologi yang ditimbulkan, ternyata efek pada suatu jaringan akibat penyinaran oleh berbagai macam radiasi pengion tidak sama. Meskipun demikian, dosis serap dari beberapa jenis radiasi yang diterima oleh jaringan sama besar. Jadi, penyerapan sejumlah energi radiasi yang sama dari beberapa jenis radiasi yang berbeda tidak menimbulkan efek biologi yang sama. Efek biologi yang timbul ternyata juga bergantung pada jenis dan kualitas radiasi. Dalam proteksi radiasi, besaran dosimetri yang lebih berguna karena berhubungan langsung dengan efek biologi adalah dosis ekivalen. Besaran dosis ekivalen lebih banyak digunakan berkaitan dengan pengaruh radiasi terhadap tubuh manusia atau sistem biologi lainnya. Dalam konsep dosis ekivalen ini, radiasi apapun jenisnya asal nilai dosis ekivalennya sama akan menimbulkan efek biologi yang sama pula terhadap jaringan tertentu. Dalam hal ini ada suatu faktor yang ikut menentukan dalam perhitungan dosis ekivalen, yaitu kualitas radiasi yang mengenai jaringan. Kualitas radiasi ini mencakup jenis dan energi dari radiasi yang bersangkutan ((Fisher & Fahey, 2017; Lilley, 2001; Knoll, 1989; Tsoufanidis, 1983).

Untuk menunjukkan kualitas dari radiasi dalam kaitannya dengan akibat biologi yang timbul, Komisi Internasional untuk Proteksi Radiasi atau *International Commission on Radiological Protection* (ICRP) melalui Publikasi ICRP Nomor 60 Tahun 1990, memperkenalkan faktor bobot radiasi, w_R . Dosis ekivalen pada prinsipnya adalah dosis serap yang telah dibobot, yaitu dikalikan dengan faktor bobotnya. Faktor bobot radiasi ini dikaitkan dengan kemampuan radiasi dalam membentuk pasangan ion per satuan panjang lintasan. Semakin banyak pasangan ion yang terbentuk per satuan panjang lintasan, semakin besar pula nilai bobot radiasi tersebut. Dosis ekivalen dalam organ T yang menerima penyinaran radiasi R ($H_{T,R}$) ditentukan melalui persamaan sebagai berikut:

$$H_{T,R} = w_R \cdot D_{T,R}$$

di mana $D_{T,R}$ adalah dosis serap yang dirata-ratakan untuk daerah organ atau jaringan T yang menerima radiasi R, sedangkan w_R adalah faktor bobot dari radiasi R.

Publikasi ICRP Nomor 60 (1990) telah menetapkan nilai w_R berdasarkan pada jenis dan energi radiasinya. Mengingat faktor bobot tidak berdimensi maka satuan dari dosis ekuivalen dalam sistem SI sama dengan satuan untuk dosis serap, yaitu dalam $J.kg^{-1}$. Namun, untuk membedakan antara kedua besaran tersebut, dosis ekuivalen diberi satuan khusus, yaitu *Sievert* (Sv). Sebelum digunakan satuan SI, dosis ekuivalen diberi satuan Rem (*Roentgen equivalent man* atau *mammal*) yang besarnya $1 Sv = 100 Rem$. Jika dalam konsep dosis serap dua dosis yang sama besar (dalam Gy) dari radiasi yang kualitasnya berlainan akan menimbulkan efek biologi yang berlainan, maka dalam konsep dosis ekuivalen ini dua dosis radiasi yang sama besar (dalam Sv) dari jenis radiasi pengion apapun akan menimbulkan efek biologi yang sama (Fisher & Fahey, 2017; Lilley, 2001; Knoll, 1989).

3. Dosis Efektif

Hubungan antara peluang timbulnya efek biologi tertentu akibat penerimaan dosis ekuivalen pada suatu jaringan juga bergantung pada organ atau jaringan yang terkena radiasi. Untuk menunjukkan keefektifan radiasi dalam menimbulkan efek tertentu pada suatu organ diperlukan besaran baru yang disebut besaran dosis efektif. Besaran ini merupakan penurunan dari besaran dosis ekuivalen yang diberi bobot. Faktor pembobot dosis ekuivalen untuk organ T disebut faktor bobot jaringan, w_T . Nilai w_T dipilih agar setiap dosis ekuivalen yang diterima seragam di seluruh tubuh menghasilkan dosis efektif yang nilainya sama dengan dosis ekuivalen yang seragam itu. Jumlah faktor bobot jaringan untuk seluruh tubuh sama dengan satu. Dosis efektif dalam organ T, H_E yang menerima penyinaran radiasi dengan dosis ekuivalen H_T ditentukan melalui persamaan sebagai berikut.

$$H_E = w_T \cdot H_T$$

Publikasi ICRP Nomor 60 Tahun 1990 juga telah menetapkan nilai w_T yang dikembangkan dengan menggunakan manusia acuan

dengan jumlah yang sama untuk setiap jenis kelamin dan mencakup rentang umur yang cukup lebar (Fisher & Fahey, 2017; Lilley, 2001; Knoll, 1989; Tsoufanidis, 1983).

Menurut Peraturan Kepala (Perka) Badan Pengawas Tenaga Nuklir (BAPETEN) No. 4 (2013) bahwa untuk pekerja radiasi, dosis efektif rata-rata sebesar 20 mSv per tahun dalam periode 5 tahun sehingga dosis yang terakumulasi dalam 5 tahun tidak boleh melebihi 100 mSv. Dosis efektif sebesar 50 mSv dalam 1 tahun tertentu. Dosis ekuivalen untuk lensa mata rata-rata sebesar 20 mSv per tahun dalam periode 5 tahun dan 50 mSv dalam 1 tahun tertentu. Dosis ekuivalen untuk kulit sebesar 500 mSv per tahun dan dosis ekuivalen untuk tangan atau kaki sebesar 500 mSv per tahun, sedangkan untuk anggota masyarakat telah ditetapkan dengan ketentuan: dosis efektif sebesar 1 mSv per tahun; dosis ekuivalen untuk lensa mata sebesar 15 mSv per tahun; dan dosis ekuivalen untuk kulit sebesar 50 mSv per tahun.

4. Dosis terikat

Dosis terikat adalah dosis total yang diterima akibat zat radioaktif masuk ke dalam tubuh atau pajanan radiasi eksternal dalam selang waktu tertentu. Dosis terikat merupakan integral waktu dari laju dosis. Secara matematis dosis terikat dituliskan sebagai berikut.

$$D(t) = \int D dt$$

di mana $D(t)$ menyatakan dosis, D menyatakan dosis terikat dan $(0,t)$ menyatakan selang waktu pajanan atau selang waktu zat radioaktif masuk ke dalam tubuh (intake). Jika t tidak diketahui secara khusus, maka diambil harga 50 tahun untuk orang dewasa dan 70 tahun untuk anak-anak. Dosis terikat berlaku untuk dosis eksternal dan internal yang dapat dinyatakan dalam bentuk dosis serap terikat, dosis ekuivalen terikat, dan dosis efektif terikat (Curtis, 2016).

5 Dosis kolektif

Dosis kolektif ialah dosis ekuivalen atau dosis efektif yang digunakan apabila terjadi pajanan pada sejumlah besar populasi (penduduk). Pajanan ini biasanya muncul apabila terjadi kecelakaan radiasi.

Dalam hal ini, perlu diperhitungkan distribusi dosis radiasinya dan distribusi populasi yang terkena pajanan. Simbol untuk besaran dosis kolektif ini adalah S_T dengan satuan sievert-man (Sv-man). Secara matematis dituliskan sebagai berikut:

Untuk dosis ekuivalen kolektif, $S_T = p H$

Untuk dosis efektif kolektif, $S_T = p E$

di mana S_T = dosis ekuivalen kolektif, p = jumlah populasi, H = dosis ekuivalen, E = dosis efektif (Curtis, 2016).

E. Pajanan dan Batas Pajanan

Pajanan (atau paparan) pada mulanya merupakan besaran untuk menyatakan intensitas sinar-X yang dapat menghasilkan ionisasi di udara dalam jumlah tertentu. Berdasarkan definisi tersebut maka pajanan (X) dapat dirumuskan dengan

$$X = dQ / dm$$

di mana dQ adalah jumlah muatan elektron yang timbul sebagai akibat interaksi antara foton dengan atom-atom udara dalam volume udara bermassa dm (P(Fisher & Fahey, 2017; Lilley, 2001; Knoll, 1989; Tsoulfanidis, 1983).

Besaran pajanan ini mempunyai satuan Coulomb per kilogram-udara ($C.kg^{-1}$) dan diberi nama khusus Roentgen, disingkat R. Satuan Roentgen semula hanya berlaku untuk sinar-X, namun pada tahun 1937 satuan ini didefinisikan ulang sehingga berlaku juga untuk sinar-gamma. Pengertian baru dari Roentgen ini adalah bahwa 1 R merupakan kuantitas radiasi sinar-X atau sinar-gamma yang menghasilkan 1 esu ion positif atau negatif di dalam 1 cm^3 udara normal (NPT). Dari definisi baru tersebut, energi sinar-X atau sinar-gamma yang terserap di dalam 1 gram udara dapat menjadi

$$1 \text{ R} = 87,7 \text{ (erg/gr)} = 0,00877 \text{ (J/kg)}$$

Radiasi dibedakan ke dalam energi tinggi dan rendah. Penyerapan radiasi adalah proses pemindahan energi radiasi ke atom dari media yang dilaluinya. Radiasi berenergi tinggi dari jenis yang sama akan menetrasi/menembus lebih jauh dalam materi. Biasanya energi

ini diekspresikan dalam KeV atau MeV (10^3 atau 10^6 elektron Volt) di mana $1 \text{ eV} = 1.6 \times 10^{-19} \text{ Joule} = 1.6 \times 10^{-12} \text{ erg}$.

Radiasi juga dibedakan menjadi *Linear Energy Transfer* (LET) tinggi dan rendah di mana LET diukur dengan kerapatan ionisasi (yakni pasang ion/cm jaringan) di sepanjang jejak radiasi. LET tinggi akan menyebabkan dampak biologi lebih besar dan dihubungkan dengan faktor kualitas (*quality factor*, QF) lebih tinggi. Sebagai contoh QF untuk sinar-X, gamma dan beta adalah 1, partikel alfa adalah 20, neutron termal adalah 3, neutron cepat ($>10 \text{ KeV}$) QF = 10; sedangkan fragmen fisi memiliki $\text{QF} > 20$ (Tsoulfanidis, 1983).

Untuk batas pajanan, Badan Pengawas (Regulatory Agencies) pada The Occupational Safety and Health Administration (OSHA), Departemen Tenaga Kerja, Amerika Serikat telah menentukan batas pajanan perorangan dan yang terpenting adalah istilah *As Low As Reasonably Achievable* (ALARA). Batasan oleh OSHA bahwa batas seluruh tubuh = 1.25 rem/kwartar (4 bulanan) atau 5 rem (50 mSv) per tahun (hampir 2,5 mrem/jam untuk jam kerja). Batasan tangan dan kaki = 18,75 rem/4 bulanan. Batasan untuk kulit seluruh permukaan tubuh = 7,5 rem/kwartar. Akumulasi total selama hidup = $5 \times (\text{N}-18)$ rem di mana N = umur. Dosisnya dapat mencapai 3 rem/kwartar jika akumulasi hidupnya tidak terlampaui. Area terbatas pada 200 mrem/jam. Rekomendasi baru menurunkan batas dari 5 rem/tahun menjadi 2 rem/tahun (Akhadi, 2000).

Working Level Month (WLM) atau tingkat kerja bulanan adalah satuan anak luruh radon di pertambangan uranium. 1 WLM = pajanan pada 1 tingkat kerja ($1,3 \times 10^5 \text{ MeV}$ energi alfa) untuk satu bulan (sekitar 100 pC/l). Tempat yang berbahaya di mana tingkat radiasi di atas latar belakang (*background*) (0.01-0.02 mrem/jam) maka harus dipantau. Radiasi di atas 2 mrem/jam menandakan bahaya yang potensial dan harus dilakukan penyimpanan sehingga dapat terkendali.

Adapun petunjuk umum pembatasan dosis adalah sebagai berikut (Choudhary, 2018).

- 1) Dosis individu disebabkan karena kombinasi pajanan dari semua kegiatan/praktek yang relevan harus tidak melebihi batas dosis spesifik untuk pajanan akibat kerja atau pajanan publik.
- 2) Batas dosis yang berbeda ditentukan untuk pekerja radiasi karena manfaat yang dikecualikan dari mereka saat menangani radiasi akan melebihi peningkatan kecil dalam risiko.
- 3) Pekerja radiasi yang hamil haruslah dilindungi sehingga janin/embrio yang dikandungnya diperlakukan sama dengan publik.
- 4) Pembatasan dosis tidak berlaku untuk pajanan medik di mana manfaatnya jauh lebih besar daripada risikonya (Tabel 2.1).

Tabel 2.1 Pembatasan Dosis untuk Pekerja Radiasi dan Publik

Jenis pembatasan	Pekerja Radiasi	Publik
Dosis efektif	20 mSv/tahun	1 mSv/tahun
Lensa mata	150 mSv/tahun	15 mSv/tahun
Kulit	500 mSv/tahun	15 mSv/tahun
Tangan dan kaki	500 mSv/tahun	50 mSv/tahun
Wanita hamil	1 mSv/tahun	1 mSv/tahun

Sumber: Choudhary (2018)

Aktivitas radioisotop atau radioaktivitas secara sederhana adalah ukuran di mana seberapa banyak atom melepaskan peluruhan radioaktif per satuan waktu. Satuan SI untuk mengukur laju transformasi inti adalah Becquerel (Bq) yang didefinisikan sebagai 1 disintegrasi radioaktif per detik. Satuan lama untuk ini adalah curie (Ci), untuk menghormati Pierre dan Marie Curie yang menemukan radium dan polonium. Curie didasarkan pada aktivitas 1 gram radium-226, yakni 3.7×10^{10} disintegrasi radioaktif per detik (Akhadi, 2000).

F. Karakteristik Radiasi

Saat inti atom unsur radioaktif meluruh akan dihasilkan sinar alfa, sinar beta, dan sinar gamma. Sinar alfa dan sinar beta adalah berkas partikel yang bermuatan listrik dan bukan termasuk gelombang elektromagnetik. Sinar gamma memiliki daya tembus paling tinggi yang dapat menembus pelat logam hingga beberapa sentimeter.

Sedangkan sinar-X, yang lebih dikenal dengan sinar Rontgen, merupakan hasil dari tumbukan antar elektron yang dipercepat pada beda potensial tertentu (Curtis, 2016). Berikut akan diulas lebih jauh ketiga jenis radiasi tersebut.

1. Partikel Alfa

Partikel alfa adalah inti helium (memiliki 2 neutron dan 2 proton); bermuatan +2; beratnya 4 *atomic mass unit* (AMU atau satuan massa atom). Energi tipikalnya 4-8 MeV; jangkauannya terbatas (<10 cm di udara; 60 μm di jaringan); termasuk radiasi dengan LET tinggi (QF=20) dan dapat menyebabkan kerusakan berat (4K-9K pasang ion/ μm dalam jaringan). Mudah dikendalikan dengan perisai (yakni dengan kertas, kulit), berbahaya jika radiasinya interna (berada di dalam tubuh). Akan melepaskan terlalu banyak energi untuk proses ionisasi menjadi He (Curtis, 2016).

2. Partikel Beta

Partikel beta adalah elektron energi tinggi yang dipancarkan dari inti; bermuatan -1, berukuran ringan (0.00055 AMU); energi tipikalnya dari beberapa KeV hingga 5 MeV; kisaran energinya sekitar 12²/MeV di udara, jangkauannya beberapa mm dalam jaringan; termasuk radiasi LET rendah (QF=1), dapat menyebabkan kerusakan ringan (6-8 pasang ion/ μm dalam jaringan). Berbahaya jika pajanannya interna, tetapi partikel beta energi tinggi dapat membahayakan jika berada dalam kulit. Di samping itu, elektron kecepatan tinggi dapat kehilangan energinya dalam bentuk sinar-X jika diperlambat secara cepat setelah menumbuk bahan berat. Ini disebut sebagai radiasi Bremsstrahlung (atau pemecahan/*breaking*). Aluminium dan bahan ringan lain serta organo-plastik dapat digunakan untuk perisainya (*shielding*). Partikel beta dengan muatan berlawanan (+) disebut positron. Ini akan secara cepat di anihilasi oleh kombinasi dengan elektron, menghasilkan radiasi gamma (Curtis, 2016).

3. Neutron

Neutron diemisikan dari inti, berukuran 1 AMU; tidak bermuatan, neutron bebas tidak stabil dan meluruh dengan mengemisikan beta (elektron dan proton) dengan $T_{1/2}$ sekitar 13 menit. Lingkup dan LET bergantung pada kecepatannya: neutron lambat (<10 KeV), neutron termal dengan $QF=3$, dan neutron cepat (>10 KeV) memiliki $QF=10$. Untuk perisai, neutron energi tinggi dapat menjadi neutron termal oleh tumbukan elastik pada bahan yang mengandung hidrogen, seperti air, parafin, dan beton. Inti yang ditumbuk akan memberikan energi kelebihannya sebagai radiasi kedua (alfa, beta, atau gamma). Neutron lambat akan diterima oleh bahan perisai, yakni boron atau kadmium (Curtis, 2016).

4. Sinar-X dan Gamma

Sinar-X dan gamma adalah foton (radiasi elektromagnetik atau EM) diemisikan dari orbit elektron, seperti halnya elektron dalam orbital yang tereksitasi dan “jatuh” kembali ke orbit energi lebih rendah. Sinar gamma adalah foton yang diemisikan dari inti, seringkali sebagai bagian dari peluruhan radioaktif. Sinar gamma secara tipikal memiliki energi lebih tinggi (dalam orde MeV) daripada sinar-X (dalam orde KeV), tetapi keduanya tidak terbatas. Tidak memiliki massa, muatannya 0; kecepatannya sama dengan kecepatan cahaya (C); daya jangkauannya panjang (dalam orde km di udara, meter dalam tubuh); kerusakannya ringan ($QF = 1$); berbahaya jika keberadaannya eksternal (>70 KeV dapat menetrasi jaringan); biasanya diberi perisai, timbal atau beton. Sinar gamma, yang ditemukan oleh Ernest Rutherford, memiliki frekuensi terbesar, yaitu dalam rentang 1020 Hz sampai dengan 1025 Hz, dihasilkan dari peluruhan inti zat radioaktif.

Selain itu, terdapat tiga jenis interaksi foton yang disebabkan oleh ionisasi tak langsung oleh radiasi EM. Efek fotolistrik dapat terjadi pada energi rendah ($< .5$ MeV); foton yang datang akan mengeluarkan satu elektron. Efek *Compton* terjadi pada energi medium (0,5–5 MeV); foton yang datang akan mengeluarkan satu elektron dan satu foton dengan panjang gelombang lebih panjang. Produksi

pasangan memerlukan energi tinggi ($> 1.02 \text{ MeV}$, biasanya $> 5 \text{ MeV}$); foton yang datang akan mengusir satu elektron dan satu positron, tetapi positron secara cepat meng-counter satu elektron dan anihilasi menjadi dua sinar gamma 0.51 MeV ($E=mc^2$) (Curtis, 2016).

G. Peluruhan Radioaktif

Materi radioaktif akan melakukan transformasi dari keadaan energi tidak stabil menjadi stabil. Bahan radioaktif adalah substansi yang secara spontan mengemisi berbagai kombinasi partikel pengion (alfa dan beta) dan sinar gamma dari radiasi pengion menjadi lebih stabil. Proses ini disebut peluruhan radioaktif. Untuk peluruhan alfa maka massa atomnya berkurang 4 dan protonnya berkurang 2. Contohnya sebagai berikut:

Radium \rightarrow partikel alfa + radon



Untuk peluruhan beta tidak ada perubahan massa atom, tetapi protonnya akan bertambah 1 (catatan: ditinjau satu neutron sebagai proton yang dikungkung (*embedded*) satu elektron; muatannya = 0). Jika elektron dikeluarkan, satu proton akan “terbentuk”, jadi menambah nomor atom). Contohnya sebagai berikut:

Strontium \rightarrow beta/elektron + Y



Inti atom dapat memiliki energi ikat nukleon yang lebih tinggi dari energi ikat dasarnya (*ground state*). Dalam keadaan ini dapat dikatakan bahwa inti atom dalam keadaan tereksitasi dan dapat Kembali ke keadaan dasar dengan memancarkan sinar gamma (γ) atau foton yang bergantung pada energi eksitasi. Pemancaran sinar gamma ini tidak menyebabkan perubahan massa maupun muatan inti atom. Inti atom tereksitasi diberi notasi atau tanda bintang seperti pada ${}_{38}\text{Sr}^{*87}$.

Peluruhan berantai adalah bahwa induk radioaktif meluruh menjadi “anak” yang juga radioaktif, oleh karenanya juga meluruh

secara simultan. Hasil pajanannya merupakan kombinasi kedua peluruhan (dan mungkin anak luruh tambahan). Anak luruh radon merupakan contoh penting dari deret pajanan peluruhan di pertambangan uranium (Curtis, 2016).

Ukuran aktivitas dinyatakan dalam *disintegrations per second* (dps) atau disintegrasi per detik; 1 Becquerel (Bq) = 1 dps; 1 Curie (Ci) = 3.7×10^{10} dps. Aktivitas substansi diekspresikan sebagai aktivitas per berat atau volume (Bq/g atau Ci/l).

Persamaan peluruhan sederhana :

$$A_t = A_o e^{(-\lambda \times t)} = \text{aktivitas setelah waktu } t$$

$$N_t = N_o e^{(-\lambda \times t)} = \text{Jumlah atom setelah waktu } t$$

$$\lambda = 0.693/T_{1/2} = \text{konstanta disintegrasi/peluruhan}$$

di mana : A_o = aktivitas awal, N_o = atom awal, dan $T_{1/2}$ = waktu paro = waktu untuk meluruh hingga separo awalnya

H. Menghitung Pajanan dan Dosis

Satuan dosis untuk pajanan adalah *Roentgen*, di mana 1 Roentgen (R) = jumlah radiasi sinar-X atau gamma yang dihasilkan saat ionisasi yang memunculkan muatan 1 *electrostatic unit* (esu) dalam 1 cm³ udara kering pada STP (tekanan 1 atmosfer dan suhu 0°C). Peralatan deteksi seringkali mengukur lajunya dalam satuan mR/h. Sementara itu, satuan dosis serap adalah *rad* (*Roentgen absorbed dose*), di mana 1 rad = absorpsi energi 100 erg dari suatu radiasi dalam 1 gram bahan; 1 Gray (Gy) = 100 rad = 1 Joule/kg; pajanan 1 Roentgen kurang lebih 0.9 rad di udara.

$$\text{Dosis (dalam rad)} = 0.869(f)(\text{Roentgen})$$

di mana faktor f adalah perbandingan energi massa – koefisien absorpsi medium, seperti tulang dibandingkan udara.

Untuk satuan dosis ekivalen biologi (*biologically equivalent dose*) adalah *rem* (*Roentgen equivalent man*) di mana rem = dosis dalam rad x QF, di mana QF = *quality factor* atau faktor kualitas. Dalam standar internasional, satuan untuk dosis ekuivalen adalah sievert (Sv) di mana 1 Sv = 100 rem.

I. Manajemen Paparan Radiasi

Seperti halnya yang lain, keselamatan dan kesehatan kerja (K3) juga harus diterapkan dalam pemanfaatan radiasi. K3 ini merupakan instrumen untuk melindungi pekerja dan lingkungan hidup, serta masyarakat sekitar dari bahaya akibat radiasi. Kontaminasi radioaktif pada kulit dapat diatasi dengan mencuci kulit tanpa perlu digaruk. Untuk luka radiasi lokal perlu diperhatikan ada tidaknya luka, disertai konsumsi nutrisi, obat analgesik, pengendalian infeksi, dan konsultasi pada petugas kesehatan. Untuk paparan seluruh tubuh 100 rem atau kurang maka dicatat riwayat lengkapnya, perlu diwaspadai potensi efek tunda (kanker), dirujuk sebagai pasien rawat jalan (*outpatient*), dan konsultasi ke seorang ahli. Untuk paparan 100–200 rem maka dicatat riwayat sumber radiasi dan dosisnya, selanjutnya dilakukan uji laboratorium untuk menghitung sel darah, untuk paparan 200–300 rem disarankan untuk dirawat di rumah sakit. Untuk paparan 300 rem atau lebih maka pasien dipindahkan ke pusat perawatan tersier, dan untuk paparan supra-letal lebih dari 5.000 rem perlu perawatan yang memadai di rumah sakit untuk mencegah kematian dalam hitungan hari. Untuk deposisi atau kontaminasi internal maka penyerapan oleh tubuh dapat diturunkan dengan agensia pengikat seperti Antacid, dapat dieliminasi dengan menggunakan obat pencahar atau cathartic, disaturasi (penjenuhan) organ dengan pil kalium iodida, dan dilakukan penggantian (pertukaran) dengan kalsium atau chelasi iodida (KPR-KNS BATAN, 2011; BAPETEN, 2011; Jumpeno, 2006).



BAB III

EFEK RADIASI PADA MANUSIA

A. Pendahuluan

1. Radiasi dan Konsepnya

Radiasi secara sederhana diartikan sebagai suatu pancaran energi, dapat berupa gelombang elektromagnetik dengan frekuensi tertentu yang menentukan posisinya dalam spektrum. Radiasi juga merupakan salah satu cara perambatan energi dari suatu sumber energi ke sekitarnya tanpa membutuhkan medium atau bahan penghantar tertentu. Radiasi gelombang dengan frekuensi dan energi tinggi ini diistilahkan sebagai radiasi “pengion/ionisasi”, di mana mereka memiliki cukup energi untuk mengusir elektron dari orbitnya disekitar inti (Goodman, 2016). Jadi, ionisasi adalah pemutusan ikatan kimia suatu materi, melepaskan ion atau elektron dari molekul atau atom, meninggalkan dua partikel atau ion bermuatan, yaitu molekul bermuatan positif dan elektron bebas bermuatan negatif. Dalam interaksinya dengan materi, selain terjadi ionisasi juga terbentuk radikal dalam sel terutama dari molekul air. Jika radikal dan ion ini berinteraksi dengan materi sel maka dapat terjadi kerusakan

Buku ini tidak diperjualbelikan.

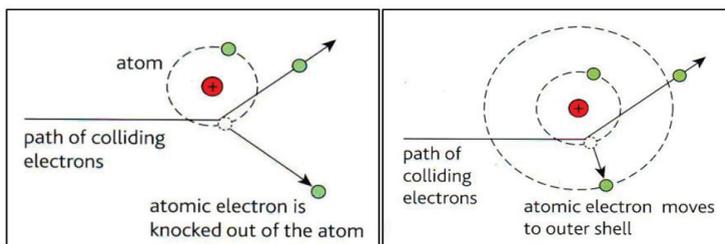
sel (Bushong, 2001; Nikjoo dkk., 2012). Dalam Bab ini hanya akan dibahas tentang radiasi pengion.

Radiasi pengion adalah radiasi elektromagnetik atau partikel yang dapat menyebabkan ionisasi, baik secara langsung maupun tidak langsung, di sepanjang lintasannya ketika menembus suatu materi. Contoh radiasi pengion ini adalah sinar-X, sinar gamma, partikel alfa, partikel beta, proton, elektron, positron, dan partikel berat bermuatan. Selain mengionisasi, radiasi yang melewati materi juga dapat mengeksitasi atom dan molekul dalam struktur sel (proses penyerahan energi radiasi tanpa mengakibatkan ionisasi), dan proses lainnya, seperti Brehmstrahlung, *scattering*, tumbukan, penyerapan dan transmudasi inti (Bushong, 2001).

Berikut ini dibahas dua proses utama hasil interaksi radiasi dengan materi, yaitu ionisasi dan eksitasi (Gambar 3.1) (UNSCEAR, 2000; Rogers, 2012).

- a) Ionisasi. Ionisasi adalah proses fisik yang mengubah suatu atom atau molekul menjadi ion melalui penambahan atau pelepasan elektron karena adanya gaya tarik coulomb. Pada peristiwa ionisasi, molekul, ataupun atom yang semula tidak bermuatan listrik akan menjadi bermuatan listrik. Partikel elektron dapat bergerak bebas dari suatu senyawa, molekul, atau atom. Gerakannya yang bebas ini dapat menumbuk senyawa, molekul atau atom lain, dan akan mengenai elektron pada kulit terluar sehingga terpental keluar. Elektron yang terpental keluar ini disebut ion negatif, sedangkan atom yang kehilangan elektronnya menjadi ion positif. Setelah melakukan proses ionisasi energi radiasi yang datang akan mengalami pengurangan sehingga terdapat selisih energi. Hal ini dikarenakan adanya transfer energi dari radiasi kepada elektron sehingga elektron memiliki energi yang cukup besar untuk melepaskan diri dari atom. Jika energi radiasi akhir masih cukup banyak, proses ionisasi dapat terjadi terus-menerus hingga energi radiasinya habis. Proses ionisasi ini terbatas pada jenis radiasi sinar-X, gamma, partikel alfa, partikel beta (elektron), neutron, dan inti bermuatan.

- b) Eksitasi. Eksitasi adalah perpindahan elektron dari kulit atom dengan tingkat energi rendah menuju tingkat energi lebih tinggi (kulit atom lebih luar) dan energi ini akan diserap untuk proses tersebut. Salah satu postulat Bohr menyatakan bahwa elektron dapat berpindah dari satu tingkat energi ke tingkat energi yang lain. Berpindahnya elektron ini karena mendapatkan tambahan energi dari luar, salah satunya dapat berasal dari radiasi alfa dan beta. Akan tetapi, keadaan elektron tereksitasi ini tidak stabil sehingga elektron akan kembali menuju ke tingkat energi dasarnya (*ground state*) disertai pelepasan energi dalam bentuk radiasi (deeksitasi) (UNSCESAR, 2000). Sepintas proses eksitasi ini mirip dengan proses ionisasi. Akan tetapi, pada proses eksitasi elektron tidak sampai terlepas dari atom. Sebagaimana pada proses ionisasi, energi radiasi yang datang akan berkurang setelah melakukan proses eksitasi. Hal ini terjadi karena radiasi mentransfer sebagian (atau seluruh) energinya kepada elektron sehingga elektron memiliki energi yang cukup untuk berpindah lintasan. Proses eksitasi juga dapat berlangsung berulang kali hingga energi radiasinya habis.



Sumber: Rogers, 2012

Gambar 3.1 Perbedaan proses interaksi radiasi dengan suatu atom melalui ionisasi (kiri) dan eksitasi (kanan).

Di antara agensia yang berpotensi karsinogenik terdapat beberapa jenis radiasi pengion yang dapat diklasifikasi ke dalam radiasi elektromagnetik mampat/rapat (*densely*) dan tak mampat (*sparsey*). Perbandingan efek karsinogenik radiasi gamma, suatu radiasi elektromagnetik tak rapat/mampat, dan neutron yang merupakan radiasi

partikulat rapat telah dibahas oleh banyak peneliti. Karena berbeda sifat dari kedua jenis radiasi tersebut maka radiasi akan memberikan energinya ke molekul sasaran intraseluler dengan cara yang berbeda (Hall & Giaccia, 2005). Neutron langsung berinteraksi dengan molekul sasaran dalam inti, sedangkan sinar gamma mentransfer energinya pada elektron orbital dari molekul intraseluler, terutama air, dan membentuk radikal bebas yang selanjutnya secara kimia bereaksi dengan DNA. Neutron dan sinar gamma keduanya adalah karsinogen potensial karena dapat mentransformasi sel. Perbedaan kualitas dari radiasi tersebut menyebabkan perbedaan sifat atau jenis efek biologi yang diinduksi. Demikian halnya untuk partikel alfa dan sinar beta.

2. Sel dan Genom

Tubuh terdiri dari berbagai macam organ yang tersusun atas jaringan yang merupakan kumpulan sel yang mempunyai fungsi dan struktur sama. Sel sebagai unit fungsional terkecil dari tubuh dan berjumlah triliunan dapat menjalankan fungsi hidup secara lengkap dan sempurna meliputi pembelahan dan pertumbuhan sel dan aktivitas lainnya. Sel terdiri dari dua komponen utama, yaitu inti sel (nukleus) dan sitoplasma. Inti sel mengandung struktur biologi sangat kompleks yang disebut kromosom. Memiliki peranan penting sebagai tempat penyimpanan semua informasi genetika dan berhubungan dengan keturunan atau karakteristik dasar suatu organisme, sedangkan sitoplasma mengandung sejumlah organel sel yang berfungsi mengatur berbagai fungsi metabolisme penting dalam sel (Campbell dkk., 2006; Hopkins dkk., 1997).

Sel normal akan tumbuh, membelah, dan mati pada laju yang ditentukan oleh DNA-nya dan substansi yang mengatur aktivitas sel. Terkadang DNA dalam suatu sel mengalami kerusakan akibat paparan agensia di lingkungan, seperti asap rokok, senyawa hidrokarbon, dan radiasi. Kerusakan sel dapat terjadi dalam lima kategori: 1) kerusakan akibat agensia fisik; 2) kerusakan akibat radiasi; 3) kerusakan akibat bahan kimia; 4) kerusakan akibat agensia biologi; dan 5) kerusakan akibat ketidak seimbangan nutrisi. Jika sel tidak dapat

memperbaiki secara sempurna kerusakan tersebut maka sel pada bagian tubuh tertentu akan berkembang cepat dan tidak normal menuju sel kanker.

Panjang total genome manusia adalah sekitar 3 juta kilobasa yang tersebar pada 22 autosome dan 2 kromosom seks. Jumlah gen dalam tubuh manusia berkisar antara 50.000 dan 100.000, namun menurut perhitungan berdasarkan kandungan *CpG island* (salah satu bagian gen yang banyak mengalami perubahan), jumlah gen dalam tubuh manusia sekitar 80.000 buah (Li, 2011). Berdasarkan laporan oleh Celera Genomics (Graig dkk., 2001) dan Human Genome Project (International Human Genome Sequencing Consortium, 2001) serta laporan oleh The 1000 Genomes Project Consortium (2015) diperkirakan jumlah gen yang mengatur seluruh proses yang terjadi dalam tubuh manusia berkisar antara 26.000 dan 40.000 dengan variasi ukuran mulai dari yang terpendek 2 kilobasa (kb) sampai yang sangat panjang hingga 2.000 kb. Dari jumlah gen tersebut, lebih dari 6.980 gen telah dapat diketahui lokasinya dalam kromosom termasuk organisasi deretnya, sifat dan fungsi gen di dalamnya, serta penyakit-penyakit yang berhubungan dengan mutasi gen tersebut. Di samping itu, lebih dari 1.100 jenis penyakit klinis telah dipetakan (letak gen terkait) pada masing-masing kromosomnya (Mc. Kusick, 2000).

B. Interaksi Radiasi dengan Materi Biologi

Apabila radiasi menumbuk suatu materi maka akan terjadi interaksi yang akan menimbulkan berbagai jenis efek radiasi yang bergantung pada jenis radiasi, energi, dan jenis materi yang ditumbuk. Interaksi antara radiasi dengan materi hidup merupakan proses yang berlangsung secara bertahap. Proses ini diawali dengan tahap fisik dan diakhiri dengan tahap biologi. Tahap fisik berupa absorpsi energi radiasi yang menyebabkan eksitasi dan ionisasi pada molekul atau atom penyusun bahan biologi. Proses ini berlangsung sangat singkat (sekitar 10^{-16} detik). Tahap kedua adalah proses fisikokimia di mana atom atau molekul yang tereksitasi atau terionisasi bereaksi membentuk radikal bebas. Tahap ini berlangsung dalam orde 10^{-6}

detik. Efek langsung radiasi pada molekul atau atom penyusun tubuh selain air hanya memberikan sumbangan yang kecil bagi efek biologi dibandingkan efek tak langsung melalui media air tersebut (Prieur-Carillo dkk., 2003).

Tahap ketiga adalah tahapan kimia dan biologi yang berlangsung dalam beberapa detik dan ditandai oleh terjadinya reaksi antara radikal bebas dan peroksida dengan molekul organik sel serta inti sel yang terdiri atas kromosom. Reaksi ini akan menyebabkan terjadinya kerusakan molekul dalam sel. Jenis kerusakannya bergantung pada jenis molekul yang bereaksi. Kromosom dan molekul DNA dapat dipengaruhi oleh radikal bebas dan peroksida sehingga terjadi mutasi genetik. Tahap terakhir adalah tahap biologi yang ditandai dengan terjadinya tanggapan biologi yang bervariasi bergantung pada molekul penting mana yang bereaksi dengan radikal bebas dan peroksida. Proses ini berlangsung dalam orde beberapa puluh menit hingga beberapa puluh tahun, bergantung pada tingkat kerusakan sel. Beberapa akibat dapat muncul karena kerusakan sel, seperti kematian, penghambatan, atau penundaan pembelahan sel serta perubahan permanen pada sel anak hasil belah sel induk. Kerusakan yang terjadi dapat meluas dari skala seluler ke skala jaringan dan organ (Prieur-Carillo dkk., 2003; Bedford, 1991; Thacker, 1992; Besson dkk., 2010). Namun, mekanisme perbaikan sel sangat efektif, secara mudah dan bekerja secara konstan untuk memperbaiki kerusakan tersebut (Alberts dkk., 2003).

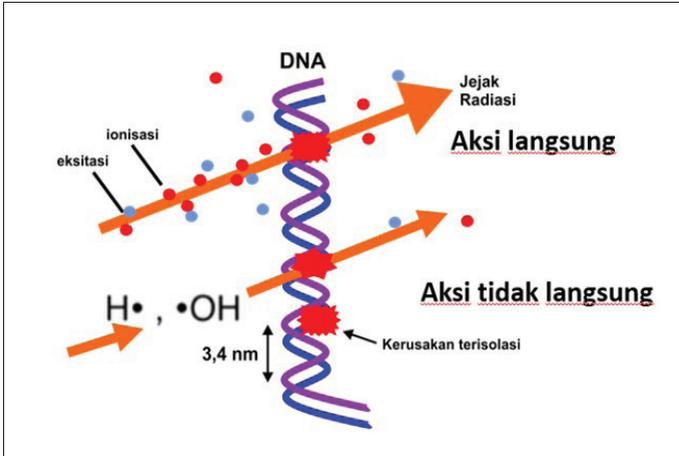
Untuk materi biologi, kemungkinan terjadinya efek akibat interaksi radiasi dan jaringan tubuh (terlepas dari berat atau ringannya efek biologi tersebut), berbanding lurus dengan besarnya dosis radiasi yang mengenai jaringan tersebut. Semua dosis radiasi, baik besar maupun kecil, dapat mengakibatkan pengaruh terhadap jaringan tubuh atau sel. Pengaruh dosis hanya diasosiasikan dengan besarnya kemungkinan bahwa akan terjadi suatu perubahan dalam sel atau jaringan yang terkena radiasi tersebut (Campbell dkk., 2006). Jika radiasi pengion terserap oleh materi biologi maka kerusakan sel akan terjadi dalam satu dari dua cara, yaitu secara langsung dan tidak langsung.

1. Aksi Langsung oleh Radiasi

Pada aksi langsung maka radiasi berinteraksi langsung dengan sasaran kritis atau komponen dalam sel seperti molekul DNA yang dapat mengganggu strukturnya. Perubahan struktural tersebut dapat menyebabkan kerusakan sel atau bahkan kematian. Atom dari target akan terionisasi atau tereksitasi, mengarah ke serangkaian kejadian fisika dan kimia yang selanjutnya menghasilkan kerusakan biologi. Aksi langsung merupakan proses dominan dalam interaksi partikel LET tinggi dengan materi biologi (Hall & Giaccia, 2005). Partikel bermuatan, misalnya elektron dengan energi kinetik yang cukup akan berinteraksi dengan atom atau molekul seluler dan tercipta radikal bebas (Gambar 3.2). Partikel bermuatan dapat terus berinteraksi dengan molekul lain sampai semua energi kinetiknya hilang (Juhl dkk., 1998; IAEA, 2010).

2. Aksi tidak Langsung oleh Radiasi

Pada aksi tidak langsung maka radiasi berinteraksi dengan molekul dan atom lain (terutama air karena sekitar 80% sel terdiri dari air) dalam sel untuk menghasilkan radikal bebas yang dapat, melalui difusi sel, merusak target kritis dalam sel. Melalui interaksinya dengan air maka radikal bebas dengan waktu hidup pendek dan sangat reaktif akan menghasilkan H_2O^+ (ion air), $\text{H}\cdot$ (radikal hidrogen) dan $\text{OH}\cdot$ (radikal hidroksil) (Gambar 3.2). Radikal bebas ini dapat menyebabkan kerusakan target dalam sel dengan memecah ikatan kimia dan menghasilkan perubahan kimia yang mengarah ke kerusakan biologi. Radikal bebas adalah molekul yang sangat reaktif karena mereka memiliki elektron valensi yang tidak berpasangan. Sekitar dua pertiga kerusakan biologi oleh radiasi LET rendah (radiasi pengion jarang, *sparsely*), seperti sinar-X atau elektron disebabkan karena aksi tidak langsung (Hall & Giaccia, 2005; IAEA, 2010).



Sumber: Antonczyk dkk. (2009)

Gambar 3.2 Interaksi langsung dan tidak langsung antara radiasi pengion dengan materi DNA dalam suatu sel yang menyebabkan ionisasi dan eksitasi.

C. Efek Stokastik dan Deterministik

Pembahasan efek radiasi dapat dikelompokkan menjadi beberapa jenis bergantung pada konteksnya. Bila ditinjau dari dosis radiasi ambang (*threshold*) dan untuk kepentingan proteksi radiasi, efek radiasi dibedakan atas efek stokastik dan efek deterministik (non-stokastik).

1. Efek Stokastik

Efek yang timbulnya merupakan fungsi dosis radiasi dan diperkirakan tidak ada dosis ambang. Efek ini tidak dapat dipastikan kapan akan terjadi, namun probabilitas kemunculannya semakin besar apabila dosisnya semakin besar. Dosisnya pun diberikan dalam waktu seketika. Efek ini terjadi sebagai akibat paparan radiasi dengan dosis yang menyebabkan terjadinya perubahan pada sel. Dosis radiasi serendah apapun selalu terdapat kemungkinan untuk menimbulkan perubahan pada sistem biologi, baik pada tingkat molekul maupun sel. Sebagai contoh adalah kanker dan efek genetik lainnya

(Rossenfeld, t.t.). Efek stokastik ini mengacu pada penundaan antara saat pemajanan radiasi dan saat kemunculan efek sesudahnya (tak terukur jelas dan teramati jelas). Kecuali leukemia yang dapat muncul dalam waktu 2 tahun, efek pemajanan radiasi tidak memperlihatkan efek apapun dalam waktu 20 tahun atau lebih.

Mekanisme dari efek stokastik adalah bahwa efek ini muncul disebabkan karena adanya translokasi yang berlangsung selama pembelahan sel. Contohnya sebagai berikut (Goodman, 2016).

- a) Kanker. Selama ini ada anekdot bahwa radiasi pengion dapat menyebabkan kanker. Akan tetapi bukti yang ada hanya baru-baru ini ditemukan. Data dari korban bom atom Hiroshima dan Nagasaki menunjukkan bertambahnya risiko relatif keganasan (leukemia, *oral cavity*, esofagus, lambung, usus, paru, kelenjar susu, ovarium, kandung kemih, tiroid, hati, kulit non-melanoma, dan sistem saraf) akibat pajanan radiasi. Oleh karena itu, Department of Health and Human Services, Amerika Serikat mengklasifikasikan radiasi pengion sebagai karsinogen manusia. Ternyata dosis untuk menyebabkan risiko keganasan relatif ini sama/mirip dengan dosis untuk studi radiologi seperti prosedur *CT-scan*, radiologi intervensi, dan enema barium. Risiko relatif kematian kanker telah ditentukan oleh *International Commission of Radiological Protection* (ICRP) yakni 5%/Sv. National Research Council of the National Academies menyimpulkan bahwa *CT scan* tunggal dengan dosis 10 mSv menyebabkan risiko 1:1000 untuk terjadi kanker.
- b) Kelainan hereditas (*Down Syndrome*). Meskipun tercatat tidak ada penambahan insiden kelainan hereditas pada pasien terpajan radiasi di Jepang dan bencana Chernobyl, studi eksperimental pada hewan menyiratkan adanya efek ini. The United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR) dan ICRP mengajukan risiko kelainan hereditas antara 0,3 hingga 0,8% per Sv.

2. Efek Deterministik (Non-Stokastik)

Efek deterministik adalah efek yang tingkat keparahannya bervariasi menurut dosis dan hanya timbul bila dosis ambangnya dilampaui. Efek ini terjadi karena adanya proses kematian sel akibat pajanan radiasi yang mengubah fungsi jaringan yang terkena radiasi. Efek ini dapat terjadi sebagai akibat dari pajanan radiasi pada seluruh tubuh maupun lokal (Bushong, 2001). Efek ini dapat muncul dalam jangka waktu yang lebih lama setelah terkena radiasi dan pada umumnya tidak berakibat fatal. Sebagai contoh katarak dan kerusakan kulit yang dapat terjadi dalam waktu beberapa minggu setelah terkena pajanan 5 Sv atau lebih. Jika dosisnya rendah atau diberikan dalam jangka waktu yang lama (tidak sekaligus), kemungkinan besar sel-sel tubuh akan memperbaiki diri sehingga tidak terlihat bekas terkena radiasi. Karena tingkat ambangnya diketahui maka mekanisme proteksi radiasi dan pembatasan dosis akibat kerja (*occupational*) dapat ditentukan untuk menurunkan terjadinya efek ini (ICRP, 2012).

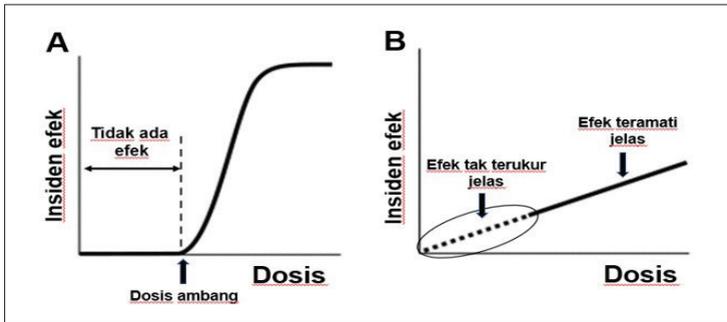
Efek deterministik disebabkan oleh kerusakan atau kematian sel yang nyata. Efek fisik akan terjadi jika besarnya kematian sel cukup untuk menyebabkan kegagalan fungsi jaringan atau organ. Contohnya sebagai berikut (Goodman, 2016).

- a) Eritema kulit/nekrosis/epilasi. Eritema terjadi 1 hingga 24 jam setelah pajanan 2 Gy. Pengelupasan permukaan kulit terjadi sekitar 4 minggu setelah terkena 15 Gy. Epilasi akan pulih setelah 3 Gy tetapi akan bertahan jika terkena 7 Gy dan terjadi 3 minggu setelah pajanan.
- b) Katarak. Efek ini terjadi karena akumulasi sel rusak atau mati di dalam lensa yang tidak dapat dihilangkan secara alami, terjadi setelah 2–10 Gy tetapi mungkin dapat muncul setelah bertahun-tahun.
- c) Kemandulan. Radiasi dapat merusak fungsi oosit, menyebabkan kegagalan fungsi atau mandul. Dosis radiasi yang menyebabkan efek ini akan menurun dengan bertambahnya umur karena berkurangnya jumlah oosit. Demikian halnya pajanan radiasi pada testis dapat menyebabkan azospermia sesaat atau

permanen. Kemandulan permanen terjadi setelah pajanan 2,5–3,5 Gy pada gonad.

- d) Kesakitan radiasi (*radiation sickness*). Efek yang sebenarnya adalah sindrom radiasi akut ini meliputi mual, muntah dan diare yang terjadi dalam jam atau menit setelah pajanan. Hal ini karena efek deterministik pada sumsum tulang, saluran cerna, dan sistem saraf pusat.
- e) Teratogenesis/kematian janin. Pajanan radiasi deterministik selama kehamilan bergantung tidak saja pada dosis radiasi tetapi juga umur kehamilan. Embrio relatif radioresisten selama fase preimplantasi, tetapi sangat radiosensitif selama organogenesis (2–8 minggu) dan fase proliferasi sel punca neuronal (8–15 minggu). Radiosensitivitasnya menurun setelah fase ini. Pajanan dosis tinggi pada kehamilan dapat menyebabkan gangguan perkembangan terutama *microcephaly*. Dosis ambang efek ini adalah tinggi (>20 Gy) dengan efek lainnya, seperti hipospadia, mikroftalmia, degradasi retina, dan atrofi optik yang dosis ambangnya >1 Gy.

Berikut ini digambarkan satu kurva insiden-dosis yang menunjukkan perbedaan antara efek stokastik (kanker dan efek menurun) dan efek deterministik (reaksi jaringan merugikan).



Sumber: Dimodifikasi dari Radiologypics (2015)

Gambar 3.3 Kurva hubungan insiden-dosis yang menunjukkan perbedaan antara efek deterministik (A) dan efek stokastik (B).

D. Efek Radiasi pada Organ

Efek radiasi pada organ tubuh antara lain sebagai berikut (Alatas, 2001; ICRP, 2012; UNSCEAR, 2000).

- 1) Rambut. Rontoknya rambut secara cepat dan bentuknya melengkung akibat pajanan radiasi dosis 200 rem atau lebih.
- 2) Otak. Karena sel otak tidak bereproduksi, sel ini tidak akan rusak secara langsung kecuali pajanan 5.000 rem atau lebih tinggi. Seperti halnya jantung, radiasi mematikan sel saraf pembuluh darah kecil, dan dapat menyebabkan serangan mendadak (*seizure*) dan kematian yang mendadak.
- 3) Tiroid. Tiroid atau kelenjar gondok berfungsi mengatur proses metabolisme tubuh melalui hormon tiroksin yang dihasilkannya. Kelenjar ini berisiko mengalami kerusakan baik akibat pajanan radiasi eksterna maupun radiasi interna. Tiroid tidak terlalu peka terhadap radiasi. Meskipun demikian, bila terjadi inhalasi radioaktif yodium maka akan terakumulasi di dalam kelenjar tersebut dan mengakibatkan kerusakan. Pajanan radiasi dapat menyebabkan tiroiditis akut dan hipotiroidism. Dosis ambang untuk tiroiditis akut sekitar 200 Gy. Kelenjar tiroid rentan terhadap iodin radioaktif. Dalam jumlah yang cukup, iodin radioaktif dapat menghancurkan seluruh atau sebagian sel tiroid, dengan meminum pil/kapsul berkalium iodida, efek pajanan pada organ ini dapat diperkecil.
- 4) Sistem darah. Ketika seseorang terkena pajanan sekitar 100 rem, jumlah sel limfosit darah akan menurun, menyebabkan korban lebih rentan terkena infeksi. Hal ini seringkali dianggap sebagai efek radiasi menengah (*mild*). Gejala awal efek ini menyerupai flu dan tidak akan diketahui kecuali dilakukan penghitungan sel. Sesuai data dari Hiroshima dan Nagasaki, gejala dapat berlangsung hingga 10 tahun dan juga dapat memperbesar risiko jangka panjang munculnya leukemia dan limfoma. Efek pada sumsum tulang berperan penting dalam induksi leukemia. Berdasarkan data statistik dari pasien radioterapi dan korban selamat bom atom di Jepang bahwa kemungkinan munculnya

leukemia maksimal pada beberapa tahun setelah iradiasi dan akan kembali ke tingkat normal setelah sekitar 25 tahun.

- 5) Tulang. Sel yang radiosensitif dalam tulang adalah sel endosteal dan epitel pada permukaan tulang. Sensitivitas tulang lebih rendah daripada sel payudara, sumsum tulang merah, paru, dan tiroid.
- 6) Payudara. Selama masa reproduktif, payudara wanita diduga merupakan salah satu organ atau jaringan yang radiosensitif. Risiko kanker payudara sekitar separo dari leukemia.
- 7) Jantung. Paparan intens terhadap bahan radioaktif dosis 1.000 hingga 5.000 rem akan segera merusak pembuluh darah kecil dan mungkin menyebabkan kegagalan jantung dan mati mendadak.
- 8) Saluran pencernaan. Bagian yang paling sensitif terhadap radiasi dari sistem ini adalah usus halus. Kerusakan akibat radiasi pada saluran pencernaan akan menyebabkan mual, muntah darah, dan diare. Ini terjadi jika pajanannya 200 rem atau lebih. Radiasi akan merusak sel tubuh yang membelah cepat. Ini meliputi sel darah, saluran pencernaan (*gastrointestinal tract*), sel reproduktif rambut, dan merusak DNA dan RNA sel yang bertahan hidup. Dosis radiasi yang tinggi dapat mengakibatkan kematian karena dehidrasi akibat muntah dan diare yang parah. Efek parah yang timbul dapat berupa kanker pada sel epitel saluran pencernaan.
- 9) Saluran reproduktif. Sel saluran reproduktif membelah cepat maka bagian tubuh ini dapat rusak pada dosis serendah 200 rem. Untuk waktu yang lama, beberapa korban penderita kesakitan radiasi akan menjadi mandul (*sterile*). Efek deterministik pada organ reproduksi atau gonad adalah sterilitas atau kemandulan. Paparan radiasi pada testis akan mengganggu proses pembentukan sel sperma yang akhirnya akan memengaruhi jumlah sel sperma yang dihasilkan. Proses pembentukan sel sperma diawali dengan pembelahan sel *stem*/punca dalam testis. Dengan demikian, terdapat sejumlah sel sperma dengan tingkat kematangan yang berbeda, yang berarti mempunyai tingkat radiosensitivitas yang berbeda pula. Dosis

radiasi 0,15 Gy merupakan dosis ambang sterilitas sementara karena dapat mengakibatkan terjadinya penurunan jumlah sel sperma selama beberapa minggu. Dosis radiasi sampai 1 Gy menyebabkan kemandulan selama beberapa bulan dan dosis 1–3 Gy menyebabkan kondisi steril selama 1–2 tahun. Dosis ambang sterilitas permanen adalah 3,5–6 Gy (Alatas, 2001).

- 10) Organ kulit. Efek deterministik pada kulit bergantung pada besarnya dosis. Paparan radiasi sekitar 2–3 Gy dapat menimbulkan efek kemerahan (eritema). Pada kulit yang terkena dosis sekitar 3–8 Gy dapat menyebabkan kerontokan rambut (epilasi) dan pengelupasan kulit (deskuamasi kering) dalam waktu 3–6 minggu setelah paparan radiasi. Pada dosis yang lebih tinggi, sekitar 12–20 Gy, akan mengakibatkan terjadinya pengelupasan kulit disertai dengan pelepasan dan berranah (*blister*) serta peradangan akibat infeksi pada lapisan dalam kulit (dermis) sekitar 4–6 minggu kemudian. Kematian jaringan (nekrosis) timbul dalam waktu 10 minggu setelah paparan radiasi dengan dosis lebih besar dari 20 Gy, sebagai akibat dari kerusakan yang parah pada kulit dan pembuluh darah. Bila dosis yang diterima mencapai 50 Gy, nekrosis akan terjadi dalam waktu yang lebih singkat, yaitu sekitar 3 minggu. Efek stokastik pada kulit adalah kanker kulit. Berdasarkan studi epidemiologi, kondisi ini banyak dijumpai pada para penambang uranium yang menderita kanker kulit di bagian muka akibat paparan radiasi dari debu uranium yang menempel pada muka.
- 11) Mata. Mata dapat terkena paparan radiasi baik akibat dari radiasi lokal (akut atau protraksi/terbagi) maupun paparan radiasi seluruh tubuh. Lensa mata adalah struktur mata yang paling sensitif terhadap radiasi. Kerusakan pada lensa diawali dengan terbentuknya titik-titik kekeruhan atau hilangnya sifat transparansi sel serabut lensa yang mulai terdeteksi setelah paparan radiasi sekitar 0,5 Gy. Kerusakan ini bersifat akumulatif dan dapat berkembang sampai terjadi kebutaan akibat katarak. Tidak seperti efek deterministik pada umumnya, katarak tidak akan terjadi beberapa saat setelah paparan, tetapi setelah

masa laten berkisar dari 6 bulan sampai 35 tahun, dengan rerata sekitar 3 tahun.

- 12) Paru. Organ paru dapat terkena pajanan radiasi eksterna dan interna. Efek deterministik berupa pneumonitis yang biasanya muncul setelah beberapa minggu atau bulan. Efek utama adalah pneumonitis interstisial yang dapat diikuti terjadinya fibrosis sebagai akibat dari rusaknya sel sistem vaskularisasi kapiler dan jaringan ikat yang dapat berakhir dengan kematian. Kerusakan sel yang mengakibatkan terjadinya peradangan akut paru ini biasanya terjadi pada dosis 5–15 Gy. Tingkat kerusakan sangat bergantung pada volume paru yang terkena radiasi dan laju dosisnya. Hal ini juga dapat terjadi setelah menghirup partikel radioaktif dengan aktivitas tinggi dan waktu paruh pendek. Setelah menghirup, distribusi dosis dapat terjadi dalam periode waktu yang lebih singkat atau lebih lama, bergantung antara lain pada ukuran partikel dan bentuk kimiawinya. Efek stokastik berupa kanker paru. Keadaan ini banyak dijumpai pada penambang uranium yang menghirup gas Radon-222 sebagai hasil luruh dari uranium.

Radiasi juga dapat menyebabkan terjadinya reaksi-reaksi kimia-wi lain, seperti reaksi denaturalisasi protein dan perubahan enzimatik, dan reaksi hormonal dalam jaringan, yang pada akhirnya akan mempercepat proses kerusakan yang kronis dan tetap.

E. Efek Radiasi pada Sel

Sel dalam tubuh manusia terdiri dari sel genetik dan sel somatik. Sel genetik adalah sel telur pada perempuan dan sel sperma pada laki-laki, sedangkan sel somatik adalah sel-sel lainnya yang ada dalam tubuh. Berdasarkan jenis sel tersebut maka efek radiasi dapat dibedakan atas efek genetik (non-somatik) atau efek pewarisan, yakni efek yang dirasakan oleh keturunan dari individu yang terkena pajanan radiasi, sedangkan efek somatik adalah efek radiasi yang dirasakan oleh individu yang terpapar radiasi (Effects of Radiation, 2016).

Waktu yang dibutuhkan sampai terlihatnya gejala efek somatik sangat bervariasi sehingga dapat dibedakan atas efek segera dan tertunda. Efek segera adalah kerusakan yang secara klinik sudah dapat teramati pada individu dalam waktu singkat setelah terpapar radiasi, seperti epilasi (rambut rontok), eritema (kulit memerah), luka bakar, dan penurunan jumlah sel darah. Kerusakan tersebut terlihat dalam beberapa hari sampai mingguan pasca iradiasi. Efek tertunda merupakan efek radiasi yang baru timbul setelah waktu yang lama (bulan/tahunan) setelah terpapar radiasi, seperti katarak dan kanker (Rossenfeld, t.t.).

Jika proses yang normal dalam sel terganggu oleh faktor luar, misalnya karena tindakan medis, seperti radioterapi kanker, terlibat dalam kecelakaan/kedaruratan nuklir, atau karena pekerjaannya seperti pekerja *non destructive test* menggunakan kamera gamma, maka dapat muncul kelainan sel. Gen yang normal dalam sel tersebut dapat mengalami mutasi dan tidak lagi bekerja sebagaimana mestinya atau terjadi over-ekspresi sehingga akan muncul sel kanker (Rao & Natarajan, 2001; Tomilin, 2008).

Jika radiasi pengion berinteraksi dengan sel maka radiasi dapat mengenai bagian yang kritis dari sel, seperti kromosom yang mengandung informasi genetik dan instruksi untuk menjalankan fungsi dan membuat salinannya untuk bereproduksi (Mc.Kusick, 2000; Alsatari dkk., 2012). Efek-efek yang mungkin terjadi pada sel setelah terkena radiasi adalah sebagai berikut. Pertama, sel tidak rusak oleh suatu dosis radiasi tertentu. Ionisasi dapat membentuk susbstan aktif secara kimia di mana pada beberapa hal akan merubah struktur sel. Namun, jika perubahan tersebut sama dengan perubahan yang terjadi secara alamiah dalam sel maka tidak akan muncul efek negatif. Kedua, sel mengalami kerusakan, kemudian diperbaiki dan beroperasi kembali secara normal. Ribuan aberasi (kelainan) kromosom terjadi secara konstan dalam tubuh kita namun mekanisme yang efektif mampu memperbaiki kerusakan tersebut. Ketiga, sel mengalami kerusakan kemudian diperbaiki, namun perbaikannya tidak normal atau tidak sempurna sehingga sel tidak dapat menjalankan fungsinya secara normal atau merusak sel lainnya. Sel tersebut mungkin tidak dapat

bereproduksi sendiri atau bereproduksi pada laju yang tidak terkontrol sehingga memicu sel kanker. Keempat, sel mati akibat kerusakan yang parah atau rusak sedemikian rupa sehingga reproduksinya terpengaruh akibat radiasi. Kerusakan sel akibat radiasi bergantung pada sensitivitas sel terhadap radiasi, yang dipengaruhi oleh integritas genome (Mc.Kusick, 2000; Larson, 2012).

Efek radiasi yang muncul pada sel adalah sebagai berikut (Rossenfeld, t.t.).

- 1) Kematian sel. Satu efek paling sederhana yang diketahui adalah kematian sel yang dapat ditinjau dari berbagai istilah antara lain sebagai berikut.
 - a) *Pyknosis*. Inti menjadi berkontraksi, sferoidal, dan terisi kromatin yang terkondensasi;
 - b) *Kariolysis*. Inti membesar dan kromatinnya menghilang;
 - c) Koagulasi protoplastik (*protoplastic coagulation*). Pembentukan gelatin irreversible yang terjadi dalam sitoplasma dan inti;
 - d) *Karyorrhexis*. Inti menjadi terfragmentasi dan menyebar ke seluruh sel;
 - e) *Cytolysis*. Sel membesar hingga mereka pecah/berpencar dan kemudian perlahan-lahan menghilang.

Kematian sel didefinisikan sebagai ketidak cukupan sistem transduksi sinyal seluler untuk mempertahankan fungsi fisiologik sel. Ketidak cukupan ini mungkin disebabkan karena gangguan penangkapan sinyal dan/atau transduksi, kekurangan atau kesalahan aktivasi transkripsi dan mis-ekspresi seluler akhir dari sinyal (Szumel, 1994).

- 2) Perubahan fungsi sel. Perubahan non letal pada fungsi seluler dapat terjadi sebagai akibat pajanan dosis radiasi lebih rendah. Ini meliputi penundaan fase tertentu dari siklus mitotik, gangguan pertumbuhan sel, perubahan permeabilitas, dan perubahan motilitas (Rossenfeld, t.t.).
 - a) Siklus mitotik. Mitosis dapat tertunda atau terhambat setelah pajanan radiasi. Penghambatan mitosis yang bergantung dosis terutama terjadi dalam sistem sel

yang membelah secara aktif. Penghambatan ini terjadi kurang lebih 40 menit sebelum tahap profase dari siklus mitotik, saat di mana kromosomnya diskret (mempunyai ciri tersendiri), tetapi sebelum penguraian (*breakdown*) membran inti. Iradiasi sel setelah titik transisi ini tidak akan memengaruhi mitosis. Penundaan mitosis dapat menyebabkan sejumlah perubahan dalam tabiat kinetik sel yang menyebabkan deplesi (penipisan) semua populasi sel. Ini adalah tabiat kinetik mendasar yang menyebabkan deplesi semua populasi. Mekanisme mendasar ini melatar belakangi perubahan klinis berikutnya yang terlihat pada sindrom hematopoietik dan gastrointestinal akibat iradiasi seluruh tubuh (UNSCEAR, 2000).

- b) Gangguan pertumbuhan sel. Pertumbuhan sel menjadi lambat, biasanya setelah suatu periode laten. Ini disebabkan karena pembentukan progresif produk metabolik penghambat dan/atau perubahan lingkungan mikro di dalam sel.
- c) Perubahan permeabilitas. Sel yang terkena radiasi juga dapat mengalami kenaikan dan penurunan permeabilitas. Radiasi merubah dua lapisan lipid dari membran yang memengaruhi pompa ionik. Hal ini mungkin disebabkan karena perubahan viskositas cairan intraseluler yang berkaitan dengan gangguan rasio antara air terikat dengan air tak terikat. Perubahan tersebut akan menyebabkan ketidakmampuan sel untuk mempertahankan keseimbangan metabolik dan mungkin sangat merusak sel bahkan ketika pergeseran keseimbangan yang cukup kecil sekalipun.
- d) Perubahan motilitas sel. Motilitas sel dapat menurun setelah terkena iradiasi. Tetapi, adanya motilitas normal tidak berarti tidak ada kerusakan akibat radiasi. Sebagai contoh, radiasi pada sel sperma dapat mempertahankan motilitasnya dan dapat terjadi fertilisasi akibat perubahan genetik yang terkena radiasi dan kemungkinan dapat merubah karakter embriogenesis berikutnya.

Berikut ini akan dibahas beberapa hal terkait efek radiasi pada sel meliputi radiosensitivitas, kinetika sel dan sumsum tulang, dan beberapa sistem pembaruan/perbaikan sel.

1. Radiosensitivitas Seluler Relatif

Pada umumnya, sel yang aktif membelah adalah sel yang paling sensitif terhadap radiasi (radiosensitif). Di lain pihak, aktivitas mitotik semua sel menurun seiring dengan proses pematangannya. Jadi, radiosensitivitas seluler cenderung bervariasi secara berbalik dengan derajat diferensiasi. Sel dapat diklasifikasi secara fungsional dan tingkat penurunan sensitivitasnya ke dalam 4 kategori, yaitu sel vegetatif, sel berdiferensiasi, sel berdiferensiasi total, dan sel non replikasi secara tetap (ICRP, 2003; Prasad, 1995).

- a) Sel vegetatif. Sel ini meliputi sel fungsional yang terdiferensiasi dari sejumlah besar variasi jaringan, dan pada umumnya sangat radiosensitif. Contohnya adalah sebagai berikut:
 - (1) Sel punca (*stem cell*) yang bebas dari jaringan hematopoietik (hemositoblast, limfoblast primitif, eritroblast primitif, dan mieloblast primitif).
 - (2) Sel yang membelah di kedalaman kript intestinal.
 - (3) Spermatogonia primitif dalam epitelium *seminiferous tubules*.
 - (4) Sel granulosa dari folikel ovarium yang berkembang dan matang.
 - (5) Sel germinal basal dari epidermis.
 - (6) Sel germinal dari kelenjar gastrik.
 - (7) Limfosit berukuran besar dan medium.
 - (8) Limfosit kecil, yang tidak termasuk secara normal dalam kelas sel ini, tetapi juga sangat radiosensitif.
 - (9) Sel *mesenchymal*.
- b) Sel berdiferensiasi. Sel ini sedikit kurang sensitif terhadap radiasi, berumur relatif pendek dan meliputi generasi pertama yang diproduksi oleh pembelahan sel mitotik vegetatif. Sel

ini biasanya terus membelah selama waktu yang terbatas dan berdiferensiasi ke beberapa tingkat di antara tahapan pembelahan. Dengan terjadinya diferensiasi, radiosensitivitasnya menurun. Contoh dari jenis sel ini adalah sel yang membelah dan berdiferensiasi dari seri granulositik dan eritrositik dalam sumsum tulang. Termasuk spermatogonia yang berdiferensiasi serta spermatosit dalam *seminiferous tubules* dan oosit.

- c) Sel berdiferensiasi total. Sel-sel ini relatif radioresistan. Sel ini secara normal memiliki masa hidup yang relatif panjang dan tidak menjalani pembelahan yang reguler atau periodik pada tahap dewasa, kecuali pada kondisi abnormal, seperti setelah kerusakan atau destruksi sejumlah besar sel dari jenisnya sendiri. Kelompok ini meliputi hepatosit, sel jaringan kelenjar interstitial gonad, sel otot halus, dan sel endotelial vaskuler.
- d) Sel non replikasi tetap (*fixed nonreplicating cells*). Sel-sel ini paling radioresisten, tidak membelah secara normal, dan beberapa jenis sel, seperti neuron tidak membelah di bawah kondisi apapun. Sel ini sangat berdiferensiasi secara morfologik dan sangat terspesialisasi fungsinya. Sel dari kelompok ini memiliki masa hidup yang sangat beragam dan menunjukkan penambahan umur yang progresif (*progressive aging*). Kelompok sel ini, meliputi neuron yang memiliki masa hidup lama, sel otot, granulosit, dan eritrosit polimorfonuklir bermasa-hidup pendek, spermatid dan spermatozoa, serta sel epitelial superfisial dari saluran pencernaan (Biophysical and Biological, 2016).

2. Efek Kinetik Sel

Masing-masing dari sistem pembaruan (*renewal*) sejumlah besar sel berada pada keadaan sedemikian sehingga massa seluler total dalam keadaan keseimbangan antara pembentukan sel, pembelahan, pematangan, dan kematian. Beberapa sistem, seperti sistem saraf pusat matang pada hewan tingkat lebih tinggi menjadi stabil pada titik akhir kematangannya, sel fungsional dari sistem ini tidak diganti jika tidak hilang atau hancur. Sistem organ lain, seperti hati yang tidak mengganti sel secara normal pada laju yang cepat, memiliki potensi

untuk melakukan regenerasi sejumlah besar sel jika diperlukan. Sistem organ lain, seperti kulit, sistem reproduksi, saluran pencernaan, dan sistem hematopoietik dalam sumsum tulang mampu mempertahankan laju penggantian sel yang tinggi secara kontinu. Sumsum tulang juga memiliki kapasitas cadangan yang besar pada tahap dewasa. Sebagian besar darinya secara normal tak berfungsi (*nonfunctioning*) tetapi memiliki potensi untuk berfungsi jika diperlukan. Kegagalan sistem organ utama mungkin ada, bergantung pada pentingnya fungsi sistem. Contohnya, kegagalan fungsi gonad tidak akan menjadi letal, sedangkan kegagalan fungsi sumsum tulang akan berbahaya (Rossenfeld, t.t.; Fliedner & Graessle, 2012).

Apapun proses biofisik yang terlibat, satu efek biologi utama dari radiasi seluruh tubuh, dalam lingkup dosis yang menyebabkan munculnya sindrom depresi sumsum tulang dan kerusakan saluran cerna (gastrointestinal) adalah gangguan yang sangat besar pada kinetika sel dari sistem tersebut. Kedua sistem hematopoietik dan gastrointestinal mempunyai laju penggantian sel yang cukup cepat dan secara normal mengandung populasi sel di semua tahap kematangan dan diferensiasi dari sel punca yang primitif hingga sel fungsional yang matang (Biophysical and Biological, 2016; Fliedner & Graessle, 2012). Sel punca dari berbagai *cell-line* dari sistem tersebut hampir semua relatif sensitif terhadap radiasi, sedangkan sel fungsional matang relatif resisten terhadap radiasi. Akibatnya, setelah radiasi, sel punca yang terluka tidak akan menjadi matang. Ketika sel matang mati atau karena hilang maka mereka tidak akan digantikan dan populasi seluruh sel dalam sistem tidak akan menurun. Jika kerusakan radiasi dapat diperbaiki, penyembuhan kemampuan satu populasi sel punca menjadi matang akan menyebabkan pengembalian secara besar-besaran populasi sel yang matang dan fungsional. Jika kerusakannya sangat tak dapat balik (*irreversible*) maka tidak akan ada penyembuhan (Biophysical and Biological, 2016).

Semua sel tidak sama sensitivitasnya terhadap radiasi. Umumnya, sel yang membelah cepat dan/atau relatif tidak terspesialisasi cenderung menunjukkan suatu efek pada dosis lebih rendah, kemudian diikuti oleh sel yang kurang cepat pembelahannya dan lebih terspesialisasi. Contoh sel yang lebih sensitif adalah sel yang

memproduksi darah. Sistem hemopoietik ini adalah indikator biologi paling sensitif terhadap pajanan radiasi. Indikator hematopoetik yang umum digunakan sebagai indikasi pajanan radiasi adalah hitung limfosit absolut, neutrofil, platelet, dan sel darah merah. Berbeda dengan indikator yang telah dianggap handal dalam memperkirakan dan menunjukkan kerusakan sesungguhnya adalah metode analisis aberasi kromosom dalam limfosit darah perifer.

3. Kinetika Sumsum Tulang

Sumsum tulang mengandung tiga sistem perbaikan sel, yaitu sel eritropoietik (sel darah merah), mielopoietik (sel darah putih), dan trombopoietik (sel platelet). Siklus waktu dan tabiat distribusi seluler serta respons pasca iradiasi dari ketiga sistem tersebut cukup berbeda (Alsatari dkk., 2012). Studi menemukan bahwa sel punca pluripoten menambah tiga sel punca utama dalam sumsum tulang. Di luar sel punca ini, masing-masing sistem perbaikan sel terdiri dari kompartemen sel punca untuk produksi eritrosit, lekosit (limfosit, granulosit, monosit, dan lain-lain) atau platelet, satu kompartemen pembelahan dan diferensiasi, satu kompartemen pematangan (non-pembelahan), serta satu kompartemen yang mengandung sel fungsional matang.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa setiap sistem perbaikan ini berlangsung di bawah pengaruh faktor pengaturan, terutama pada tingkat sel punca. Secara normal, sel pada kondisi sedia kala (*steady-state*) berada antara produksi sel baru oleh sumsum tulang dan jumlah sel fungsional. Studi morfologi dan fungsional menunjukkan bahwa setiap *cell line*, yakni eritrosit, lekosit, dan platelet memiliki kinetika pembaruan sendiri-sendiri yang unik. Bukti respons terkait waktu pada masing-masing sistem pembaruan sel ini setelah iradiasi berkaitan erat dengan sitokinetika normal sistem sel (Biophysical and Biological, 2016).

4. Eritropoietik

Fungsi dari sistem pembaruan sel ini adalah memproduksi eritrosit matang untuk peredaran darah (sirkulasi). Waktu transit dari tahap sel punca dalam sumsum tulang hingga sel darah merah matang

berkisar antara 4–7 hari, sesudah itu masa hidupnya sekitar 120 hari. Bentuk yang belum matang, yakni eritroblast dan pro-eritroblast mengalami mitosis melalui kompartemen pembelahan dan diferensiasi. Karena karakter pembelahan yang cepat maka bentuk yang belum matang ini sangat mudah mengalami kematian akibat radiasi pengion. Sel pada tahap pematangan sel (tidak membelah) dan kompartemen fungsional (normoblast, retikulosit dan sel merah) tidak secara nyata dipengaruhi oleh rentang dosis radiasi *mid-lethal* hingga *lethal*. Kematian sel punca dan sel dalam kompartemen berikutnya bertanggung jawab terhadap depresi sumsum eritropoietik dan jika efeknya cukup parah maka akan muncul *hemorrhage* (pendarahan). Sistem eritropoietik memiliki kemampuan yang baik untuk melakukan regenerasi setelah iradiasi sehingga tetap dapat bertahan hidup. Setelah pajanan *sub-lethal*, eritropoiesis secara cepat akan memperbaiki diri sedikit lebih awal daripada granulopoiesis dan trombopoiesis (Biophysical and Biological, 2016).

5. Mielopoietik

Fungsi utama dari sistem pembaruan sel sumsum mielopoietik adalah memproduksi granulosit matang, yakni neutrofil, eosinofil, dan basofil untuk peredaran darah. Dari semuanya, neutrofil adalah jenis sel yang paling penting dalam *cell line* ini karena perannya dalam melawan infeksi. Sel punca dan sel yang berada pada tahap perkembangan dari proses pembelahan dan diferensiasi sel adalah yang paling radiosensitif, seperti mieloblast, progranulosit, dan mielosit. Seperti halnya sistem eritropoietik, sel pada tahap pematangan (tidak membelah) dan fungsional pematangan, yakni granulosit, tidak dipengaruhi secara nyata oleh dosis radiasi *mid-lethal*. Tiga hingga tujuh hari secara normal dibutuhkan untuk pematangan granulosit neutrofil dari sel punca dalam sumsum tulang (Biophysical and Biological, 2016).

Granulosit fungsional matang tersedia di vena, limpa, dan sumsum tulang. Setelah kenaikan awal granulosit di peredaran darah, persediaan akan berkurang sebelum terjadi granulositopenia yang muncul segera setelah kerusakan sumsum tulang akibat radiasi. Karena pembalikan yang cepat dari sistem pembaruan sel granulosit

karena masa hidup selnya yang pendek (kira-kira 8 hari) maka munculnya kerusakan mielopoiesis sumsum akibat radiasi dalam darah perifer akan terjadi sekitar 2–4 hari setelah iradiasi seluruh tubuh. Masa laten antara waktu iradiasi dan deplesi awal granulosit sirkulasi berhubungan dengan waktu transit sel non-radiosensitif tak-membelah, kompartemen sumsum dewasa (metamielosit), dan selama perkembangannya ke granulosit sirkulasi matang (Biophysical and Biological, 2016).

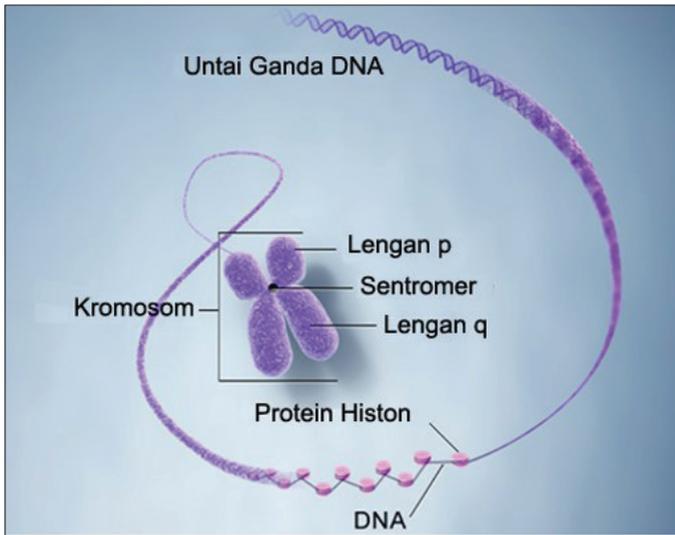
6. Trombopoietik

Sistem perbaikan sel trombopoietik bertanggung jawab terhadap produksi platelet (trombosit) dalam darah perifer. Platelet diproduksi oleh megakariosit di dalam sumsum tulang dan memiliki waktu paro 8 hingga 9 hari. Selama progresi perkembangan melalui sumsum tulang, sel prekursor megakariosit mengalami pembelahan inti tanpa pembelahan sel. Waktu transit selama kompartemen pembelahan megakariosit pada manusia berkisar antara 4 hingga 10 hari. Platelet bersama dengan granulosit merupakan dua jenis sel yang paling penting dalam sirkulasi, di mana selama fase kritik setelah pajanan dosis *mid*-letal akan secara nyata memengaruhi daya tahan hidup seseorang. Platelet dan megakariosit matang relatif radioresisten, akan tetapi sel punca dan sel yang belum matang sangat radiosensitif. (Biophysical and Biological, 2016).

Meskipun produksi platelet oleh megakariosit menurun akibat radiasi dosis tinggi, efek utama akan terjadi pada sel punca dan tahapan megakariosit belum matang dalam sumsum tulang. Seperti halnya sistem eritropoietik dan mielopoietik, waktu depresi platelet dipengaruhi oleh kinetika balik normal sel dalam kompartemen pematangan dan fungsional. Pada awalnya terjadi deplesi platelet dan mencapai tingkat trombositopenia pada 3 hingga 4 minggu setelah pajanan dengan rentang dosis *mid*-letal, terjadi akibat dari kematian sel punca dan megakariosit belum matang dan deplesi megakariosit yang matang dan fungsional (Biophysical and Biological, 2016).

F. Efek Radiasi pada Kromosom

Kromosom adalah suatu molekul DNA panjang dengan sebagian atau semua materi genetik suatu organisme. Kromosom merupakan kromatin yang merapat, memendek, dan membesar pada waktu pembelahan inti sel sehingga bagian-bagiannya dapat terlihat dengan jelas di bawah mikroskop biasa. Kromosom yang berada di dalam inti sel terdiri dari berbagai macam gen untuk mengontrol aktivitas somatik dan reproduktif seluler. Kromosom terdiri dari lengan kromosom dan sentromer (Gambar 3.3). Sentromer adalah daerah yang mengerut saat proses mitosis atau meiosis dan merupakan tempat melekatnya benang gelendong (*spindle*) pada stadium anafase serta tidak mengandung kromonema dan gen.



Ket.: Struktur Kromosom pada tahap metafase memiliki dua lengan (p dan q) dengan sentromer dan mengandung ribuan gen yang terdiri dari untai ganda DNA dan protein

Sumber: National Library of Medicine (2016)

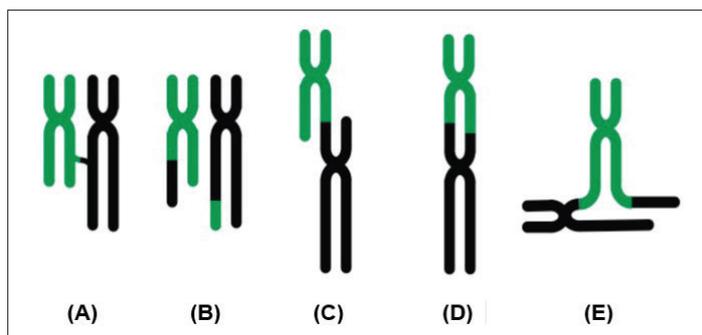
Gambar 3.4 Struktur Kromosom

Kromosom tersusun dari rangkaian kompleks DNA yang diikat oleh protein yang melipat dan mengepak DNA membentuk suatu struktur yang kompak. Kompleks DNA dan protein, seperti histon disebut kromatin. Melalui bantuan chaperon, kromosom berikatan dan berkondensasi dengan DNA untuk menjaga integritasnya (Wilson, 2002). Selain protein tersebut, kromosom juga berikatan dengan berbagai macam protein lain dan molekul RNA untuk proses ekspresi gen, replikasi, dan perbaikan DNA. DNA merupakan makromolekul berukuran sangat panjang, mengandung informasi genetik, sangat berpilin, beruntai ganda, dan terdiri dari empat asam nukleat (A, T, C, dan G) (Albert dkk., 2008). Molekul DNA bersifat sensitif terhadap radiasi. Deret DNA unik yang mengkode setiap protein disebut suatu gen dan sejumlah lengkap gen untuk suatu organisme atau sel disebut sebagai genom. Genom sel prokariot seringkali berupa satu untai molekul DNA panjang, dan genom eukariot terdiri dari sejumlah molekul untai ganda DNA. Sel manusia memiliki ukuran sekitar dua (2) meter DNA, jadi sekitar 250.000 kali lebih besar daripada diameter sel. Sebelum suatu sel membelah, DNA terlebih dahulu disalin kemudian terpisah sehingga masing-masing sel anak berakhir dengan genom lengkap.

Efek radiasi pada kromosom meliputi beberapa jenis, mulai dari patahan sempurna deret nukleotida DNA hingga mutasi titik yang merupakan perubahan kimia dalam nukleotida yang mungkin tidak memengaruhi integritas struktur dasarnya. Efek *intermediate*-nya adalah terjadinya ikatan abnormal antara molekul yang berdekatan dan perubahan dalam viskositas (Rossenfeld, t.t.). Setelah iradiasi, kromosom dapat menjadi *sticky* (lengket) dengan formasi sesaat (temporer) atau permanen berupa jembatan antar-kromosom yang mencegah pemisahan kromosom normal selama mitosis dan transkripsi informasi genetik.

Pada sel somatik, perubahan jumlah kromosom misalnya menjadi 47 buah, memungkinkan timbulnya kelainan genetik, seperti sindrom Jacobs (47XYY). Kerusakan struktur kromosom akibat radiasi berupa patahnya lengan kromosom yang terjadi secara acak dengan peluang yang semakin besar dengan meningkatnya dosis

radiasi. Beberapa jenis aberasi kromosom yang mungkin timbul adalah (1) fragmen asentrik yaitu patahan lengan kromosom yang tidak mengandung sentromer, (2) kromosom cincin, (3) kromosom disentrik yaitu kromosom yang memiliki dua sentromer, dan (4) translokasi yaitu terjadinya perpindahan atau pertukaran fragmen dari dua atau lebih kromosom. Frekuensi terjadinya kelainan pada kromosom bergantung pada dosis, energi dan jenis radiasi, laju dosis, dan lainnya (Biophysical and Biological, 2016). Contoh efek pada kromosom yang lain seperti disentrik tanpa cincin dan tri-radial disajikan pada Gambar 3.5.



Ket.: Efek radiasi pada kromosom meliputi ikat antar-kromosom (A), pertukaran antar-kromosom (B), disentrik tanpa cincin (gabungan satu lengan kromosom dupleks lain) (C), disentrik dengan cincin (gabungan kedua lengan kromosom dupleks lain) (D), dan tri-radial di mana lengan p dan q menyisip pada suatu kromosom (E)

Sumber: Bignold (2015)

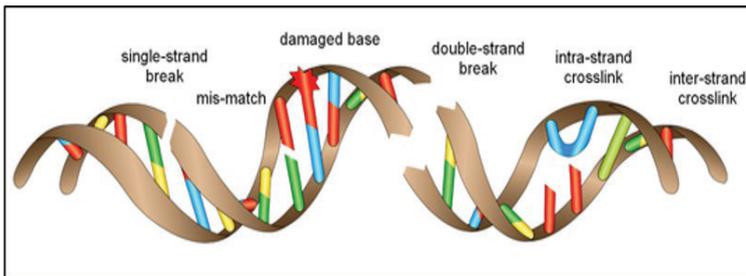
Gambar 3.5 Efek Radiasi

G. Efek Radiasi pada Asam Deoksiribonukleat

DNA merupakan molekul polimer nukleotida tak bercabang yang panjangnya beribu-ribu kali panjang diameter sel dan berfungsi untuk menyimpan informasi genetik. DNA merupakan materi genetik yang bertindak sebagai *blue print* atau resep pada setiap organisme hidup, artinya DNA mengandung instruksi yang diperlukan oleh organisme untuk tumbuh, berkembang, bertahan hidup, dan bere-

produksi, dengan mengendalikan sintesis protein. DNA memiliki struktur yang terdiri dari dua utas/untai polinukleotida yang saling melingkari satu sama lain dan membentuk heliks ganda dengan arah berputar ke kanan. DNA adalah satu molekul yang stabilitasnya berperan sangat penting untuk memastikan sel dapat berfungsi dan berada secara benar dalam semua sistem kehidupan (Mc.Kusick, 2000; Albert dkk., 2008; Robinson, 2010; Pierce, 2010). Kemampuan DNA untuk bereplikasi disebabkan karena struktur heliks gandanya. Selama pembelahan sel, molekul DNA memisah secara longitudinal, dan setiap sisi bertindak sebagai cetakan (*template*).

Di antara makromolekul di dalam sel, DNA adalah target utama dari pajanan radiasi. Efeknya mulai dari modifikasi nukleotida hingga *double strand breaks* (DSB) (Frankenberg-Schwager, 1990). Kerusakan pada DNA dapat menyebabkan terjadinya perubahan struktur molekul gula atau basa, pembentukan dimer, pemutusan ikatan hidrogen antar basa, penghilangan gula atau basa dan lainnya. Kerusakan yang lebih parah adalah putusnya salah satu untai DNA yang disebut *single strand break* (SSB), putusnya kedua untai DNA pada posisi yang berhadapan yang disebut DSB, kerusakan atau kehilangan atau modifikasi basa (*base damage, BD*), ikat silang (*cross-link*) DNA-DNA (antar- dan intra-untai), ikat silang (*cross-link*) DNA-protein, putusnya gugus H2, dan pirimidin dimer yang tiga diantaranya akan dibahas sebagai berikut (Errol dkk., 2006). Radiasi juga dapat menyebabkan kehancuran gula dan pembentukan dimer. Jenis-jenis kerusakan DNA tersebut disajikan pada Gambar III.6.



Sumber: Seong, dkk., (t.t.)

Gambar 3.6 Berbagai Macam Kerusakan DNA akibat Radiasi

1. *Single-strand Break (SSB)*

Single-strand break (SSB) paling banyak terjadi dengan frekuensi puluhan ribu per sel per hari akibat serangan langsung oleh metabolit intraseluler dan peluruhan DNA spontan. Kerusakan ini dapat diperbaiki secara efisien dan tidak berhubungan dengan kematian sel. Sebagai contoh hidrogen peroksida menyebabkan SSB tetapi tidak menyebabkan secara nyata kematian sel. Tetapi jika kerusakannya tidak diperbaiki dengan benar dapat mengarah ke perubahan deret DNA dan karenanya terjadi mutasi gen. Frekuensi mutasi ini biasanya bertambah dengan naiknya dosis, tetapi pada dosis lebih tinggi kejadian letal akan menonjol dan frekuensi mutasi pada sel yang bertahan hidup akan menurun (Lomax dkk., 2013).

SSB terjadi sebagai konsekuensi dari aktivitas enzim endonuklease selama perbaikan eksisi (pemotongan) basa. Proses ini dapat diinduksi oleh berbagai elemen eksogen dan endogen, seperti UV, radiasi pengion, benzo[a]pirena, mikotoksin, dan rangkaian panjang dari reaksi intraseluler yang mengaktifkan pembentukan radikal atau enzim, seperti nuklease. Sumber endogen paling umum yang terkait dengan pembentukan SSB adalah adanya $\text{OH}\cdot$ di dalam sel. Radikal $\text{OH}\cdot$ diinduksi selama stres oksidatif dan melalui reaksi Fenton, yang melibatkan reduksi intraseluler hidrogen peroksida (H_2O_2) oleh ion transisi, sebagian besar besi²⁺ (Fe^{2+}). Radikal $\text{OH}\cdot$ berinteraksi dengan atom hidrogen dari tulang punggung DNA menyebabkan katalisis ikatan fosfodiester yang membentuk fosfoglikolat dan lesi DNA. Radikal yang dihasilkan senyawa karsinogen juga memicu stres oksidatif, termasuk serangkaian peristiwa yang mengarah pada produksi basa DNA yang salah kode, seperti gliserol timin dan aktivasi nuklease. Aktivasi nuklir menghasilkan skenario yang menyerupai proses apoptosis karena pembelahan tulang punggung DNA, menciptakan lesi untai DNA (Barnes dkk., 2018).

2. *Double-strand Break (DSB)*

Double-strand break (DSB) memiliki implikasi sebagai yang bertanggung jawab pada kematian sel. DSB adalah jenis kerusakan DNA yang secara biologi paling berbahaya, hal ini karena satu DSB yang

tidak diperbaiki sering kali cukup untuk membuat kematian sel. DSB ini memengaruhi homeostasis sel, karena memengaruhi transkripsi, replikasi dan segregasi kromosom (Bourre, 2020). Di samping itu, perbaikan DSB yang tidak akurat dapat mengarah ke aberasi delesi atau aberasi kromosom, suatu kejadian yang berhubungan dengan perkembangan kanker atau sindrom ketidakstabilan genomik lainnya. Efisiensi pembentukan DSB akibat paparan radiasi pengion menurun pada kondisi hipoksik. Secara sederhana, DSB didefinisikan sebagai kejadian dua SSB dengan perbedaan 6–10 pasang basa oleh jejak radiasi tunggal. Penulis lain menyatakan bahwa DSB terbentuk pada jarak kurang dari 3 nukleotida. DSB kompleks dicirikan oleh adanya kerusakan pada sisi DNA lain, seperti luka basa oksidatif, sisi tanpa basa (*abasic*), dan SSB yang berdekatan dengan ujung patahan (Gambar 3.6). Radiasi dengan LET tinggi menyebabkan DSB kompleks karena deposisi energi, dan LET rendah juga dapat menyebabkan DSB kompleks. Kerusakan ini berbanding secara proporsional dengan dosis radiasi (Khanna & Jackson, 2001; IAEA, 2010). Jika DSB dibiarkan tidak diperbaiki atau salah direplikasi dapat mengakibatkan kematian sel, ketidakstabilan genetik dan karsinogenesis. Pembentukan DSB dapat terjadi secara endogen, misalnya selama meiosis. DSB juga dapat diinduksi secara eksogen oleh radiasi atau bahan kimia karsinogen.

Radiasi adalah agen eksternal yang secara signifikan dapat menginduksi DSB secara langsung dan tidak langsung, terutama kerusakan yang dimediasi oleh ROS hasil radiolisis air. Induksi langsung dari kerusakan terjadi ketika partikel berenergi tinggi bertabrakan dengan tulang punggung fosfodiester untai DNA, menyebabkan patahan. Kerusakan yang dimediasi melalui generasi ROS dapat ditargetkan oleh *base excision repair* (BER) sehingga menghasilkan SSB. Perbaikan kerusakan berkelompok pada kedua untai DNA dapat menghasilkan SSB yang sangat berdekatan, yang kemudian hadir dalam bentuk DSB. Perbaikan dan pemrosesan DSB selanjutnya dapat menyebabkan mutasi, hilangnya heterozigositas dan kromosom translokasi yang mengakibatkan kematian sel (Barnes dkk., 2018).

3. DNA-protein Crosslink (DPC)

DNA genomik secara konstan berhubungan dengan berbagai macam protein yang terlibat dalam pelipatan dan transaksi DNA. Hubungan antara DNA dan protein adalah *reversible*, dan jika didahului, protein berdisosiasi dari atau translokasi di sepanjang untai DNA, meninggalkan deret nukleotida yang terbuka untuk replikasi, transkripsi, dan perbaikan. Proses ini memastikan ekspresi yang baik dan propagasi informasi genetik. Akan tetapi pajanan sel ke agensia perusak DNA dapat menyebabkan protein terjebak secara kovalen pada DNA, menghasilkan ikat silang (*cross-link*) DNA-protein (DPC) (Ide dkk., 2015). DPC adalah unik di antara kerusakan DNA, karena mereka sangat besar ukurannya dan cenderung membuat halangan sterik pada protein yang terlibat dalam transaksi DNA sehingga menghambat fungsinya. Meskipun ada potensi DPC sebagai kerusakan genomik namun kerusakan ini masih sedikit dipelajari daripada yang lain. Masih perlu diungkap bagaimana sel menekan efek toksik DPC dan apa yang terjadi jika DPC tidak diperbaiki.

Oleh karena itu, perubahan DNA akibat pajanan radiasi menjadi perhatian banyak peneliti. Kerusakan DNA bergantung pada sifat deposisi energi radiasi di mana terdapat perbedaan antara partikel bermuatan dengan foton. Jika diinduksi oleh foton maka akan terdistribusi secara random dalam target, sebaliknya untuk partikel bermuatan menghasilkan elektron δ yang terletak di sepanjang lintasan partikel tunggal. DSB yang menyebabkan fragmentasi molekul DNA diyakini sebagai kerusakan yang paling parah dalam sel (Lingahl & Barnes, 2000). Dosis radiasi serendah apapun dapat menimbulkan efek pada sel karena sebuah kejadian ionisasi dapat menimbulkan kerusakan DNA. Dosis 10–100 mSv dapat meningkatkan sekitar 1% laju kerusakan DNA latar yang terjadi secara alamiah.

Puluhan ribu kerusakan DNA terjadi dalam sel setiap hari yang dapat menyebabkan berbagai efek seperti penuaan dini, penyakit neurodegeneratif, dan kanker. Penyebab kerusakan dapat berasal dari lingkungan maupun dalam sel sendiri, baik berupa mutagen kimia maupun fisika. Kerusakan DNA pada tulang punggung fosfodiester dapat berasal dari dalam organisme (endogen), seperti

spesies oksigen reaktif (*reactive oxygen species*) yang terbentuk oleh metabolisme seluler dan replikasi yang terkait kesalahan maupun dari luar organisme (eksogen) oleh agensia lingkungan, seperti radiasi pengion. Bila sel mendeteksi adanya patahan DNA maka sel akan merekrut sejumlah protein ke sisi patahan untuk membantu perbaikan. Pemantauan akumulasi protein yang kemudian disebut sebagai protein DSB ini merupakan cara termudah untuk mengetahui adanya DSB. Pada kondisi tertentu, jika tidak diperbaiki, kerusakan molekuler tersebut akan mengganggu transkripsi gen dan replikasi DNA sehingga dapat menyebabkan kerusakan progresif fungsi seluler, dan akhirnya mengakibatkan kematian sel (Lingahl dan Barnes, 2000; Rastogi dkk., 2010).

4. *Mismatch*

Kerusakan DNA akan terakumulasi dalam sel dari waktu ke waktu sebagai akibat dari pajanan bahan kimia eksogen dan agen fisik (benzo[a]pyrene, bifenil poliklorin, dioksin, asap rokok, asbes, sinar ultraviolet, radon), serta metabolit reaktif endogen termasuk spesies oksigen dan nitrogen reaktif (ROS dan NOS). Sumber kerusakan DNA lainnya adalah kesalahan yang terjadi selama metabolisme DNA normal atau reaksi pemrosesan DNA yang menyimpang, termasuk replikasi DNA, rekombinasi, dan perbaikan. Kesalahan penggabungan nukleotida dapat menghasilkan *mismatch* (ketidakcocokan) basa-basa DNA selama sintesis DNA pada tingkat yang bervariasi, bergantung pada banyak faktor, termasuk polimerase DNA spesifik. *Mismatch* ini biasanya karena tautomerisasi basa selama replikasi DNA. Kerusakan ini dapat diperbaiki dengan mengenali deformitas yang disebabkan oleh ketidakcocokan, menentukan untai *template* dan *non-template*, dan membuang nukleotida yang tergabung secara salah dan menggantinya dengan yang benar (Li, 2008).

Secara umum, *DNA polimerase* replikatif memiliki ketepatan replikasi yang relatif tinggi, sedangkan DNA polimerase translasi, yang secara khusus melewati situs kerusakan DNA, memiliki ketepatan replikasi yang lebih rendah. Kerusakan DNA, jika tidak diperbaiki, berpotensi menghasilkan mutasi pada sel somatik atau

germline, yang dapat mengubah fenotipe seluler dan menyebabkan disfungsi dan penyakit. Untuk mencegah efek merusak tersebut dan menjaga integritas genom, sel memiliki beberapa mekanisme untuk memperbaiki kerusakan DNA dan mencegah mutasi. Salah satu sistem tersebut adalah jalur kritis yang dikenal sebagai DNA *mismatch repair* (MMR) (Li, 2008).

5. Metode Deteksi Kerusakan DNA

Sejumlah metode telah dikembangkan oleh para peneliti untuk mendeteksi kerusakan DNA, antara lain *cyclobutane pyrimidine dimers* (CPD) di mana DNA dilabel dengan zat radioaktif, elektroforesis pada gel agarosa dan analisis densitometri serta *gel sequencing*. Kerusakan DNA juga dapat dideteksi menggunakan metode berbasis PCR seperti *short interspersed nuclear element* (SINE), PCR terminal *transferase-dependent* (TD-PCR), *random amplified polymorphic DNA* (RAPD), dan *immunocoupled* PCR (IC-PCR). Kerusakan DNA seperti SSB, DSB, dan kerusakan DNA oksidatif juga dapat dideteksi dengan uji komet. Pada uji ini, SSB sel tunggal dapat dideteksi dengan alkaline-halo assay (AHA), di mana sel-sel yang dilebur dalam agarosa cair dan disebar pada kaca slide kemudian diinkubasi dalam larutan lisis alkali garam tinggi diikuti inkubasi lain dalam larutan basa hipotonik larutan dan terakhir diwarnai dengan etidium bromida (EtBr). Metode comet ini akan dibahas dalam bab tersendiri. Baru-baru ini, versi modifikasi dari uji komet (*apo/necro-comet assay*) juga telah dikembangkan untuk membedakan sel yang *viable* (utuh), apoptosis, dan nekrotik serta menghubungkan pola fragmentasi DNA. DSB dan apoptosis juga dapat dideteksi dengan uji *terminal deoxynucleotidyl transferase dUTP nick end labeling* (TUNEL), metode *flow cytometry* (FCM) (Rastogi dkk., 2010).

Baru-baru ini, apoptosis pada sel tumor yang disebabkan oleh pajanan sinar-X telah dianalisis menggunakan annexin V berlabel I-125. *Alkaline unwinding* FCM (AU-FCM) juga dapat digunakan untuk mendeteksi perbaikan eksisi (pemotongan) nukleotida. Pemutusan untai DNA (SSB, DSB, dan situs alkali-labil) yang diinduksi oleh agen genotoksik juga dapat dideteksi dengan analisis fluorometrik

uji DNA *unwinding*. *Immuno-dot-blot assay* digunakan secara luas untuk mendeteksi kerusakan DNA di berbagai organisme, seperti mamalia, cyanobacteria, fitoplankton, makroalga, dan lumut. Teknik ini didasarkan pada penggunaan antibodi spesifik timin-dimer diikuti dengan metode *blotting* dan *chemiluminescence*. Strategi deteksi lainnya adalah radio-immunoassay (RIA) yang digunakan untuk memperkirakan CPD dan 6-4PP (Rastogi dkk., 2010). Kara dkk. (2007) telah mempelajari cara deteksi elektrokimia kerusakan DNA dengan penyinaran langsung dan tidak langsung dengan technesium radioaktif (Tc-99m) dan yodium (I-131). Fotoproduk tertentu seperti 5-methylcytosine dan adenine juga dapat dideteksi dengan kromatografi cair kinerja tinggi dan spektrometri massa (Rastogi dkk., 2010).

6. Sistem Perbaikan DNA

Sel terus-menerus menangani kerusakan DNA mereka yang dapat berasal dari proses endogen, seperti stres replikasi DNA, atau paparan eksogen, seperti radiasi pengion dan obat kemoterapi. Agen perusak DNA menimbulkan berbagai jenis kerusakan DNA, dan kegagalan untuk memperbaiki kerusakan dapat mengakibatkan sejumlah kemungkinan konsekuensi yang menghancurkan sel, termasuk ketidakstabilan genetik dan akumulasi mutasi yang memicu tumorigenesis. Oleh karena itu, sel telah mengembangkan mekanisme perbaikan yang rumit untuk menangani berbagai jenis kemungkinan lesi DNA yang muncul; semua dengan tujuan melindungi stabilitas genomik (Bourre, 2020).

Secara normal DNA mampu memperbaiki diri dengan sangat efisien. Melalui mekanisme homeostatis, sel mampu mempertahankan keseimbangan antara kerusakan DNA spontan dengan kerusakan yang diinduksi oleh suatu penyebab dari luar. Homeostatis adalah kecenderungan makhluk hidup untuk mempertahankan kestabilan diri saat lingkungannya mengalami perubahan. Akumulasi kerusakan DNA akan terjadi bila keseimbangan tersebut terganggu. Sebagian besar sel memiliki kemampuan memperbaiki sekitar 200.000 patahan DNA dalam satu jam. Namun, hal ini tidak terjadi pada sel saraf, karena sel saraf mempunyai kemampuan perbaikan DNA yang

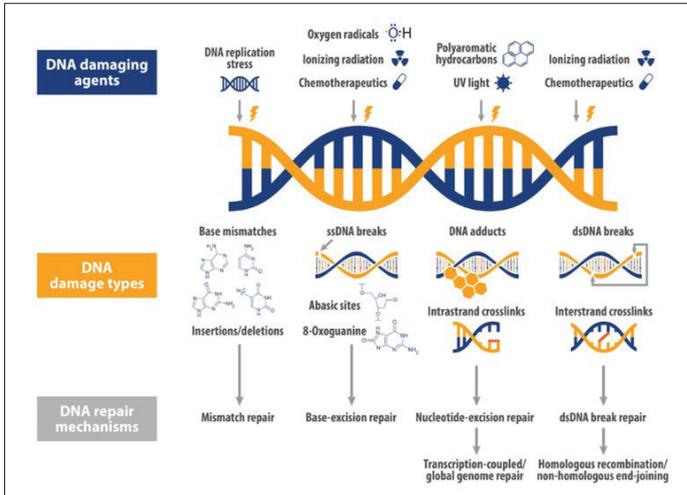
rendah sehingga kerusakan DNA akan terakumulasi. Kerusakan DNA kumulatif inilah yang kemudian dapat berpengaruh terhadap fungsi sel, bahkan sangat berpotensi memicu timbulnya kanker (The 1000 Genomes Project Consortium, 2015; Lingahl & Barnes, 2000).

Bahan kimia genotoksik dan radiasi memiliki efek yang nyata pada stabilitas genom. Untuk merespons atau mengantisipasi ketidakstabilan tersebut, organisme mengembangkan sejumlah mekanisme perbaikan sel, seperti fotoreaktivasi, *base excision repair* (BER), *nucleotide excision repair* (NER), dan *mismatch repair* (MMR). Di samping itu, perbaikan *double-strand break* (DSB) oleh rekombinasi *end joining non homolog* dan homolog, respons SOS, *cell-cycle checkpoints*, dan kematian sel terprogram (apoptosis) juga terjadi dalam berbagai organisme dengan menghasilkan produk gen spesifik (Fliedner & Graessle, 2012; Bourre, 2020). Untuk itu sel menggunakan protein checkpoint sebagai sensor kerusakan DNA seperti ATM, kompleks Rad17-RFC, dan kompleks 9-1-1 dan menginisiasi *signal transduction cascade* yang memanfaatkan Chk1 dan Chk2 Ser/Thr kinase dan Cdc25 fosfatase. Transduksi sinyal mengaktifkan p53 dan menonaktifkan *cyclin-dependent kinase* untuk menghambat progresi siklus sel dari G1 ke S (*G1/S checkpoint*), replikasi DNA (*intra-S checkpoint*), atau G2 ke mitosis (*G2/M checkpoint*) (Sancar dkk., 2004).

Terdapat mekanisme enzimatik rangkap dari perbaikan DNA dalam sel yang bekerja pada berbagai jenis lesi/luka dan agensia penyebabnya (Gambar 3.7). Untuk DSB ada dua jalur (*pathway*) perbaikan utama, yaitu *non-homologous end joining* (NHEJ) dan *homologous recombination* (HR). Perbaikan NHEJ beroperasi pada fragmen DNA yang ujungnya tumpul (*blunt*) berasal dari pertalian pospodiester yang putus/patah. Pada proses ini diperlukan protein perbaikan Ku70/Ku80 untuk mengenali termini lesi, pengikatan Ku-heterodimer pada DNA-PK (*protein kinase*), dan aktivasi enzim XRCC4 ligase oleh kompleks ini untuk religasi akhir fragmen setelah “pembersihan” enzimatik ujung yang patah dari molekul DNA. Perbaikan oleh NHEJ beroperasi di sepanjang siklus sel tetapi paling banyak terjadi pada fase G1/S. Perbaikan DSB oleh rekombinasi homolog (HR) menggunakan homologi deret dengan kopi daerah

Buku ini tidak diperjualbelikan.

yang tidak rusak dan karenanya hanya beroperasi pada fase-S atau G2 akhir dari siklus sel. Proses ini berawal dari reseksi nukleolitik ujung tumpul, pengikatan kompleks protein NBS/MRE11/rad50 pada ujung DNA, diikuti pertukaran untai yang difasilitasi oleh penempelen protein rad51/XRCC2, kemudian terjadi sintesis DNA nukleotida yang hilang pada cetakan (*template*) yang tidak rusak dan ligasi (Davis & Chen, 2013; Malu dkk., 2012).



Ket.: Berbagai macam mekanisme perbaikan DNA bergantung pada jenis kerusakan dan agensi penyebabnya

Sumber: Bourre (2020)

Gambar 3.7 Berbagai Macam Mekanisme Perbaikan DNA

H. Karsinogenesis Radiasi

Sebagaimana disebutkan di atas bahwa jika gen mengalami mutasi dan tidak lagi bekerja sebagaimana mestinya atau over-ekspresi akibat radiasi maka akan muncul sel kanker. Proses terjadinya penyakit kanker berlangsung dalam tahapan-tahapan yang disebut sebagai mekanisme karsinogenesis (proses pembentukan kanker). Hal ini berawal dari terjadinya kerusakan DNA dalam sel yang mengakibatkan

kan tidak terkontrolnya mekanisme pertumbuhan sel. Berbagai faktor telah diketahui atau diduga sebagai penyebab terjadinya kelainan struktur ini, seperti makanan, konsumsi lemak yang terlalu tinggi, pola hidup seperti perokok, faktor eksternal seperti sinar ultraviolet dan sinar radioaktif, serta pajanan pada bahan kimia atau virus (Alsatari dkk., 2012).

Efek onkogenik radiasi pada manusia dan hewan coba telah didokumentasikan dengan baik. Akan tetapi mekanisme yang tepat dari karsinogenesis akibat radiasi masih belum sepenuhnya. Karsinogenesis diduga merupakan proses banyak langkah yang terjadi melalui akumulasi mutasi berbagai macam gen (atau onkogen) pengontrol perkembangbiakan sel secara normal. Ketidakstabilan genom yang diinduksi oleh radiasi dapat muncul pada waktu yang lama setelah pajanan dan termanifestasi dalam sel anak beberapa generasi sesudahnya. Pada tingkat selular, ketidakstabilan genom dicirikan oleh berbagai macam hasil akhir, meliputi pengaturan kembali (*rearrangement*) kromosom, amplifikasi genetik, *aneuploidy*, pembentukan mikronuklei, ketidakstabilan mikrosatelit dan mutasi gen. Bukti-bukti penelitian menyatakan bahwa ketidakstabilan genom merupakan tahap kritis awal dalam genetika kanker akibat radiasi (Podgorsak, 2005). Kapasitas radiasi untuk menginduksi ketidakstabilan genom ini sangat bergantung pada kualitas radiasi atau LET (*linear energy transfer*) dan dosis serta laju dosis radiasi.

Dalam model karsinogenesis multi langkah klasik disebutkan bahwa radiasi pengion diduga merupakan inisiator, yakni menyebabkan luka pada DNA. Inisiasi saja tidak menyebabkan tumor, tetapi jika ada promotor seperti minyak kroton maka akan timbul tumor. Sebagai contoh, kulit mencit yang diiradiasi sinar beta satu kali tidak akan menyebabkan tumor. Akan tetapi jika dioleskan minyak kroton, tumor akan muncul. Percobaan ini menunjukkan bahwa radiasi pengion adalah inisiator dan kerusakan awal dapat bertahan lama dalam kulit mencit (Kondo, 1993).

Efek radiasi pada lingkungan mikro suatu jaringan merupakan parameter penting dalam karsinogenesis. Beberapa jenis kanker, seperti limfoma timus mencit dapat terjadi bukan diakibatkan

oleh aksi langsung radiasi, tetapi juga disebabkan oleh perubahan lingkungan mikro sel atau jaringan yang terkena radiasi. Iradiasi mencit yang dihilangkan timusnya dengan 4 kali dosis 1,7 Gy sinar-X setiap minggu, dan diikuti transplantasi timus mampu mengarah ke pembentukan limpoma timus pada mencit yang terpajan radiasi. Dengan demikian, luka pada lingkungan mikro jaringan yang terkena radiasi hanya bersifat karsinogenik pada sel timus normal yang tidak terkena radiasi. Di samping itu, radiasi juga memengaruhi laju kejadian kanker yang terjadi secara spontan. Berdasarkan berbagai macam percobaan, kejadian kanker akibat radiasi sangat bergantung pada strain dan jenis kelamin hewan yang dipergunakan. Strain hewan yang memiliki sifat dengan laju kejadian kanker spontan yang rendah biasanya sensitif terhadap induksi kanker akibat radiasi. Hal ini menunjukkan bahwa induksi kanker oleh radiasi merupakan fenomena non-random dan kanker hanya timbul pada organisme dengan risiko spontanitas tinggi (Kondo, 1993; Boria & Perez-Torres, 2020).

BAB IV

DOSIMETRI BIOLOGI

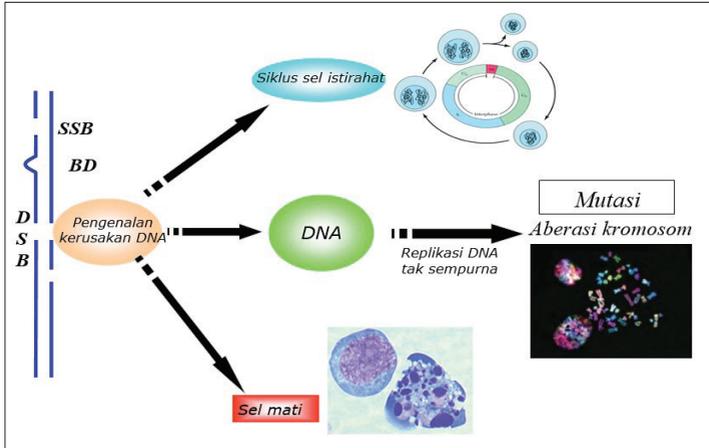
A. Pendahuluan

Seiring dengan perkembangan pemanfaatan teknologi nuklir di segala bidang maka semakin besar pula kemungkinan atau risiko terkena pajanan radiasi pada pekerja atau anggota masyarakat umum. Untuk mendukung program proteksi radiasi diperlukan metode atau teknik yang handal untuk menentukan besarnya dosis radiasi yang diterima oleh seseorang, baik akibat pekerjaannya atau kecelakaan radiasi. Meskipun demikian, untuk para pekerja radiasi hal ini telah dilakukan pemantauan secara rutin dosis radiasi melalui pemakaian dosimeter perorangan seperti *Thermoluminescence dosimeter* (TLD), dosimeter *optically stimulated luminescence* (OSL), *pocket ionization chamber*, dan *film badge*. Akan tetapi, masih perlu ditunjang dengan metode biologi terutama pada saat kedaruratan (Stephens & Pantridge, 2011; Rao & Natarajan, 2001). Metode berbasis pengkajian biologi ini berperan penting untuk menentukan besarnya dosis radiasi pada korban seperti yang telah dibuktikan pada dua peristiwa kecelakaan radiasi di Chernobyl dan Goiania. Dalam kasus tersebut, metode fisik dapat dikatakan sama sekali tidak berguna untuk

keperluan dosimetri dan penentuan tindakan pengobatan terhadap korban (Natarajan dan Kesavan, 2005).

Efek biologi radiasi berawal dari kerusakan pada sel yang secara lebih mendetail berupa perubahan atau kelainan asam deoksiribonukleat (DNA) yang merupakan sasaran utama pajanan radiasi. Ketika suatu radiasi mengenai sel atau berada dalam suatu jaringan tubuh organisme maka akan berinteraksi langsung dengan sel atau sub seluler dengan sasaran kritis inti sel yang mengandung kromosom. Atom-atom dalam sel dapat tereksitasi atau terionisasi dan akan diikuti serangkaian kejadian yang mengarah ke perubahan biologi. Radiasi juga dapat berinteraksi dengan atom atau molekul lain dalam sel (terutama air) menghasilkan radikal bebas yang selanjutnya berdifusi lebih jauh menuju sasaran kritik dalam sel seperti DNA (Hall & Garcia, 2012). Semua perubahan yang terjadi akibat interaksi radiasi pengion dalam materi biologi ini dapat digunakan untuk menentukan besarnya dosis radiasi.

Sebagaimana dibahas dalam bab sebelumnya, interaksi radiasi pengion dalam sel dapat mengarah ke berbagai jenis kerusakan molekuler dalam DNA seperti patahan untai tunggal (*single strand breaks*), patahan untai ganda (*double strand breaks*), kerusakan basa dan ikat silang (*cross-links*), DNA-protein (Taleei & Nikjoo, 2013; Lomax dkk., 2013), serta kombinasi dari semua kerusakan tersebut (Gambar 4.1). Penelitian saat ini difokuskan pada kerusakan radiasi pada DNA karena terbukti berperan dalam menyebabkan mutasi genetik (Lehnert, 2008), aberasi kromosom (Duran dkk, 2009), inaktivasi sel dan efek seluler lainnya yang bergantung pada integritas genom (Turner, 2007; Prieur-Carillo dkk., 2003). Bab ini menyajikan ulasan yang meluas akan pentingnya uji atau biomarker dalam dosimetri biologi, seperti aberasi kromosom disentrik. Adapun sampel biologi yang dapat dipergunakan untuk pengkajian dosis radiasi yang diterima oleh pekerja maupun korban kecelakaan, antara lain darah, sperma, rambut, dan urine.



Sumber: Lomax dkk., (2013)

Gambar 4.1 Tiga hasil interaksi antara radiasi pengion dengan DNA meliputi *single strand break* (SSB), *double strand break* (DSB), kerusakan basa (*base damage*, BD) yang mengarah ke *cell cycle arrest*, aberasi kromosom dan kematian sel.

B. Dosimetri Biologi

Prinsip dari dosimetri biologi adalah memperkirakan atau mengkaji dosis (serap) radiasi dengan mengukur perubahan yang terjadi akibat radiasi pada tubuh manusia untuk memperkirakan dosis dengan tepat. Contoh yang paling sederhana dan praktis adalah menghitung jumlah sel leukosit, khususnya limfosit yang merupakan sel yang sensitif terhadap radiasi. Dosimetri biologi ini akan sangat membantu dalam penanganan kasus kecelakaan radiasi, di mana korbannya tidak menggunakan dosimetri fisik. Dosimetri telah banyak digunakan untuk proteksi radiasi dan secara rutin digunakan oleh pekerja radiasi untuk memastikan dosis yang diterima tidak melebihi batas aman. Dosimetri internal ditujukan untuk menentukan dosis radiasi akibat keberadaan zat radioaktif di dalam tubuh, sedangkan dosimetri eksternal adalah untuk menentukan dosis iradiasi dari sumber di luar tubuh dan didasarkan pada pengukuran dengan dosimeter atau diperoleh dari peralatan proteksi radiologik lainnya (IAEA, 2011).

Buku ini tidak diperjualbelikan.

Dosis serap merupakan besaran fisik paling penting untuk mengevaluasi potensi respons biologi sebagai akibat pajanan terhadap radiasi pengion. Dosimetri fisik pada umumnya dilakukan dengan menggunakan peralatan yang sensitif terhadap efek fisik dari radiasi pengion. Akan tetapi, dalam banyak kasus yang melibatkan pajanan akibat kecelakaan atau terduga terkena pajanan radiasi, seseorang tersebut tidak menggunakan dosimeter, dan karena itu dosimetri fisik tidak dapat digunakan. Dalam situasi demikian maka studi efek biologi dini yang diinduksi oleh radiasi pengion telah diusulkan sebagai pelengkap dan metode alternatif untuk penentuan dosis (Barbosa dkk., 2005; Kleinerman dkk., 2006). Akan tetapi, penentuan dosis secara biologi dipengaruhi oleh variabilitas biologi, karena diyakini untuk individu yang radiosensitif akan memiliki efek yang lebih besar pada materi biologinya daripada individu yang kurang radiosensitif (Muller & Steffer, 1991).

Pengukuran dosis secara biologi atau biodosimetri menjadi bagian penting dan integral dari metode dosimetrik yang digunakan dalam studi jangka panjang risiko kesehatan pasca pajanan radiasi. Studi ini bersandar pada estimasi akurat dosis terhadap seluruh atau sebagian tubuh (organ tertentu) dari seseorang untuk memperkirakan risiko terjangkit kanker. Perkiraan dosis berdasarkan pada rekonstruksi dosis analitik (menggunakan model) atau pemantauan personal (dengan *film badge*) memiliki kelemahan terkait ketidak-tentuan dalam pengukurannya. Biodosimetri dapat memperkecil ketidak-tentuan ini dalam studi risiko kesehatan dengan membenaran/justifikasi perkiraan dosis berbasis model atau menggunakannya untuk mengkaji adanya bias dalam model dosis. Meskipun biodosimetri mulai berperan lebih nyata dalam studi risiko jangka panjang, penggunaannya secara umum masih terbatas karena beberapa faktor, seperti tidak adekuatnya batas deteksi, variabilitas yang tinggi antar-individu dari besaran yang diukur, mahalnya biaya per-sampel dan tindakannya invasif (Muller & Steffer, 1991).

Tingkat pajanan radiasi dapat dikaji dari viabilitas sel, organel sel, seperti kromosom dan berbagai macam metabolit intermediet didalamnya. Secara lebih sederhana, terdapat empat kelompok pe-

tanda yang dapat digunakan untuk mendukung dosimetri biologi, yaitu dosimetri klinik, hitung/cacah sel darah, indeks mitotik dan aberasi kromosom dalam limfosit perifer yang lebih jauh akan diuraikan sebagai berikut (Giovanetti dkk., 2012).

1. Dosimetri Klinik

Dosimetri klinis menggunakan tanda atau gejala untuk memperkirakan dosis radiasi yang terserap. Untuk pajanan radiasi akut, muntah adalah indikasi yang paling sesuai. Jika muntah terjadi 2 jam setelah pajanan menandakan pajanan radiasi sekitar 1–2 Gy. Jika muntah antara 1–2 jam menandakan 2–4 Gy, jika muntah antara 30 menit dan 1 jam menandakan 4–6 Gy, dan jika terjadi dalam 30 menit menandakan dosis yang diterima lebih dari 6 Gy untuk pajanan seluruh tubuh.

2. Hitung Sel Darah

Hitung/cacah sel darah, jumlah limfosit dan granulosit dalam darah perifer menurun relatif terhadap dosis tubuh total yang diterima. Sel limfosit memberikan respons secara cepat dan tingkatnya setelah dua hari akan menunjukkan keparahan pajanan radiasi (dari tidak ada menjadi letal). Respons neutrofil lebih lambat, dengan nadir terjadi kira-kira 20–30 hari setelah pajanan.

3. Indeks Mitotik

Indeks mitotik adalah jumlah sel yang secara aktif melakukan mitosis dibanding dengan yang berada pada fase interfase. Indeks ini berguna untuk menghitung jumlah sel dalam mitosis pada kaca preparat atau metode lain untuk memisahkan kedua populasi—sel mitotik biasanya kurang menempel pada sekelilingnya sehingga lebih mudah dihilangkan dari suspensi sel. Radiasi dapat menyebabkan penghentian sementara (*arrest*) interfase, yang mengarah ke penurunan indeks mitotik. Metode ini dapat digunakan untuk menganalisis kultur sel setelah pajanan radiasi.

4. Aberasi Kromosom dalam Limfosit Perifer

Limfosit dapat dipanen dalam jumlah besar dari darah perifer. Sebagian besar limfosit berada pada keadaan “istirahat” atau *arrest* (G_0) tetapi dapat dibuat membelah dengan menambahkan *phytohaemagglutinin* (PHA). Jika pembelahan dihentikan pada mitosis (dengan *colchicine*) maka kromosom dapat dilihat dan aberasinya kemudian divisualisasi. Sebagian besar aberasi adalah karena patahan untai ganda (*double strand breaks*), dan meliputi pembentukan translokasi, patahan disentrik, inversi atau cincin asentrik.

Terdapat banyak cara untuk mengukur dosis serap radiasi pengion atau dosimetri, dan dosimetri yang ideal haruslah memenuhi beberapa persyaratan sebagai berikut (Simon dkk., 2010).

- a) Menunjukkan secara nyata penyerapan energi, apapun jenis radiasinya;
- b) Memiliki sinyal atau tanda yang diakibatkan oleh radiasi dan stabil dalam waktu yang lama (minimal puluhan tahun) atau bersifat permanen;
- c) Jika tidak permanen maka harus diketahui ketergantungannya pada waktu (tidak menurun atau menghilang dengan waktu);
- d) Efek yang muncul harus sangat spesifik untuk radiasi pengion;
- e) Memiliki karaktersitik yang baik untuk hubungan dosis-respons;
- f) Memiliki variasi antar-individu yang rendah;
- g) Memiliki dosis minimal yang dapat terdeteksi (dalam orde beberapa puluh mGy) atau paling tidak mampu mengukur dosis serendah yang diterima oleh fraksi substansial dari subyek pada studi epidemiologi;
- h) Memiliki presisi atau ketepatan yang cukup (moderat) (dalam orde $\pm 30\%$) pada dua kali dosis minimum terdeteksi (dan mungkin lebih baik pada dosis lebih tinggi);
- i) Memiliki keakuratan yang baik (biasanya rendah);
- j) Mudah dilakukan di lapangan (*field-friendly*);
- k) Pengambilan sampel (sampling) invasif yang minimal;

- l) Menghasilkan ukuran yang langsung merefleksikan energi yang terserap dalam jaringan yang dapat diidentifikasi tunggal (*single identifiable tissue*);
- m) Menghasilkan ukuran yang dapat diinterpretasikan untuk merefleksikan dosis dalam organ lain disamping jaringan yang diuji;
- n) Memiliki harga yang murah untuk suatu sampel.

Di samping itu, suatu dosimeter biologi yang ideal juga harus memenuhi kriteria sebagai berikut (Barbosa dkk., 2005).

- a) Harus menunjukkan ketergantungannya yang baik pada dosis dengan rentang dosis tertentu, yakni mulai dari batas dosis pajanan akibat bekerja (20–30 mSv untuk akut, 50 mSv untuk pajanan kronik) hingga pajanan akibat kecelakaan akibat pajanan dosis beberapa Gy;
- b) Hasilnya harus bermanfaat segera setelah pajanan radiasi (dalam beberapa hari) untuk suatu kasus kecelakaan;
- c) Efeknya harus permanen. Waktu yang diperlukan untuk pengukuran juga harus dalam rentang waktu tertentu;
- d) Metode harus dapat digunakan untuk pajanan kronis maupun terfraksionasi;
- e) Semua kualitas radiasi harus dicakup oleh metode ini. Terutama pajanan akibat pengemisi interna yang harus terukur;
- f) Bahan biologi yang menunjukkan efek harus mudah diperoleh tanpa metode invasif yang ekstensif;
- g) Evaluasi harus mudah dan cepat atau dapat ditransfer ke suatu mesin.

Namun demikian, tidak ada dosimeter yang ideal seperti dipersyaratkan di atas tetapi paling tidak terdapat satu diantara biodosimeter yang mendekati syarat tersebut seperti aberasi kromosom disentrik. Internatioan Atomic Energy Agency (IAEA) telah lama menganjurkan untuk memanfaatkan dosimetri biologi ini sejak tahun 1978 melalui berbagai macam program yang ditawarkan. Selama bertahun-tahun telah dilakukan penyempurnaan yang menja-

dikanalisis disentrik menjadi komponen penting dalam program proteksi radiasi di seluruh negara anggota IAEA. Sangat pentingnya pemanfaatan teknik ini telah terbukti dalam ribuan kasus pemaparan berlebihan terduga yang menunjukkan keandalan metode ini dan sekaligus memperbaiki keunggulannya. Indikator serum dan urine merupakan indikator yang kurang spesifik terhadap pajanan radiasi. Namun demikian, dapat digunakan sebagai data pendukung dalam pengumpulan data analisa indikator biologi akibat pajanan radiasi.

C. Aberasi Kromosom

Kromosom adalah kromatin yang merapat, memendek, dan membesar pada waktu proses pembelahan inti sel (*nucleus*) sehingga bagian-bagiannya dapat terlihat dengan jelas di bawah mikroskop biasa. Kromosom berasal dari kata *chroma* = berwarna, dan *soma* = badan. Kromosom terdapat di dalam plasma nukleus, berupa benda-benda berbentuk lurus seperti batang atau bengkok, dan terdiri dari bahan yang mudah mengikat zat warna (Tetty, 2007).

Kromosom dapat mengalami kelainan atau aberasi karena faktor luar, seperti radiasi. Analisis aberasi kromosom merupakan metode pengkajian dosis radiasi pengion yang berguna dalam mengisi kesenjangan teknologi dosimetri, terutama jika ditemui kesulitan dalam menginterpretasi suatu data, kasus untuk mempercayai bahwa seseorang yang telah terkena pajanan radiasi, namun tidak mengenakan dosimeter, kasus untuk mendapatkan kompensasi kecelakaan radiasi yang tidak didukung oleh bukti dosimeter yang dianjurkan, dan/atau dalam kasus pajanan selama masa kerja seseorang. International Atomic Energy Agency (IAEA) telah lama menganjurkan untuk memanfaatkan dosimetri biologi ini (sejak tahun 1978) melalui berbagai macam program, antara lain *Co-ordinated Research Programmes (CRP)*.

Di antara bioindikator dalam biodosimetri, penghitungan aberasi kromosom adalah metode yang paling sesuai untuk mengevaluasi pajanan pada seseorang. Penghitungan aberasi kromosom akibat radiasi dari limfosit darah perifer telah dikembangkan sebagai alat dosimetrik yang bermanfaat dalam proteksi radiasi. Penetapan

frekuensi aberasi kromosom dalam sel limfosit manusia merupakan cara yang sangat berguna dalam mengkaji dosis serap dari radiasi pengion terhadap seseorang (IAEA, 2001). Dengan demikian, dosimetri biologi berperan penting dalam penelitian dan pengkajian suatu kecelakaan radiasi karena dapat memberikan informasi yang berharga tentang adanya konsekuensi pada kesehatan, baik efek stokastik maupun deterministik. Sebagai alternatif, pemeriksaan kondisi korban setelah kecelakaan radiasi yang tidak memperbesar tingkat kerusakan kromosom saat ini dapat dijadikan sebagai info kepastian pada pasien, keluarganya, dan dokter yang menanganinya. Aberasi setelah irradiasi sel pada fase G_0/G_1 dari siklus sel adalah *dicentric exchanges*, *centric rings*, dan *monocentric exchange (translocation)* (Ricoul dkk., 2017).

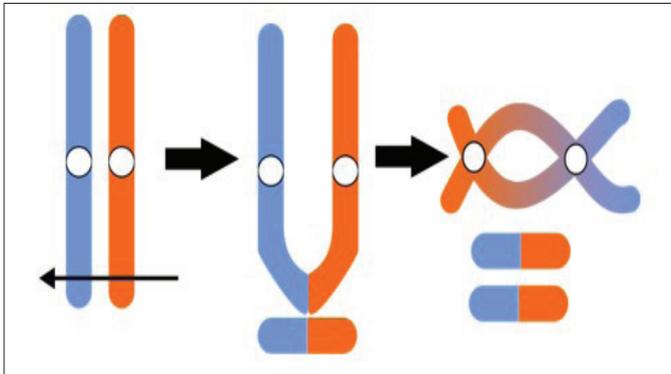
1. Aberasi Kromosom Disentrik

Dosimetri biologi yang didasarkan pada analisis kromosom disentrik telah digunakan sejak tahun 1960-an. Selama itu pula telah dilakukan penyempurnaan yang membuat teknik/analisis disentrik ini menjadi komponen penting dalam program proteksi radiasi di seluruh negara anggota IAEA. Sangat pentingnya pemanfaatan teknik ini telah terbukti dalam ribuan kasus pemaparan berlebihan terduga yang menunjukkan dukungan keandalan metode ini. Perlu ditekankan juga bahwa aberasi kromosom digunakan sebagai dosimeter dan memberikan suatu masukan yang sangat penting pada ringkasan informasi yang perlu dikumpulkan.

Aberasi kromosom disentrik, cincin, dan fragmen pada umumnya dikategorikan sebagai spesifik untuk pajanan radiasi, dan bentuk-bentuk aberasi tersebut dikelompokkan sebagai tidak stabil karena keberadaannya dalam tubuh menurun dengan siklus pembelahan sel (Amaral, 2002). Namun, kromosom cincin sentrik tidak akan dibahas lebih lanjut.

Sejauh ini analisis kromosom disentrik dalam sel limfosit darah perifer merupakan satu-satunya metode yang secara rutin digunakan untuk penentuan dosis radiasi biologi. Selama pembelahan prekursor sel-T, kematian proliferasif sel yang mengandung kro-

mosom disentrik akan menurunkan jumlah limfosit tersebut dalam darah perifer. Disentrik sangat sesuai untuk perhitungan dosis untuk waktu segera setelah terkena pajanan radiasi karena sifatnya yang tidak stabil. Mekanisme pembentukan disentrik diperlihatkan pada Gambar 4.2.



Sumber: Simon dkk. (2010)

Gambar 4.2 Proses pembentukan aberasi kromosom disentrik disertai fragmen asentrik akibat pajanan radiasi.

Dari semua kerusakan sel akibat radiasi, kromosom disentrik diyakini spesifik terjadi akibat pajanan radiasi sehingga aberasi disentrik ini digunakan secara luas sebagai dosimeter biologi dan umumnya mudah diamati pada sel limfosit darah tepi. Selain mudah diambil, sel limfosit merupakan sel yang paling sensitif terhadap radiasi, dosis tunggal 0,2 Gy sudah dapat menimbulkan aberasi kromosom yang dapat dideteksi. Frekuensi terjadinya aberasi kromosom bergantung pada jenis dan dosis radiasi yang diterima. Penentuan dosis radiasi pengion yang diterima seorang pekerja radiasi dapat ditentukan dengan menggunakan kurva standar aberasi kromosom sebagai fungsi dari jumlah disentrik per sel limfosit terhadap dosis radiasi. Teknik ini dapat digunakan untuk memperkirakan dosis sinar gamma atau X dari 0,25 Gy sampai 6–8 Gy (Amaral, 2002).

Analisis kromosom disentrik yang menggunakan pewarnaan Giemsa pada pembelahan sel limfosit pertama merupakan metode yang paling baik untuk dosimetri biologi jangka pendek. Penentuan dosis dari hasil uji aberasi kromosom bentuk disentrik menggunakan kurva dosis-respons dapat membantu dalam memperkirakan dengan tepat dosis serap pada seluruh tubuh. Sistem sitogenetik kuantitatif yang dikembangkan selama bertahun-tahun, terutama pada limfosit manusia fase G_0 , telah digunakan untuk mempelajari efek dosis, laju dosis dan kualitas radiasi. Ditinjau dari segi mekanistik, induksi dan interaksi *DNA double-strand break* atau lebih tepatnya *double-stranded lesion* merupakan mekanisme utama pembentukan aberasi kromosom (Kodama dkk., 2001). Namun, frekuensi kromosom disentrik dan cincin dalam sel limfosit akan menurun dengan bertambahnya waktu karena tidak stabil, di mana sel yang mengandung kromosom tersebut akan mati saat mitosis sehingga pemeriksaan aberasi kromosom (disentrik) sebaiknya dilakukan sesegera mungkin pasca terpajan radiasi dan tidak lebih dari 30 hari (IAEA, 2001). Hasil-hasil penelitian menunjukkan terjadinya peningkatan laju aberasi kromosom tak stabil, seperti disentrik dan cincin pada sejumlah pekerja radiasi (Jones dkk., 2001). Akan tetapi, jumlah aberasi ini menurun dengan waktu sehingga sebagian peneliti berpendapat bukan merupakan indikator pajanan kumulatif yang baik (Wang dkk., 2006).

Meskipun demikian, menghitung kromosom disentrik masih merupakan metode yang paling dapat diandalkan dalam dosimetri biologi. Sebagian besar sel limfosit darah tidak membelah, tetapi berada dalam fase G_0 dari siklus sel. Dengan demikian, pajanan radiasi akan menginduksi aberasi tipe kromosom dan bukan tipe kromatid, karena kerusakan kromosom terjadi sebelum replikasi DNA. Setelah sampling darah, proliferasi limfosit yang istirahat distimulasi dengan penambahan *phytohemagglutinin* ke dalam medium kultur. Banyak studi menunjukkan bahwa masing-masing laboratorium yang terlibat dalam dosimetri biologi dengan menggunakan disentrik harus menetapkan sendiri kurva dosis-respons untuk berbagai macam kualitas radiasi dan berbagai kondisi pajanan yang berbeda

(Barbosa dkk., 2005). Contoh hasil pengamatan mikroskopis kromosom disentrik disajikan pada Gambar 4.3.



Sumber: Syaifudin & Lusiyantri (2014)

Gambar 4.3 Aberasi kromosom disentrik (tanda panah) sebagai indikator biologi yang khas untuk radiasi pengion pada kromosom metafase setelah diwarnai giemsa.

Kromosom disentrik memiliki beberapa kelebihan maka biodosimeter ini paling banyak dikembangkan. Perkiraan dosis sensitivitas yang tinggi (0,05–0,1 Gy untuk akut, radiasi LET rendah) dan ketergantungannya pada dosis hingga 4 Gy menjadikan teknik ini diandalkan oleh para peneliti dan pemerhati masalah proteksi radiasi. Dari sejumlah studi pada kualitas radiasi, sinar gamma merupakan jenis radiasi yang paling penting. Dari tinjauan statistik, dengan kejadian disentrik spontan yang rendah (1–2 dalam 2000 sel metafase) adalah kelebihan lain dari dosimeter ini. Terlebih lagi disentrik adalah spesifik untuk radiasi secara komparatif, hanya beberapa senyawa kimia (bleomisin dan endoxan) yang mungkin dapat menyebabkan munculnya disentrik. Pengaruh waktu antara pajanan dan analisis tidak menjadi masalah, paling tidak seseorang dianjurkan untuk bergegas mengeceknya dalam waktu dua minggu. Bahkan beberapa puluh tahun setelah pajanan, disentrik dapat terdeteksi meskipun frekuensinya lebih rendah daripada sesaat setelah terkena pajanan

Buku ini tidak diperjualbelikan.

(Barbosa dkk., 2005). Over-dispersi dapat memberikan informasi apakah pajanannya parsial atau seluruh tubuh, yakni apabila variansi lebih tinggi daripada rata-rata di mana hal ini disebabkan karena beberapa metafase yang rusak parah berada bersama-sama dengan sejumlah besar metafase yang normal. Pencacahan disentrik juga dipengaruhi oleh variabilitas sensitivitas radiasi individual, bahkan untuk satu individu dengan kondisi fisiologik yang berbeda.

Kekurangan dari analisis disentrik adalah diperlukan keahlian tinggi dan menyeluruh yang diperlukan untuk analisis aberasi kromosom. Perkiraan dosis radiasi dengan metode ini cenderung memerlukan waktu lama karena memerlukan waktu dua hari waktu kultur limfosit dan antara 1 dan beberapa hari untuk mencacah metafase. Disebabkan karena gambaran mikroskopik yang kompleks maka otomatisasinya sulit meskipun beberapa pendukung dapat diperoleh baik dari analisis sitometri atau pencitraan atau dengan sistem *metaphase-finder* yang sangat mahal. Masalah lain muncul jika dosis radiasinya tinggi (melebihi 5 Gy) karena hanya sedikit limfosit yang mampu mencapai mitosis dan kurva dosis-responsnya cenderung menjadi jenuh pada dosis sekitar 8 Gy (Wang dkk., 2006; Liu dkk., 2009).

Pengkajian dosis perorangan dapat diperoleh untuk pajanan seluruh tubuh homogen dengan dosis serendah 100 mGy radiasi LET rendah jika hingga 1000 sel yang dianalisis. Akan tetapi, setelah pajanan dosis rendah, perkiraan hitungan seringkali menemui ketidak-tentuan terutama disebabkan oleh tidak cukupnya jumlah sel yang dihitung. Uji disentrik sangat memakan waktu maka menghitung sejumlah besar sel akan menjadi faktor penghambat dan membatasi kemungkinan perkiraan dosis untuk rentang dosis rendah.

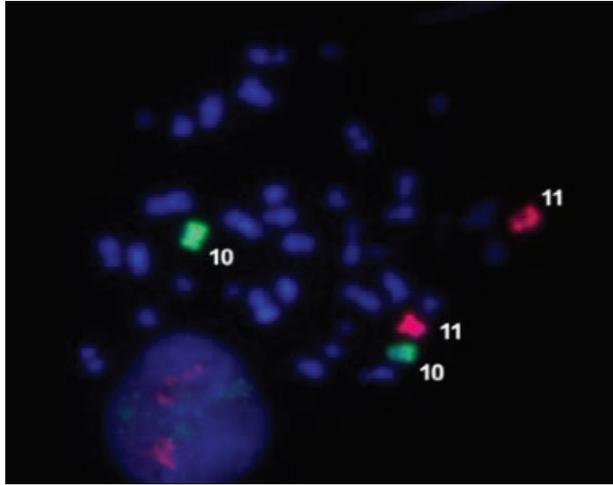
2. Aberasi Kromosom Translokasi

Aberasi kromosom struktural seperti translokasi terbukti merupakan petanda (*marker*) yang lebih baik karena mereka relatif stabil dari waktu ke waktu. Namun, satu penelitian menunjukkan bahwa hanya pada dosis di bawah 0,2 Gy, translokasi dikatakan stabil sepanjang waktu. Satu studi menemukan secara nyata jumlah rata-rata translo-

kasi per sel (ekivalen genome) para penerbang hingga tiga kali lebih tinggi dengan teknik *fluorescence in situ hybridization* (FISH) dibanding kontrol. Nilai yang didapat pada umumnya lebih besar daripada yang diperkirakan berdasarkan model untuk pajanan radiasi dosis rendah, tetapi tidak mengikuti hubungan dosis-respons. Hal ini kemungkinan disebabkan sedikitnya sampel maupun kontribusi faktor lain sehingga perlu ditentukan hubungan antara translokasi tersebut dengan risiko terjangkit penyakit (Wang dkk., 2006).

Aberasi translokasi dan delesi ternyata masih dapat dijumpai pada para korban bom atom Hiroshima dan Nagasaki sehingga masih dapat ditemukan sejak terjadi lebih dari setengah abad lalu. Dengan demikian, meskipun selang waktunya cukup lama sejak terpajan radiasi atau pada kasus pajanan kronik, masih mungkin memperkirakan dosis yang diterima dengan menggunakan translokasi sebagai indikator (Agrawala dkk., 2010). Namun, kebolehjadian translokasi secara spontan atau alamiah pada manusia dewasa sehat lebih besar yaitu sekitar 5–10 translokasi/1000 sel dibandingkan disentrik yang hanya 1–2 disentrik/1000 sel. Kondisi ini ditambah dengan rumitnya prosedur pewarnaan kromosom dengan teknik *fluorescence in situ hybridization* untuk deteksi aberasi translokasi terutama jika akibat pajanan radiasi dosis rendah (Kanda, 2000). Salah satu contoh hasil pengembangan teknik FISH di BATAN disajikan dalam Gambar 4.4.

Namun, di samping hal-hal tersebut, perlu diketahui sejumlah informasi, aspek, dan faktor seperti waktu antara pajanan radiasi dan pengambilan sampel darah, jenis radiasi dan satu jenis radiasi atau campuran, pajanan tunggal (akut) atau kronik, serta homogenitas pajanan, yakni pajanan seluruh tubuh atau sebagian, di samping sejumlah faktor lain yang memengaruhi seperti waktu kultur, jenis kelenjin, dan umur (Bedford, 1991). Darah juga memiliki kemampuan perbaikan (regenerasi) yang tinggi dan akan sembuh dalam waktu pendek. Studi sitogenetik juga terkendala oleh kenyataan bahwa sel limfosit manusia menunjukkan penundaan mitotik dan sel yang muncul belakangan pada mitosis pertama setelah iradiasi ternyata membawa lebih banyak aberasi kromosom daripada yang muncul pada awal mitosis (Cucinotta dkk., 2008). Kenyataan ini menarik perhatian banyak peneliti.



Ket.: Hasil pemotretan kromosom dalam tahap metafase yang dipulas (*painted*) dengan FITC untuk kromosom nomor 10 dan Texas Red untuk kromosom nomor 11 menggunakan prosedur teknik FISH terbaru.

Sumber: Purnami (2015)

Gambar 4.4 Aberasi Kompleks

D. Mikronuklei

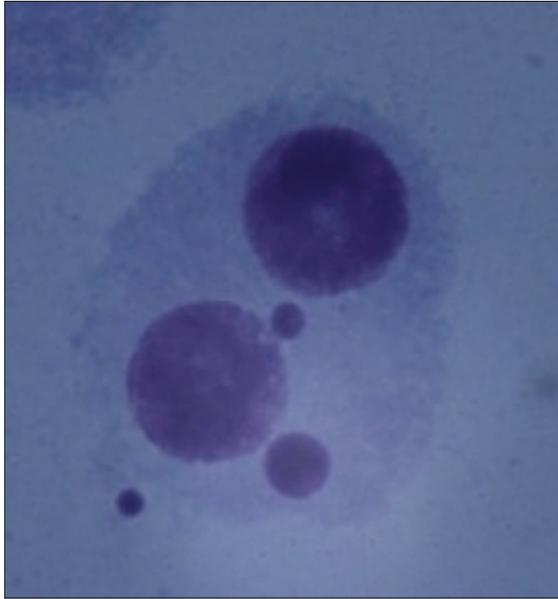
1. Teknik Uji Mikronuklei

Teknik uji lain yang dapat digunakan dalam biodosimetri adalah biomarker mikronuklei (MN). MN adalah partikel dalam sitoplasma yang mengandung bahan yang sama dengan inti utama. MN tidak termasuk dalam inti utama selama mitosis karena kehilangan sentromer (fragment asentrik), atau lebih dari satu sentromer, ataupun kekurangan *kinetochore* (sentromer) atau fiber gulungan yang terluka. Di masa lalu, kendala besar dalam menentukan MN dalam sel limfosit adalah tidak dapat membedakan antara sel limfosit yang telah terstimulasi, limfosit yang membelah sekali, dan limfosit yang membelah lebih dari sekali. Hal ini ditemukan terutama pada fraksi limfosit yang tidak terstimulasi yang menyebabkan ketidakpastian

Buku ini tidak diperjualbelikan.

dalam memperkirakan dosis, karena tidak akan ada MN yang diharapkan terbentuk dalam limfosit tersebut. Masalah ini kemudian dapat diatasi dengan memberikan *cytochalasin-B* ke dalam medium kultur yang pertama kali diperkenalkan pada tahun 1975 (Fenech dkk., 2011). *Cytochalasin-B* mampu mencegah pembelahan sel tanpa mengganggu pembelahan inti. Dengan demikian, semua limfosit yang membelah satu kali setelah pajanan radiasi akan menunjukkan dua inti dalam sitoplasma dan MN berada di dekatnya serta dapat dihitung pada sel dengan dua inti (*binucleated cell*, BNC) (Muller & Steffer, 1991), seperti diperlihatkan pada Gambar 4.5. MN yang merupakan salah satu indikasi kerusakan struktur pada kromosom akibat radiasi ini dapat diamati dengan cara mengeblok proses pembelahan pada tahap sitokinesis menggunakan *cytochalasin-B* yang dikenal dengan *cytokinesis block* (CB) (Slowinski dkk., 2004).

Setelah ditemukan senyawa kimia sitochalasin-B yang mampu mengeblok sitokinesis maka perkembangan uji MN menjadi sangat pesat. Tingkat pajanan setiap individu untuk frekuensi MN dapat diperoleh serendah 0,05 Gy. Kekurangan uji MN adalah bahwa setiap sel tidak akan sesensitif aberasi kromosom, tetapi lebih banyak sel perlu dihitung dalam waktu tertentu. Dosis radiasi yang tinggi juga akan mengganggu pembelahan atau bahkan mitosis sekalipun. Perbedaan antara pajanan total dan sebagian tubuh lebih sulit dilakukan dibandingkan aberasi kromosom di mana MN biasanya menunjukkan over-dispersi (Fenech, 2007). Namun, karena lebih sederhana, lebih cepat, biaya analisisnya tidak mahal, serta bentuk MN yang sederhana dan mudah dikenali maka teknik pengeblokan sitokinesis ini diandalkan oleh banyak peneliti (Fenech & Bonassi, 2011).



Ket.: Mikronuklei (bulatan kecil di samping dua inti sel (*binucleated cells*) di dalam sitoplasma dengan batas-batas jelas) yang juga diandalkan oleh para peneliti sebagai dosimeter biologi.

Sumber: Slowinski dkk. (2004)

Gambar 4.5 Mikronuklei

Beberapa kriteria dari sel BNC yang layak untuk dihitung frekuensi MN-nya harus memenuhi ketentuan sebagai berikut:

- a) Sel harus dalam bentuk binukleat (terdiri dari dua inti);
- b) Kedua inti dalam sel binukleat harus dalam kondisi berintak dengan membran inti berada dalam satu sitoplasma yang sama;
- c) Kedua inti dalam sel binukleat harus memiliki ukuran, penyerapan warna, dan intensitas pewarnaan yang sama;
- d) Kedua nuklei dalam sel binukleat mungkin tidak bersinggungan atau mungkin bersinggungan dengan satu atau lebih oleh jembatan nukleoplasma dan ukurannya tidak kurang dari $\frac{1}{4}$ diameter dari inti;

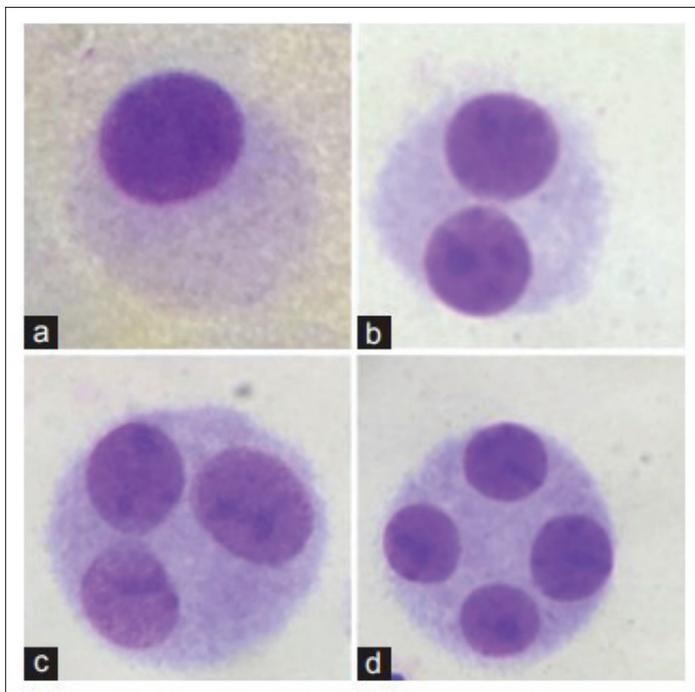
- e) Kedua nuklei utama dalam sel binukleat mungkin bersentuhan satu sama lain namun idealnya harus tidak overlap satu sama lain. Sel dengan kondisi nuklei yang overlapping dapat dihitung hanya apabila lingkaran inti dari inti yang lain dapat dibedakan; dan
- f) Lingkaran sitoplasma atau membran dari sel binukleat harus berinteraksi dan secara jelas dapat dibedakan dari lingkaran sitoplasma dari sel sekitarnya (Fenech & Bonassi, 2011).

MN dihitung pada sel yang mengandung binukleat (dua inti) maka perlu ditentukan konsentrasi pengkulturan sel yang mampu menghasilkan sel binukleat yang optimum sehingga MN dapat teramati dengan maksimal. Hal ini dapat ditentukan dengan besaran *Nuclear Division Index* (NDI), yakni indeks yang menunjukkan ukuran status proliferasi dari fraksi sel hidup. Oleh karena itu, NDI merupakan indikator efek sitostatik dan dalam kasus limfosit merupakan ukuran respon mitogenik, yang berguna sebagai biomarker dari fungsi kekebalan tubuh. NDI dihitung berdasarkan metoda dari Eastmond & Tucker (1989) dan dilakukan penghitungan pada 500 sel, meliputi sel mononukleat, binukleat, trinukleat, dan quadrinukleat untuk menentukan frekuensi dari sel nuklei kemudian dihitung menggunakan formula NDI.

$$NDI = \frac{M_1 + 2M_2 + 3M_3 + 4M_4}{N}$$

Di mana $N = M_1 + M_2 + M_3 + M_4$

NDI dapat digunakan untuk menentukan perkembangan siklus sel limfosit setelah stimulasi mitogenik. Indeks itu sendiri tidak cukup kuat untuk aplikasi langsung sebagai biodosimeter. Namun demikian, uji ini sering digunakan sebagai cara yang berguna untuk memahami kinetika siklus sel pada proses kultur.

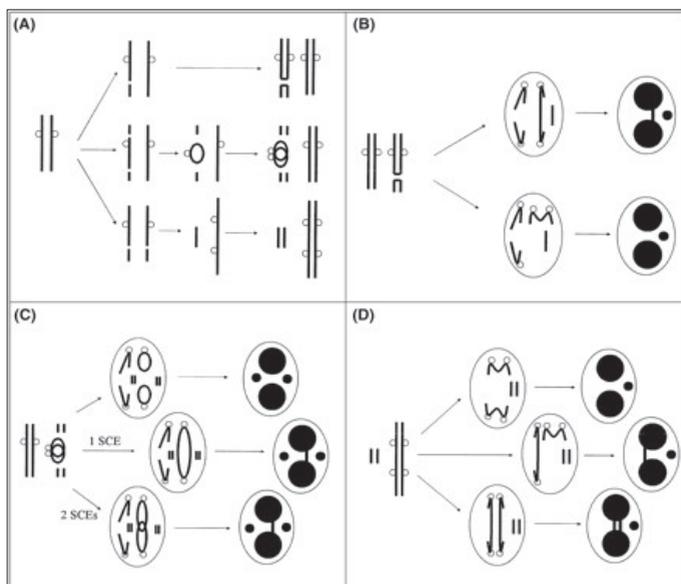


Sumber: Syaifudin dkk. (2018)

Gambar 4.6 Sel mononukleat (a), binukleat (b), trinukleat (c), quadrynukleat (d) yang teramati dalam sitoplasma.

Kriteria untuk menghitung sel mono-, bi-, dan multi-nukleat pada pengamatan uji MN adalah sel mononukleat, binukleat, dan multinukleat yang layak diamati adalah sel yang ber-*intack* dengan (berada dalam) sitoplasma dan morfologi intinya normal; sel mononukleat, binukleat, dan multinukleat dimungkinkan tidak berisi atau mungkin berisi satu atau lebih MN, sel-sel tersebut dimungkinkan tidak berisi atau mungkin berisi satu *nuclear bud* (NBUD) dan dalam kasus sel berinti bi- dan multi-nukleat mereka dimungkinkan berisi atau tidak berisi satu atau lebih *nucleoplasmic bridge* (NPB). Contoh mono-, di-, tri-, dan tetra-nukleat disajikan dalam Gambar 4.6.

Proses atau mekanisme pembentukan MN dijelaskan dalam Gambar 4.7 yang diadopsi dari Thomas dkk. (2003) adalah (A) (Atas), *double-strand DNA break* (DSB) terjadi pada satu kromosom yang tetap ada sampai setelah replikasi. *Mis-joining* ujung patahan akan mengarah ke pembentukan kromatid disentrik dan satu fragment asentrik. (Tengah) Dua DSB terbentuk pada kedua sisi sentromer dari satu kromosom. Ujung patahan yang *mis-repaired* menghasilkan kromatid cincin dan dua *fragment* asentrik yang selanjutnya direplikasi. (Bawah) DSB terbentuk pada dua kromosom homolog atau non-homolog. *Mis-joining* ujung patahan mengarah ke pembentukan kromatid disentrik dan fragment asentrik yang kemudian direplikasi, (B) (Atas) Sentromer dari kromatid disentrik bergerak ke arah kutub berlawanan pada anafase membentuk NPB dan *fragment* kromatid asentrik yang tertinggal membentuk MN. (Bawah) Sentromer kromatid disentrik keduanya bergerak ke arah kutub yang sama dan tidak terbentuk NPB, akan tetapi *fragment* kromatid asentrik yang tertinggal membentuk MN, (C) (Atas) Kromatid cincin disegregasi secara normal tetapi *fragment* asentrik gagal pada anafase membentuk MNi. (Tengah) Dua kromatid cincin, setelah selesai satu SCE, ditransformasi ke dalam kromatid cincin disentrik besar yang mengarah ke pembentukan NPB ketika sentromer bergerak ke arah kutub berlawanan pada anafase. *Fragment* asentrik yang menyertainya gagal pada anafase membentuk dua micronuklei. (Bawah) Dua kromatid cincin, setelah selesai 2 SCE, berturut-turut mengarah ke pembentukan NPB ketika sentromer bergerak ke arah kutub berlawanan dari sel pada anafase. *Fragment* asentrik yang menyertainya gagal pada anafase membentuk dua MNi, (D) (Atas) Sentromer kromatid disentrik bergerak ke arah kutub yang sama dan tidak ada NPB yang terbentuk. (Tengah) Sentromer dari NPB. (Bawah) Sentromer dari kedua kromatid disentrik bergerak ke kutub berlawanan menyebabkan pembentukan dua NPBs. Pada masing-masing kejadian tersebut satu MN terbentuk dari gagalnya *fragment* kromosom asentrik menyertai kromosom disentrik (Thomas dkk., 2003).



Sumber: Thomas dkk. (2003)

Gambar 4.7 Representasi proses atau mekanisme pembentukan awal MN disertai *nucleoplasmic bridge* (NPB) yang diterangkan secara lebih jelas dalam teks.

Teknik pengeblokan sitochalasin-B untuk induksi MN ini menjadi andalan banyak peneliti dalam menentukan dosis radiasi. Kelebihannya lebih sederhana, lebih cepat, tidak mahal, bentuk MN yang sederhana dan mudah dikenali, serta ada potensi untuk dibuat otomatis dengan sitometri sehingga teknik pengeblokan sitokinesis ini juga diandalkan oleh para peneliti. Jika ditinjau awal mula kemunculan MN maka diketahui bahwa sebagian besar MN akibat radiasi terutama berasal dari fragmen kromosom asentrik yang merupakan hasil patahan kromosom. Sebagian kecil MN akibat radiasi dapat berasal dari kromosom utuh yang gagal (*lag*) setelah anafase disebabkan karena beberapa kelainan pada tingkat *spindle* atau protein *kinetochore*. MN dalam sel dua inti terbentuk selama transisi metafase-anafase ketika seluruh kromosom hilang (kejadian aneugenik) atau fragment kromosom asentrik setelah terjadi patah-

Buku ini tidak diperjualbelikan.

an kromosom (kejadian clastogenik) yang tidak bergabung ke dalam inti sel anak (Duran dkk., 2009).

Improvisasi teknik, seperti kemungkinan pemendekan masa kultur pun telah dilakukan oleh penelitian Koksal G., dkk (1989) (dari semula 72 jam menjadi 64 jam atau bahkan 56 jam) sehubungan dengan pentingnya waktu antara pengambilan sampel dan perolehan data. Hubungan dosis-respon MN akan sama atau sedikit lebih rendah daripada disentrik karena tidak semua fragment asentrik berubah menjadi MN (Downing, 2000). Sebanyak 1000 sel binukleat biasanya dihitung dan cukup untuk penentuan dosis setelah pewarnaan dengan reaksi Faelgen, pewarna Giemsa, atau fluoresen. Reaksi Faelgen adalah teknik pewarnaan untuk mengevaluasi kerusakan DNA dengan cara perendaman dalam HCl dan diikuti pewarnaan dengan reagen Schiff (Naderi, 2018). Penelitian oleh Lee dkk. (2002) mengisyaratkan bahwa MN dalam limfosit darah perifer dapat dijadikan sebagai biososimeter untuk pajanan akut dan mungkin juga kronik setelah radiasi *in vivo*. Perbedaan antara pajanan radiasi pengion dengan non radiasi juga dapat diketahui dengan uji MN menggunakan pelabelan kromosom. Namun, terdapat variasi yang cukup besar antar-laboratorium atau antar-individu, terutama untuk dosis dengan LET rendah sehingga masing-masing laboratorium harus merekonstruksi kurva dosis-respons sendiri. Jumlahnya yang menurun dengan waktu dan sensitivitas rendah menyebabkan uji ini perlu dipertimbangkan sebagai dosimetri biologi. Dengan kejadian MN spontan antara 3–30 per 1000 BNC, uji ini juga menjadi kurang diminati, selain dapat meninggi dengan bertambahnya umur untuk kejadian MN spontan.

Beberapa keunggulan dari uji MN adalah sebagai berikut (Fenech, 2007; Eastmond & Tucker, 1989).

- a) Dapat dikombinasi dengan pengamatan mutasi kromosom dan genom sekaligus.
- b) Dapat membedakan antara klastogen dan aneugen.
- c) Ada kemungkinan mengamati apoptosis atau nekrosis secara bersamaan.

- d) Dapat digunakan untuk banyak jenis sel, cepat, murah, dan sederhana.
- e) Ada kemungkinan otomatisasi dan unggul secara statistik.
- f) Dapat membedakan antara sel yang sedang membelah dan tidak membelah.
- g) Mampu mendeteksi jembatan disentrik (*dicentric bridges*) sebagai jembatan nukleoplasmik dan pengkajian proliferasi sel (persentase sel binukleat).

Akan tetapi, uji MN ini memiliki keterbatasan terutama oleh adanya frekuensi *background* yang lebih besar dan lebih bervariasi dibandingkan disentrik. Uji MN juga tidak mampu mendeteksi semua aberasi kromosom struktural (hanya asentrik), membutuhkan pembelahan sel untuk ekspresi MN, ada kemungkinan interferensi oleh sitochalasin-B, seperti *spindle poison*, ada kemungkinan interferensi dengan penghambat lain dari sitokinesis, dan sitotoksitas sitochalasin-B itu sendiri bervariasi antar-jenis sel atau bahkan antar-sub jenis dari jenis sel yang sama (Fenech, 2007).

Seperti halnya uji aberasi disentrik, diharapkan setiap laboratorium melakukan uji MN sebagai dosimeter biologi dalam rangka menyusun kurva dosis-respons untuk berbagai macam kualitas radiasi dan kondisi pajanan (terbagi atau sekaligus). Kelebihan dari uji MN adalah cepat dan relatif mudah. Otomatisasi dimungkinkan di masa mendatang. Paling tidak data *in vitro* MN sangat berguna sebagai dosimeter biologi (Fenech & Bonassi, 2011). Ada kemungkinan MN juga dapat digunakan untuk mengetahui radiosensitivitas sel setiap individu (Rosin & Ochs, 1986).

2. Pemanfatan Uji MN di Lapangan

Keandalan uji MN sebagai dosimeter biologi telah dibuktikan oleh sejumlah laboratorium dalam memantau dosis yang diterima pasien kanker yang menjalani radioterapi. Dalam uji ini sampel darah diambil sebelum dan dalam interval waktu tertentu setelah radioterapi (*in vitro*) dan radioterapi itu sendiri sebagai radiasi *in vivo*. Diperoleh hubungan yang linier dari dosis-respons MN baik *in vivo* maupun *in*

vitro. Dosis in vivo dapat diketahui dengan mengurangi frekuensi MN pada kurva iradiasi darah in vitro. Salah satu kelemahan utama dari uji MN in vitro dalam limfosit manusia adalah sensitivitasnya yang berkurang untuk mendeteksi kerusakan sel yang disebabkan oleh dosis radiasi rendah, karena variabilitas yang tinggi di antara frekuensi MN spontan (Vral dkk., 1997). Salah satu penelitiannya adalah Le Roux dkk. (1988) membuktikan keandalan uji MN ini karena dapat mendekati dan mengoreksi dosis yang diterima pasien pada daerah pelvis (panggul) dan pulmonary (paru-paru) yang telah ditentukan dengan pemeriksaan fisik. Uji ini juga digunakan dalam sejumlah kecelakaan radiasi. Uji ini relatif cepat dan dikategorikan sebagai dosimeter biologi “lini pertama” dalam situasi di mana terjadi pajanan akibat kecelakaan dengan dosis tinggi (Le Roux dkk., 1998).

Catena dkk. (1996) menguji keandalan uji sitogenetik yang nilainya dapat berubah dengan berjalannya waktu. Teramati adanya kenaikan frekuensi MN dalam limfosit pasien kanker yang menjalani radioterapi dan setelah iradiasi sinar-X dosis 2 Gy secara in vitro. Efek sitogenetik ini diperoleh secara in vitro dengan menambahkan dari hasil secara in vivo. Mereka menemukan bahwa koefisien k berbanding terbalik dengan frekuensi MN dan mereka juga membuktikan bahwa uji MN dan faktor penyembuhan sitogenetik dapat ditetapkan sebagai cara diagnostik yang cocok digunakan dalam bidang radioterapi.

Livingston dkk. (1993) di Ohio USA mengkaji validitas uji MN sebagai suatu *biomarker* kerusakan kromosom dalam sel mamalia yang aktif membelah. Uji dilakukan untuk mempelajari respons limfosit darah perifer pasien laki-laki berumur 34 tahun setelah pemberian terapi radiasi dengan I-131 dosis ablasi setelah tiroidektomi total. Untuk sampel pertama ditemukan 35,5 MN per 1000 sel binukleat. Berdasarkan pada persamaan linier dosis-respons pada studi sebelumnya, kenaikan frekuensi MN sebesar 6 kali menunjukkan bahwa dosis pada darah perifer mendekati 11 cGy dan mendekati 30 cGy jika menggunakan model baru dari data cacah MN pasca pajanan seluruh tubuh eksternal. Meskipun cacah mikronukleus

berfluktuasi (4–6 kali di atas *background*), frekuensi setelah 8 bulan mirip dengan sampel pertama. Data juga menunjukkan bahwa kerusakan seluler akibat radiasi tetap ada selama berbulan-bulan. Hasil studi ini, mendukung bahwa uji MN limfosit adalah cepat, sensitif dan mungkin merupakan biomarker kuantitatif pajanan radiasi dosis rendah (< 25 cGy) (Rosin & Ochs, 1986).

Penelitian MN pada darah perifer yang diperoleh dari berbagai organisme, seperti manusia, sapi, kambing, kelinci, ikan, dan ayam telah dilakukan oleh Kim dkk. (2003) di Chonnam National University, Korea Selatan. Pengamatan menunjukkan kenaikan frekuensi MN dengan rentang dosis hingga 400 cGy pada semua organisme yang diuji. Darah manusia, sapi, dan kambing lebih sensitif dibandingkan babi dan kelinci. Namun, penelitian ini gagal menunjukkan hasil uji MN pada ikan dan ayam. Mereka juga menyatakan bahwa studi radiobiologi *in vitro* menggunakan spesies mamalia tertentu dapat digunakan untuk studi lingkungan. Studi lain yang membandingkan frekuensi MN pada manusia, tikus, dan mencit telah dilakukan menggunakan sumber radiasi sinar-X dosis 38, 75, 150, dan 300 cGy. Ada kecenderungan kenaikan persentase MN dengan bertambahnya dosis dan kurva regresi linier-kuadratik hampir sama. Mencit lebih tinggi komponen kuadratiknya daripada manusia dan tikus. Meskipun korelasi antara persentase sel dengan MN dan aberasi kromosomnya tinggi (r^2 lebih dari 0,95), darah mencit, dan tikus dua kali lebih efisien dalam membentuk MN.

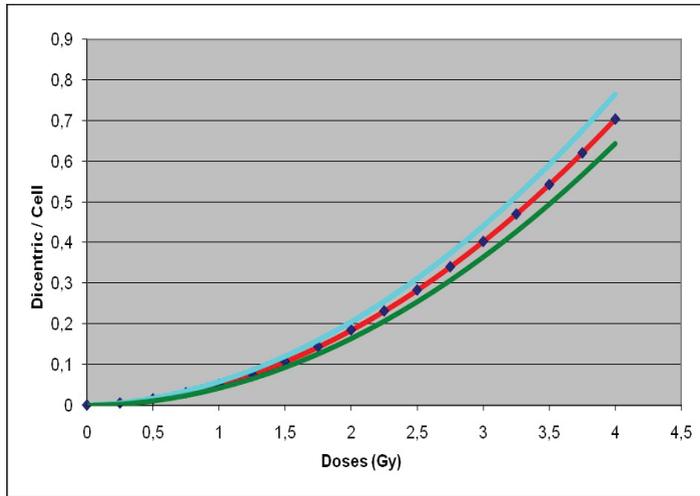
Joksic dkk. (1997) dari *Institute of Nuclear Sciences, Medical Protection Center*, Beograd, Yugoslavia menggunakan uji MN dan analisis aberasi kromosom untuk perkiraan variabilitas respons limfosit manusia individual terhadap radiasi dari donor berbagai umur. Analisis dilakukan dalam tiga kelompok dewasa, berumur antara 18–65 tahun dengan dua kali waktu sampling, setelah iradiasi dosis terapeutik 2 Gy elektron secara *in vitro*. Hasilnya menunjukkan tidak ada perbedaan nyata secara statistik dari aberasi *exchange* yang terbentuk. Hasil data aberasi total menunjukkan variabilitas lebih besar dan nyata secara statistik pada kelompok umur lebih tua daripada dua kelompok lainnya. Studi juga menunjukkan sedikit kenaikan ke-

jadian MN secara spontan dengan umur dan ada variasi jumlah MN akibat radiasi di antara individu dari kelompok umur yang sama. Penelitian ini mengklaim bahwa uji mikronukleus lebih sensitif daripada analisis aberasi kromosom untuk menentukan radiosensitivitas individual.

Dari segi proteksi radiasi, para peneliti dari India melakukan pengujian keandalan senyawa (*E*)4-[4-*N,N*-dimethylaminophenyl]but-3-en-2-one (DMAP) yang dapat digunakan untuk menekan pembentukan MN (MN polikromati) (Erexson dkk., 1991). Hal ini masih perlu diteliti lebih jauh dengan menguji berbagai macam senyawa yang bersifat protektif, seperti ginseng.

E. Hubungan Dosis-efek Radiasi

Ionisasi akan menyebabkan kerusakan DNA dan jumlahnya akan bertambah dengan naiknya kapasitas ionisasi dari radiasi. Di samping itu, distribusi kerusakan antar-sel akan berbeda bergantung pada jenis radiasinya karena kuantitas ionisasi yang ditimbulkan untuk setiap jejak akan berbeda. Sebenarnya, satu jejak dapat terbentuk oleh satu atau lebih partikel pengion. Hal ini diistilahkan dengan nilai *linear energy transfer* (LET) yang menunjukkan deposisi energi per mikrometer bahan. Kerusakan kromosom disentrik memerlukan paling tidak dua patahan ganda pada untai DNA. Frekuensi produksi disentrik yang diakibatkan oleh satu jejak akan proporsional dengan dosis. Sebaliknya frekuensi produksi disentrik yang diakibatkan oleh dua jejak akan proporsional dengan kuadrat dosis. Untuk radiasi LET rendah (sinar-X atau gamma) akan menghasilkan banyak jejak yang mengandung kejadian primer lebih sedikit. Distribusi jejaknya pun lebih acak (random). Dengan demikian, distribusi kerusakan antara sel akan lebih merata (*uniform*). Ada kemungkinan yang lebih besar di mana dua jejak menginduksi satu disentrik pada sel yang sama. Oleh karena itu, hubungan dosis-efek akan linier pada rentang dosis rendah (disentrik diinduksi secara eksklusif oleh dua jejak) dan menjadi kuadratik pada dosis tinggi (IAEA, 2001). Hasil penelitian yang menghubungkan dosis-efek menggunakan sinar-X oleh Lusiyanti dkk. (2013) disajikan pada Gambar 4.8.



Sumber: Lusiyanti dkk. (2013)

Gambar 4.8 Hubungan antara dosis-efek disentrik akibat radiasi sinar-X pada berbagai dosis. Persamaan mengikuti: $Y = 0 + (0.014 \pm 0.005D + (0.042 \pm 0.0025D^2))$.

Kurva dosis-efek yang diperoleh tersebut mengikuti persamaan: $Y = \alpha D + \beta D^2 + c$, di mana β adalah koefisien dosis kuadrat dan konstanta adalah frekuensi latar belakang (*background*). Dalam hal ini, distribusi disentrik per sel juga mengikuti hukum distribusi Poisson.

F. Uji Fragment dengan *Premature Chromosome Condensation* (PCC)

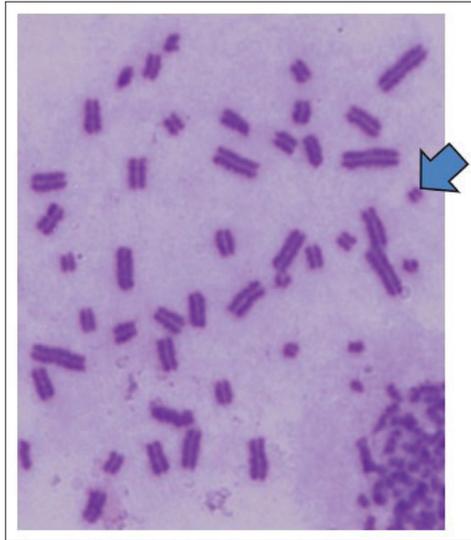
Salah satu tujuan penting dalam penelitian onkologi radiasi adalah pengembangan teknik dan uji atau kombinasi uji untuk memperkirakan respons sel tumor dan sel normal terhadap radiasi, yakni radiosensitivitas intrinsiknya. Uji ini dapat dilakukan dengan uji koloni sel kanker yang berhubungan sangat erat dengan keluaran radioterapi. Akan tetapi, uji ini memerlukan waktu beberapa minggu yang merupakan waktu yang cukup lama bagi pasien kanker. Oleh karena itu, perlu dikembangkan teknik yang cepat dan dapat digunakan secara

rutin dalam klinis. Uji ini juga harus dapat memberikan ukuran langsung atau tidak langsung kematian sel, di mana radiosensitivitas sel merupakan satu titik akhir dalam radiosensitivitas intrinsik seluler. Para peneliti kemudian mengembangkan aberasi kromosom metafase dengan teknik konvensional, akan tetapi ditemui kesulitan dalam memperoleh jumlah sel metafase yang cukup karena tertundanya siklus sel atau kematian sel inter-fase setelah radiasi, terutama untuk dosis radiasi tinggi (>10 Gy) (Giovanetti dkk., 2012).

Permasalahan tersebut dapat diatasi dengan mempelajari aberasi sel interfase secara langsung. Teknik ini disebut PCC yang menggunakan penghambat pospatase. Prosedurnya sederhana dan menghasilkan sel dalam keadaan *non cycling* maka teknik ini sangat baik untuk menentukan kerusakan kromatin akibat berbagai macam kualitas radiasi karena seseorang dapat mengamati kromatin tanpa adanya efek penundaan siklus sel yang bergantung pada *linear energy transfer* (LET) dan kematian sel interfase. Teknik PCC sangat bermanfaat untuk mengukur patahan kromatid dalam semua fase siklus sel, khususnya fase G2 (Pantelias & Maillie, 1984). Metode ini juga sesuai sekali untuk pajanan dosis tinggi (> 5 Gy) karena sel tidak perlu mencapai mitosis. Kekurangan teknik PCC adalah proses penggabungan yang kadangkala sulit, sekaligus menyebabkan seleksi sel (Muller & Steffer, 1991).

Teknik PCC konvensional dilakukan dengan penggabungan (fusi) sel berinti satu dari darah perifer dengan sel *Chinese Hamster Ovary* (CHO) mitotik dengan bantuan polietilen-glikol (PEG) atau virus Sendai akan menyebabkan terjadinya kondensasi (percepatan) kromosom prematur pada sel interfase. PEG atau virus berfungsi merubah permeabilitas membran sehingga mudah terjadi fusi. Membran inti akan terlarut dengan cepat dan setelah kondensasi kromatin selesai maka 46 kromatid tunggal akan terlihat. Efek radiasi sendiri akan terbentuk sebagai *fragment* dan oleh karena itu, bahan kromatid yang melebihi 46 dihitung untuk memperkirakan besarnya kerusakan sitogenetik. Berbeda dengan uji aberasi kromosom atau MN dalam limfosit, di sini tidak diperlukan stimulasi pembelahan sel untuk mengevaluasi kerusakan sel. Teknik ini mampu menghindari

masalah variabilitas stimulasi dan analisisnya jauh lebih cepat. Hasilnya dapat diperoleh dalam 2 jam setelah pengambilan darah (Muller & Streffer, 1991). Contoh hasil analisis dengan teknik PCC dengan *calyculin-A* diperlihatkan pada Gambar 4.9.



Ket.: Contoh hasil uji PCC untuk mendeteksi patahan kromosom (tanda panah). PCC adalah metode yang menghindari *checkpoints* siklus sel.

Sumber: Kanda dkk. (1999)

Gambar 4.9 Contoh hasil uji PCC untuk mendeteksi patahan kromosom (tanda panah).

Selain menggunakan sel CHO yang tekniknya sulit dan rumit serta hasilnya terkadang tidak baik maka para peneliti mengembangkan teknik PCC yang distimulasi dengan senyawa kimia. Teknik PCC menggunakan senyawa kimia pertama kali diperkenalkan oleh Kanda, dkk (1999) di Jepang yang mengkombinasi induksi kondensasi kromosom prematur dengan asam okadaik atau *calyculin A* dan penyederhanaan pewarnan Giemsa. Metode ini mampu mengatasi tiga kendala utama dosimetri biologi konvensional dengan analisis

Buku ini tidak diperjualbelikan.

disentrik pada dosis tinggi, yakni (a) limfopenia yang disebabkan oleh kematian sel akan menurunkan jumlah limfosit, (b) *arrest* siklus sel akibat radiasi menyebabkan rendahnya indeks mitotik, dan (c) penjujukan hasil disentrik pada dosis tinggi menurunkan presisi perkiraan dosis. Oleh karena itu, indeks mitotiknya akan rendah dan jumlah sel kompeten yang memberikan hasil nyata secara statistik yang didasarkan pada penghitungan paling tidak 100 sel sangat sukar dilakukan pada dosis yang demikian tinggi. PCC yang diinduksi secara kimia secara efisien dapat diperoleh bahkan pada sel yang terkena pajanan hingga 40 Gy (Lamadrid dkk., 2007). Selain dapat digunakan untuk pajanan dosis tinggi hingga 40 Gy, teknik ini lebih cepat dan sederhana, dalam waktu 4–6 jam sudah dapat diketahui besarnya dosis. Dengan memfokuskan pada PCC-ring, Kanda dkk. (1999) mengklaim bahwa hasil PCC berbanding lurus dengan dosis radiasi hingga 20 Gy dan lebih baik daripada disentrik untuk dosis lebih dari 10 Gy.

Seperti disebutkan di atas, untuk pajanan radiasi dosis tinggi (lebih dari 10 Gy), uji aberasi kromosom tidak sepenuhnya dapat digunakan karena berkurangnya jumlah sel limfosit secara drastis dalam darah sebagai akibat respons fisiologik. Namun, tidak demikian halnya dalam penelitian Wojcik dkk. (2003) yang mampu menganalisis aberasi kromosom dan MN pada pasien kanker yang menerima dosis hingga 100 Gy akibat kecelakaan. Penentuan dosis yang cepat pun menjadi hal yang penting dalam kasus kecelakaan radiasi. Hal ini dapat diatasi dengan teknik PCC (IAEA, 2001).

Dengan PCC, untuk pajanan 40 Gy, sekitar 2% indeks PCC (15% untuk 15 Gy) masih dapat diperoleh untuk analisis sebaran kromosom. Blakely dkk. (2001) dari Armed Forces Radiobiology Research Institute (AFRRI) di Amerika Serikat juga sedang mengembangkan teknik PCC menggunakan senyawa kimia komersial untuk mengukur aberasi kromosom akibat radiasi pada sel interfase. Metode ini menggunakan suatu senyawa untuk menginduksi PCC dalam limfosit darah perifer manusia yang berada pada fase “istirahat” (G₀). Kemudian probe atau pelacak DNA whole-chromosome yang spesifik digunakan dengan teknik FISH untuk mendeteksi sel aberan

secara cepat dengan rentang dosis yang luas. Dalam penelitiannya mereka mengembangkan uji *Polymerase Chain Reaction (PCR) real-time fluorogenic 5'-nuclease* atau TaqMan untuk mengidentifikasi biomarker molekuler yang responsif terhadap radiasi, seperti ekspresi gen sasaran dan mutasi DNA. Tujuannya adalah menetapkan sistem uji yang cepat, tepat, dan handal yang dapat digunakan secara praktis pada berbagai skenario pajanan. Metodologi yang memiliki sejumlah aplikasi ini bersama dengan *software* diagnostik saat ini sedang dikembangkan untuk kedaruratan dan kepentingan pembacaan medik.

Teknik PCC telah digunakan oleh Kanda dkk. (1999) untuk mengevaluasi dosis yang diterima oleh tiga korban kecelakaan radiasi di Tokaimura Jepang yang melibatkan dosis tinggi radiasi sinar gamma dan neutron (3,0–24,5 Gy). Peneliti tersebut menggunakan bentuk spesifik aberasi kromosom sebagai PCC-ring karena frekuensi bentuk cincin ini lebih tinggi akibat pajanan neutron daripada sinar gamma, meskipun bentuk cincin ini bukan merupakan aberasi spesifik untuk neutron. Penelitian intensif ini sedang dikembangkan untuk mengidentifikasi bentuk kromosom spesifik, disertai biomarker molekuler untuk mengatasi keterbatasan ini. Dengan melihat morfologi PCC kita juga bisa mengetahui fase sel. Morfologi PCC menunjukkan fase siklus sel dari sel interfase pada saat penggabungan.

Sebagai contoh sel dari fase G1 akan menunjukkan kromatid tunggal per kromosom dan sel dari G2 menunjukkan dua kromatid per kromosom, sedangkan sel dari fase S akan menunjukkan PCC yang hancur/lebur. Teknik PCC yang dikombinasi dengan teknik FISH juga dapat digunakan untuk mengetahui sensitivitas *cell lines* terhadap radiasi. Sasai dkk. (1994) dari Department of Radiation Oncology, Stanford University School of Medicine, California, United States of America (USA), membuktikan hal ini dengan menggunakan sel fibroblast manusia normal, ataxia-telangiectasia, fibrosarkoma, dan melanoma. Setelah sel diiradiasi dengan rentang dosis tertentu kemudian daya tahan hidup sel dan patahan kromosom nomor 4 yang dipulas dengan FISH diuji segera atau 24 jam setelah

Buku ini tidak diperjualbelikan.

diiradiasi. Hasilnya menunjukkan bahwa jumlah patahan kromosom sebanding dengan dosis radiasi untuk semua jenis sel yang diuji. Patahan kromosom juga bertahan hingga 24 jam setelah iradiasi yang menunjukkan radiosensitivitas sel sehingga hubungan antara aberasi kromosom dan daya tahan hidup sel terlihat sama untuk *cell line* yang berbeda. Dengan demikian, pencacahan kromosom dengan teknik PCC dalam interfase sangat berguna untuk memperkirakan radiosensitivitas sel secara *in situ* (Syaifudin, 2008).

Berikut ini disajikan beberapa komponen tubuh atau biomarker lainnya untuk menentukan besarnya dosis pajanan radiasi yang diterima seseorang, namun hanya akan dibahas secara sekilas. Ini meliputi komponen hematopietik, sel sperma, sel folikel rambut, komponen kimia darah, dan komponen urine. Biomarker lain yang banyak dipakai adalah panjang telomer, H2AX yang merepresentasi modifikasi protein dan terkait erat dengan kerusakan DNA dan 8-oxo-dG yang merepresentasi kerusakan nukleotida yang juga dapat disebabkan oleh *reactive oxygen species* (ROS).

G. Komponen Hematopietik

Pada kondisi tubuh normal, kehilangan sel dalam darah perifer akibat makanan maupun umur diseimbangkan oleh produksi sel darah dari sel punca (*stem*) terutama dalam sumsum tulang. Setelah pajanan radiasi aktivitas mitotik sel stem terhambat atau berhenti sama sekali, di mana efeknya bergantung pada dosis radiasinya. Di samping itu, fraksi limfosit perifer akan memicu kematian sel interfase. Dengan demikian, sejumlah sel darah akan menurun sesuai dengan sensitivitas terhadap radiasi, di mana sel limfosit yang pertama kali bereaksi, diikuti oleh granulosit, trombosit, dan terakhir sel eritrosit (Fliedner dkk., 1988). Hal paling penting dalam diagnosis awal adalah kecepatan menghilangnya limfosit, sedangkan untuk prognostik adalah jumlah neutrofil dan platelet beberapa hari setelah pajanan (Muller & Steffer, 1991).

Kelebihan uji ini adalah bahwa sistem ini berperan sekali terutama karena kinetika kehilangan sel darah perifer akan dijadikan sebagai petunjuk bagi seorang dokter mengenai informasi prognos-

tik yang penting dan pengobatan penderita. Hitung sel darah telah digunakan secara rutin dalam pengecekan status kesehatan dan disamping itu banyak personil telah terlatih dalam menanganinya secara cepat. Perubahan frekuensi sel darah yang terjadi cukup cepat dapat mendukung keputusan terapi korban kecelakaan radiasi. Kekurangannya bahwa sensitivitasnya yang rendah. Pada umumnya diperlukan dosis lebih dari 1 Gy untuk dapat menyebabkan perubahan cacah sel darah. Variabilitas cacah selnya juga ditemukan cukup besar. Untuk pajanan akut, hal ini sulit dilakukan karena efek akutnya tidak muncul. Perkiraan efek stokastik (karsinogenik dan risiko genetik) pun tidak mudah dilakukan. Di samping itu, tidak bisa membedakan antara pajanan seluruh tubuh atau pajanan parsial/lokal (Muller & Steffer, 1991).

H. Sel Sperma

Beberapa tahapan perkembangan spermatogonia menjadi spermatid adalah sangat radiosensitif. Hal ini terutama ditemukan pada efek radasi pada fraksi yang berbeda tahap perkembangan fase S yang dapat diukur dengan sitometri alir dalam waktu singkat (15 menit) dan cara yang tepat. Dosis radiasi serendah 0,1 Gy dapat terdeteksi. Keunggulan uji sperma ini adalah sensitivitasnya yang cenderung tinggi dan hanya dibutuhkan waktu pendek untuk analisis. Kelemahan uji ini adalah adanya kendala, yakni hanya untuk populasi laki-laki, testis pun dipastikan berada pada medan radiasi, metodenya invasif dan memerlukan peralatan mahal (*flow cytometer*). Analisis segera setelah pajanan (hingga 2 hari) tidak dimungkinkan. Tidak ada informasi untuk manusia dan data pada mencit terbatas serta hanya untuk radiasi gamma dan sinar-X, iradiasi akut dan dosis tunggal (Hacker-Klon dkk., 1984).

I. Sel Folikel Rambut

Kematian sel dalam folikel rambut dapat menyebabkan menipisnya rambut. Seseorang dapat mengukur persentase rambut displastik, jumlah aberasi kromosom dalam epitel rambut dan jumlah kematian sel (apoptosis) folikel atau lebar rambut, serta jumlah inti sel dalam

medula rambut. Kelebihan uji ini adalah bahwa sistem ini sangat menarik karena rambut dapat dengan mudah ditemukan pada hampir seluruh tubuh sehingga pajanan parsial dapat diketahui, bahkan yang lebih penting adalah identifikasi lokasi yang tepat dari pajanan. Informasi jumlah dosis radiasi dapat disimpan dalam waktu lama, paling tidak jika lebar rambut dapat diketahui. Kekurangannya adalah sistem indikator paling sensitif (kematian sel folikel rambut, pada dosis antara 0,05–1,0 Gy) hanya dapat diperoleh dengan tindakan invasif dan aplikasinya terbatas oleh waktu. Sedangkan indikator yang mudah diperoleh (lebar rambut, rambut displastik) ternyata kurang sensitif (dosis radiasi berturut-turut 1–10 Gy dan 2–10 Gy), dan efeknya memerlukan paling tidak 2–3 hari untuk muncul, dengan waktu optimum antara 7–14 hari (Potten dkk., 1990; Khan dkk., 2003).

J. Komponen Biokimia dalam Serum Darah

Perubahan kadar komponen biokimia dalam serum darah dapat dijadikan sebagai indikator biologi akibat pajanan radiasi, seperti amilase dan diamine oksidase (DAO), tetapi kedua indikator tersebut tidak bersifat spesifik untuk radiasi, ketergantungan dengan metode penentuannya, serta variabilitas konsentrasi yang tinggi dari molekul yang diuji. Di samping itu, nutrisi, pengobatan, stress, dan lainnya juga sangat memengaruhi konsentrasi biokimia cairan tubuh. Amilase mengalami peningkatan sampai 10 kali pada pasien yang menjalani radioterapi di mana kelenjar parotis termasuk dalam lapangan radiasi. Konsentrasi tertinggi terjadi dalam waktu 24–36 jam setelah pajanan sampai 1 Gy. Dosis fraksinasi radioterapi sekitar 1–2 Gy/hari menyebabkan kerusakan kelenjar parotis dan penurunan konsentrasi amilase (Dons & Cervený, 1989).

Diamin oksidase (DAO) adalah enzim dalam serum yang juga berpotensi sebagai dosimeter biologi. DAO diproduksi oleh vili usus halus selama pembelahan dan diferensiasi sel. Pada manusia, konsentrasi DAO telah digunakan untuk memantau pengaruh kemoterapi pada usus manusia, namun respons pasca pajanan radiasi belum diteliti. Sejumlah indikator serum yang lain juga telah diuji

pada pasien yang menjalani radioterapi namun hasil yang didapat masih sulit untuk diinterpretasikan (Rana dkk., 2010).

K. Komponen Urine

Perubahan dalam komponen urine yang dapat dijadikan sebagai indikator biologi akibat pajanan radiasi adalah kenaikan kandungan kreatinin, histamin, taurin, amilase, dan prostaglandin. Terjadinya kenaikan kandungan kreatinin pasca iradiasi teramati dalam urine manusia. Namun, ternyata kenaikan tersebut dapat juga sebagai akibat aktivitas olahraga atau kelaparan. Kenaikan kandungan histamin juga dapat terjadi dalam darah pasien yang menerima radioterapi. Hasil studi pada tikus menunjukkan bahwa kenaikan histamin dalam urine terjadi pada hari pertama setelah terkena pajanan sinar gamma Co-60 dosis 9 Gy. Metode ini belum memberikan hasil deteksi yang memuaskan karena parameter tersebut tidak memperlihatkan hasil yang konstan terhadap radiasi (Wang dkk., 2006).



BAB V

GENETIKA RADIASI: *p53* dan *K-ras*

A. Pendahuluan

Selama masa hidupnya, sel senantiasa terkena paparan berbagai tekanan (*stress*) endogen dan eksogen yang dapat merubah karakter normal sel yang melibatkan perubahan genetik. Perubahan genetik yang dapat menyebabkan mutasi sangat membahayakan sel, karena apabila mengenai gen yang terkait dengan genetik, akan dapat diwariskan ke sel keturunannya dan mengarah ke pembentukan neoplasia (Levine, 1997). Setelah terjadi *stress*, berbagai mekanisme dilakukan modifikasi protein pasca-translasiional dan stabilisasinya. Proses ini akan mengaktifkan transkripsi sejumlah besar gen yang terlibat dalam berbagai aktivitas di dalam sel, meliputi penghambatan siklus sel dan apoptosis yang bergantung pada konteks selular, besarnya kerusakan, dan parameter lainnya.

Siklus sel dikontrol oleh sejumlah gen yang membentuk suatu jaringan kerja yang apabila salah satu gen tersebut mengalami perubahan fungsi maka akan berpengaruh pada seluruh sistem. Untuk itu, sel normal mempunyai sejumlah mekanisme intrinsik yang melibatkan “*gatekeeper*” molekular untuk mencegah pembe-

lahan yang tidak terkontrol. Pembentukan dan perkembangan biakan tumor terjadi jika protein khusus yang mengatur pembelahan sel mengalami perubahan fungsi dan ekspresi gen atau hilang keduanya (Levine, 1997; Rubbi & Milner, 2007).

Salah satu gen penekan tumor yang berhubungan erat dengan pengendalian siklus sel adalah *p53* dan model karsinogenesis atraktif mutakhir menunjukkan bahwa *p53* merupakan target utama radiasi. Gen ini dapat menginduksi *growth arrest* dan atau kematian sel (apoptosis) setelah asam deoksiribonukleat (DNA) rusak akibat suatu mutagen, seperti radiasi pengion. Mutan gen ini ditemukan pada lebih dari 50% kanker manusia. Gen penekan tumor *p53* ini paling banyak menjadi tema penelitian kanker dan karsinogenesis manusia baik yang diinduksi oleh senyawa kimia maupun radiasi pengion dan non pengion. Gen *p53* mengkode protein TP53 yang berfungsi sebagai faktor transkripsi tetramerik yang ditemukan pada tingkat yang sangat rendah pada sel yang tidak mengalami *stress* (Soussi & Beroud, 2003; Syaifudin, 2012).

Mutasi *p53* adalah perubahan genetik yang paling umum ditemukan pada kanker manusia (Vousden, 2000), dan fungsi *p53* hilang secara tidak langsung baik oleh eksklusi inti, interaksi dengan protein virus seperti pada kanker serviks, ataupun melalui interaksinya dengan overekspresi protein *mdm2*. Pada melanoma, proses apoptotik dapat diinduksi oleh *p53* untuk merespons pemberian senyawa kemoterapi yang dipengaruhi oleh perubahan pada gen *Apaf*, yakni *acting downstream* gen *p53*. Sel jaringan pasien sindrom klinis Li-Fraumeni diketahui membawa satu alel mutan *p53* dan hanya membutuhkan “satu pukulan” untuk menon-aktifkan alel kedua.

Di lain pihak K-RAS adalah protein yang dihasilkan oleh gen *K-ras*, juga disebut sebagai gen *p21*, berfungsi pada sinyal pembelahan sel. Mutasi yang terjadi pada gen ini (onkogen) merupakan penyebab kanker yang berperan pada berbagai sel kanker (Vousden, 2000). Dari uraian tersebut, jelas bahwa *p53* dan *K-ras* memiliki peran yang sangat penting dalam menjaga keutuhan suatu sel. Kedua gen saling bekerjasama erat dalam mempertahankan keutuhan sel (Dong dkk., 2021). Bab ini bertujuan untuk menguraikan secara

lebih mendalam tentang fungsi dan peranan *p53* dan *K-ras*, terutama hubungannya dengan pajanan radiasi pengion.

B. Gen Penekan Tumor

Gen penekan tumor diperlukan untuk mempertahankan pembelahan sel tetap terkontrol. Bagaikan rem sebuah mobil yang mengendalikan laju/kecepatan, gen penekan tumor yang berfungsi normal akan mengontrol siklus perkebang biakan sel, replikasi DNA, dan pembelahan sel agar tetap berjalan normal. Ibarat sebuah jalan maka gen penekan tumor adalah marka jalan agar mobil tetap berjalan di lintasannya. Bila tidak berfungsi dengan baik maka perkebang biakan sel tidak dapat terkendali dan menimbulkan kanker. Gen penekan tumor tidak saja diyakini sebagai protein yang diperlukan sebagai alat deteksi kerusakan DNA, tetapi ternyata memiliki fungsi yang lebih luas setelah terjadinya penekanan selular, seperti aktivasi onkogen atau hipoksia (Voudsden, 2000).

Keberadaan gen penekan tumor diprediksi dari dua studi yang terpisah. Yang pertama, hasil analisis kemunculan (*onset*) retinoblastoma herediter yang menunjukkan bahwa kedua alel gen Rb diperlukan untuk pembentukan tumor ini yang menandakan bahwa fungsi normal gen Rb adalah menekan pembentukan tumor retinoblastoma. Yang kedua, berasal dari studi kultur jaringan di mana penambahan sel normal ke dalam sel kanker dapat meniadakan fenotip ganas sel kanker tersebut. Hal ini menunjukkan bahwa gen penekan tumor dalam sel normal menekan sel kanker. Fungsi gen ini sekarang merupakan subjek berbagai studi yang intensif (Alberts dkk., 2008). Gen penekan tumor telah menjadi topik utama penelitian kanker karena paling banyak termutasi pada sel kanker manusia dan spektrum mutasinya memiliki peranan dalam etiologi dan patogenesis molekuler neoplasia. Deteksi ketidak normalannya pun memiliki implikasi diagnostik, prognostik, dan terapeutik. Beberapa contoh gen penekan tumor, lokasi, dan fungsinya serta kanker yang berhubungan erat dengannya disajikan dalam Tabel 5.1.

Tabel 5.1 Contoh beberapa gen penekan tumor, lokasi, fungsi, jenis mutasi dan gejala yang terlibat dalam sel kanker manusia.

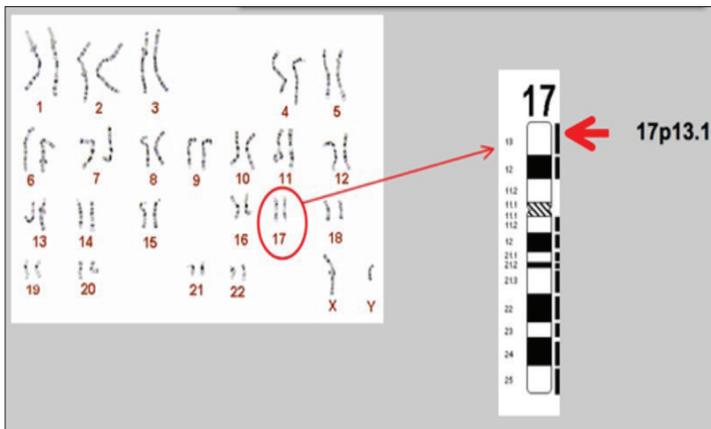
Gen	Lokasi	Fungsi	Jenis mutasi somatik	Gejala/neoplasma
<i>RB1</i>	13q14	Modulator faktor transkripsi	Delesi dan <i>nonsense</i>	Retinoblastoma/ Osteosarkoma
<i>P53</i>	17p13.1	Faktor transkripsi	<i>Missense</i>	Li-fraumeni/karsinoma payudara dan adrenal, sarkoma, leukemia, dan tumor otak
<i>WT1</i>	11p13	Faktor transkripsi	<i>Missense</i>	Tumor Wilm
<i>NF2</i>	22q	Molekul adhesi sel	Delesi dan <i>nonsense</i>	Neurofibromatosis/ tumor saraf
<i>APC</i>	5q21	Molekul adhesi sel	Delesi dan <i>nonsense</i>	FAP/karsinoma usus, tiroid, lambung

Sumber: Rivlin dkk., 2011

Salah satu gen penekan kanker adalah gen *p53* yang merupakan pelindung siklus sel. Bila sel rusak, *p53* dalam inti memicu sel untuk melakukan *arrest* pada perbatasan G_1/S dengan menginduksi penghambat CDK (*cyclin D kinase*) dan sistem perbaikan DNA terlebih dahulu menghilangkan luka tersebut sebelum sel memasuki fase S tanpa adanya DNA yang rusak. Program *arrest* dan apoptosis ini tergantung pada lingkungan fisiologik ataupun jenis sel. Oleh karena itu, kehilangan fungsi gen *p53* ini merupakan penyebab munculnya malignansi. Inaktivasi gen *p53* ini biasanya terjadi dalam dua tahap, yakni inaktivasi pada satu alel oleh mutasi titik atau delesi kecil dan berikutnya adalah kehilangan alel normal oleh delesi segmen kromosom. Inaktivasi alel pertama dapat terjadi pada sel somatik maupun sel germ (Rivlin dkk., 2011). Gen ini juga disebut “*guardian of the cell*”. Beberapa jenis virus terlibat dalam proses perubahan fungsi *p53* dengan mengkode onkoprotein yang berikatan dengan protein ini. Sel yang tidak memiliki *p53* menunjukkan ketidak stabilan genom dan memperbesar karsinogenesis (Levine & Oren, 2009; Donehower dkk., 1992).

Gen penekan tumor *p53* menyandi protein P53 yang mempunyai berat molekul 53 kilodalton (kD) dan pertama kali ditemukan pada

1979 oleh Lionel Crawford, David P. Lane, Arnold Levine, and Lloyd Old di Imperial Cancer Research Fund (Cancer Research di Inggris). Gen *p53* yang merupakan faktor transkripsi tersebut berada pada kromosom manusia 17p13.1, terdiri dari 393 asam amino, 11 exon, dan mempunyai panjang 20 kilo pasang-basa (kpb) (Soussi, 2010) (Gambar 5.1). Sedangkan representasi skematik *p53* selengkapnya diperlihatkan dalam Gambar 5.2. Kromosom manusia nomer 17 berukuran sekitar 81 juta blok bangunan (*building blocks*) DNA atau pasang basa dan merepresentasi antara 2,5 dan 3 persen DNA total dalam sel. Kromosom 17 diperkirakan mengandung 1.200 hingga 1.300 gen yang berfungsi memberikan instruksi untuk membuat protein yang memiliki berbagai macam tugas di dalam tubuh (Miller dkk., 1986; Monti dkk., 2020).



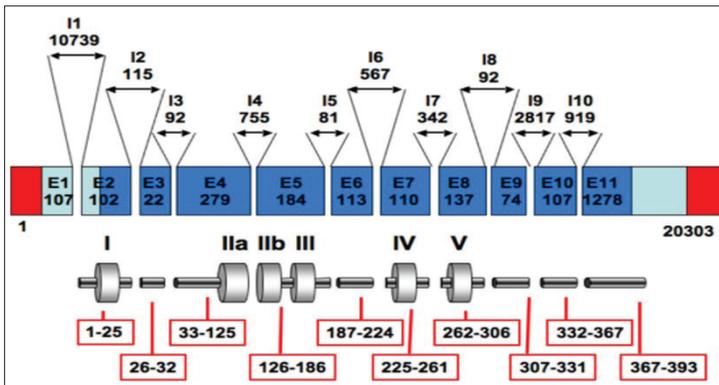
Sumber: The TP53 Website (2022)

Gambar 5.1 Gen TP53 berada di kromosom 17 (lengan pendek p, 17p13), suatu daerah yang seringkali menghilang pada sel kanker manusia.

Gen ini diberi gelar “*molecule of the year*” pada tahun 1993 oleh majalah *Science* (Culotta & Koshland, 1993). Gen ini juga terbukti mempertinggi radioresistensi suatu sel (Bartek & Lukas, 2001; Kong dkk., 2021). Penelitian lain membuktikan bahwa pemberian *p53* ke dalam sel kanker atau *cell line* yang telah kehilangan fungsi gen *p53* endogen akan memperkecil tumorigenesis, sebaliknya mutan *p53*

Buku ini tidak diperjualbelikan.

memperbesar proses pembentukan tumor (Aylon & Oren, 2011; Gibbons dkk., 2014; Kruse & Gu, 2009). Protein *p53* dalam bentuk aktif atau stabil mengkode pengaktif transkripsi yang targetnya dapat meliputi gen-gen yang mengatur kestabilan genomik, respons selular pada luka DNA dan progresi siklus sel. Contoh gen-gen tersebut adalah *WAF1*, *GADD45*, dan *MDM2*. Di samping stabilisasi, aktivitas trans-aktivasi *p53* juga diatur oleh fosforilasi residu amino-ujung (Grosovsky dkk., 1988).



Ket.: Organisasinya terdiri dari 22 000 bp; 11 exon (biru) yang mengkode 2.2 Kb mRNA. Translasi berawal pada exon 2. Ukuran exon dan intron diperlihatkan dalam bp (*base-pair*).

Sumber: The TP53 Website (2022)

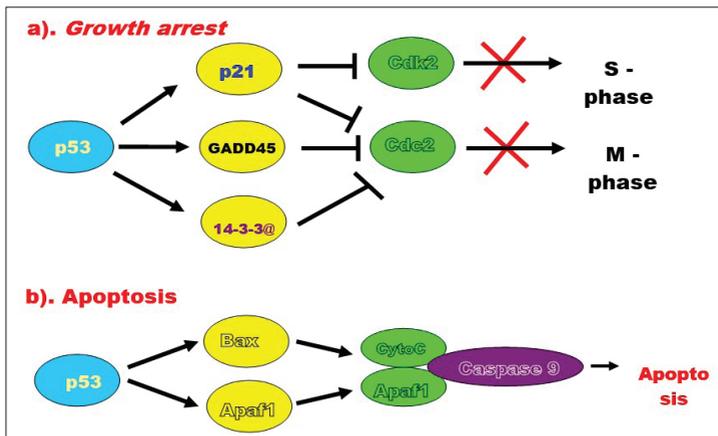
Gambar 5.2 Representasi skematik molekul *p53* sel manusia yang terdiri dari daerah-daerah fungsional, *evolutionarily conserved*, dan mutasi *hotspot*.

Sejumlah peneliti telah berhasil mengidentifikasi fungsi *p53* termasuk mekanismenya dalam menginduksi *arrest* dan apoptosis serta perbaikan kerusakan DNA, yang diperlihatkan dalam Gambar 5.3 dan akan dibahas dalam paragraf berikut ini.

1. Induksi *Arrest* pada Siklus Pembelahan Sel

Pada awalnya para peneliti mengidentifikasi gen *WAF1* atau *Cip1* (dikenal sebagai gen *p21* atau *ras*) yang ekspresinya diaktifkan oleh

p53 dan produk proteinnya menghentikan siklus sel (Grosovsky dkk., 1988). Pada perkembangan selanjutnya diketahui bahwa efek pertama ekspresi *p53* adalah pemblokiran siklus pembelahan sel melalui interaksi molekul yang sangat kompleks dengan menstimulasi *p21*, yakni suatu penghambat *cyklin dependent kinase* (CDK) yang merupakan pengatur siklus (Buchynska & Nesina, 2006). Protein *p53* menstimulasi ekspresi *p21* dan melalui efek negatifnya pada berbagai macam CDK, *p21* menghambat transisi G1-S dan G2-mitosis. Gen lainnya, seperti GADD45 juga dapat menghambat siklus sel. Pada sel epitel, *p53* juga menstimulasi ekspresi protein 14-3-3 σ yang menempel pada kompleks B1-CDK1 diluar inti dan oleh karenanya membantu mempertahankan blokade G2. Penghambatan 14-3-3 σ ternyata menyebabkan sel epitel manusia berkembang biak secara tidak terbatas dalam kultur. Imortalitas ini mungkin merupakan kunci utama dalam membedakan sel tumor dari sel normal.



Ket.: Gen *p53* mengatur ekspresi protein penghambat tersebut untuk menginduksi *growth arrest*. Apoptosis diinduksi oleh pengikatan *Caspase 9* pada *cytochrome c* dan *Apaf1* di mana *p53* mengaktifkan ekspresi *Apaf1* dan *Bax*.

Sumber: Bartek & Lukas (2001)

Gambar 5.3 Mekanisme induksi *growth arrest* dan apoptosis yang dimediasi oleh *p53*.

2. Induksi Apoptosis

Bila sel mengalami kerusakan yang parah akibat suatu genotoksik maka sel akan mengaktifkan apoptosis (kematian terprogram) yang merupakan suatu proses aktif, yakni kematian sel melalui digesti enzimatik oleh dirinya sendiri dan merupakan mekanisme yang efisien untuk mengeliminasi sel yang tidak diperlukan dan mungkin berbahaya bagi tubuh sehingga dapat menyelamatkan organisme. Apoptosis yang merupakan program bunuh diri intraseluler dilaksanakan dengan cara mengaktifkan *caspase* (suatu keluarga sistein protease). Caspase ini kemudian mengkatalis sederet proses proteolitik yang menghasilkan perubahan biokimia dan morfologi khas yang berhubungan dengan apoptosis (Vogelstein dkk., 2000). Induksi apoptosis yang merupakan proses aktif dimediasi oleh *p53* meliputi baik stimulasi gen *Bax* dan ekspresi antigen *Fas* maupun penekanan ekspresi *Bcl-2*. Rekonstitusi jalur *apoptotic p53-dependent* dengan mentransfer gen *p53 wild type* rekombinan terbukti dapat menyebabkan kematian sel melalui proses apoptotik pada jenis sel kanker tertentu yang mengekspresi *p53 null* atau mutan (Wyllie dkk., 1980). Gen-gen pengatur apoptosis diyakini memiliki peranan penting dalam perkembangan dan progresi kanker sehingga gen ini dipandang sebagai sasaran potensial untuk strategi pengobatan di masa depan.

Dengan demikian, sangatlah penting untuk meneliti bagaimana sel yang berbeda-beda dalam respons apoptosis dan lajur-lajur transduksi sinyal. Hal ini terbukti dalam berbagai penelitian mengenai hubungan antara status *p53* dan radiosensitivitas menggunakan sejumlah sel, seperti *cell line tumor yolk sac* tikus (William, 1991; Mitsuhashi dkk., 1996), teratokarsinoma (Nosaki, 1992), dan fibroblast hasil kloning (Lutzker & Levine, 1996). Gen *p53 wild type* dalam sel-sel tersebut menentukan sensitivitasnya terhadap apoptosis yang diinduksi oleh radiasi. Mutasi *p53* ternyata menurunkan radiosensitivitas sel-sel tersebut karena menurunnya arrest pada G1 (Kong dkk., 2021). Sel-sel dengan fungsi *p53* yang hilang akibat mutasi, tidak memiliki kemampuan untuk mendeteksi kerusakan DNA dan memulai apoptosis akibat gagalannya arrest. Meskipun demikian, di

lain pihak sejumlah peneliti menyatakan bahwa mutasi *p53* justru memperbesar radiosensitivitas. Perbedaan ini disebabkan karena adanya mekanisme lain yang memengaruhi sensitivitas terhadap kerusakan DNA melalui jalur apoptosis yang melibatkan gen-gen seperti *bcl-2* dan *mdm2* (Ushijima dkk., 1994). Sel yang mengandung gen *checkpoint* yang tidak aktif pun jauh lebih sensitif terhadap radiasi gamma atau ultra violet karena memasuki proses mitosis dengan kromosom yang rusak.

Untuk menjalankan fungsinya, *p53* mengikat DNA dalam bentuk yang spesifik sehingga memungkinkan *p53* mengaktifkan transkripsi gen sasaran. Bagian tengah protein tersebut (residu asam amino 102-292) adalah deret spesifik daerah DNA-binding, di mana mutasi *p53* spontan berada pada daerah ini dan secara langsung atau tidak langsung memengaruhi interaksi *p53* dengan DNA. Residu asam amino yang paling banyak mengalami mutasi berada pada atau dekat antar-muka (*interface*) DNA-protein (Maebayashi dkk., 1999). Produk gen *MDM2* berikatan dengan *p53* dan berlawanan dengan fungsi transaktivasi *p53*. Amplifikasi gen *MDM2* terjadi pada beberapa jenis kanker seperti payudara dan leukemia limfoblastik. Diyakini fungsi normal *MDM2* adalah membatasi lamanya arrest yang diinduksi oleh *p53* (Wang & Yang, 2010). Beberapa mekanisme inaktivasi fungsi gen *p53* dalam kanker manusia dirangkum dalam Tabel 5.2.

Tabel 5.2 Beberapa mekanisme inaktivasi fungsi gen *p53* dalam kanker manusia (Bartek & Lukas, 2001).

Mekanisme inaktivasi <i>p53</i>	Jenis tumor	Efek inaktivasi
Mutasi perubahan asam amino pada <i>DNA binding domain</i>	Usus, payudara, paru, kandung kencing, otak, pancreas, lambung, kerongkongan, dan lain-lain	Menghalangi <i>p53</i> dari <i>binding</i> pada deret DNA spesifik dan mengaktifkan gen didekatnya
Delesi <i>carboxy-terminal domain</i>	Tumor yang jarang pada berbagai bagian tubuh	Menghalangi pembentukan tetramer <i>p53</i>
Penggandaan gen <i>MDM2</i> dalam genome	Sarkoma, otak	Ekstra <i>MDM2</i> menstimulasi degradasi <i>p53</i>

Mekanisme inaktivasi <i>p53</i>	Jenis tumor	Efek inaktivasi
Infeksi virus	Leher rahim, hati, limfoma	Produk onkogen virus bergabung dan menon-aktifkan <i>p53</i> dalam sel, pada beberapa kasus memicu degradasi <i>p53</i>
Delesi gen <i>p14^{ARF}</i>	Payudara, otak, paru, dan lain-lain	Kegagalan menghambat MDM2 dan menahan degradasi <i>p53</i> tetap terkendali
Mis-lokasi <i>p53</i> pada sitoplasma, diluar inti	Payudara, neuroblastoma	Kegagalan fungsi <i>p53</i> (<i>p53</i> berfungsi hanya dalam inti)

Gen *p53* adalah gen penekan tumor pertama yang diidentifikasi dalam sel kanker. Pada awalnya diyakini sebagai suatu onkogen (pemercepat siklus sel) tetapi bukti-bukti genetik yang ditemukan sesudahnya menunjukkan bahwa gen ini termasuk gen penekan tumor. Jejaring kerja *p53* secara normal berada dalam keadaan *off* atau tidak aktif. Keadaan ini akan menjadi on (aktif) jika sel mengalami stress atau rusak. Di samping itu, protein *p53* tidak berfungsi dengan baik dalam berbagai macam tumor manusia di mana sekitar setengahnya diakibatkan langsung oleh mutasi (Wang & Yang, 2010). Sebagian gen yang lain menjadi tidak aktif secara tidak langsung melalui pengikatan pada protein virus atau sebagai akibat perubahan gen yang produknya berinteraksi dengan *p53* atau penerjemahan informasi yang menuju ke atau berasal dari *p53* (Mayr dkk., 1995).

Lebih dari 50 tahun terakhir, data mutasi *p53* telah terkumpul. Analisis mutasi *p53* yang berhubungan dengan pajanan berbagai macam senyawa karsinogen juga telah dibahas termasuk hubungan antara mutasi *p53* dengan gambaran klinis seperti respons pengobatan kanker maupun daya tahan hidup sel. Implikasi *p53* pada apoptosis yang diinduksi oleh berbagai agensia yang digunakan untuk terapi kanker seperti radioterapi maupun kemoterapi menunjukkan bahwa inaktivasi *p53* diduga berhubungan dengan resistensi pengobatan. Meskipun model selular dan hewan menunjukkan hasil yang jelas mengenai hubungan ini, namun data klinisnya masih terdapat kon-

troversi. Keadaan ini diperberat oleh penemuan bahwa mutan *p53* sangat heterogen dalam hal kehilangan fungsi, dan mengarah ke berbagai macam fenotip yang mungkin spesifik untuk setiap sel. Di samping itu, *p53* ini tidak hanya melindungi suatu organ atau sekelompok sel tertentu saja, tetapi juga setiap sel tubuh dari kelainan atau kerusakan. Para peneliti telah mempelajari jenis dan frekuensi munculnya tumor yang terjadi secara spontan maupun akibat radiasi pengion dan menganalisis perubahan molekuler yang terjadi (Mayr dkk., 1995; El-Deiry, 2016).

C. Terapi dengan Gen *p53*

Kemampuan teknik *gene targeting* yang menghilangkan gen spesifik atau merubah nukleotida tunggal telah memungkinkan ahli biologi untuk melakukan manipulasi genome mencit dan mengembangkan model kanker yang lebih akurat. Salah satunya dengan menggunakan hewan percobaan seperti mencit *p53KO*. Mencit yang tidak memiliki *p53* ini tampak normal, tetapi sangat mudah menderita kanker. Hasil penelitian Baskar dkk. (2002) menunjukkan bahwa mencit kekurangan satu atau kedua alel gen *p53* sangat mudah menderita tumor spontan terutama leukemia pada mencit *null* dengan umur <12 bulan dan osteosarkoma pada *heterozygote* pada umur ~30 bulan. Setengah dari mencit *heterozygous* menderita sarkoma, dan setengah yang lain menderita tumor paru-paru dan hati, dan leukemia yang frekuensinya rendah dan terjadi pada umur ~40 bulan. Iradiasi sangat nyata memperpendek umur mencit *heterozygote*.

Peneliti lain menemukan bahwa mencit dengan dua *null* alel *germ line p53 (homozygote)* tumbuh normal tetapi sangat mudah mengidap tumor pada umur muda. Mencit dengan hanya satu alel (*heterozygote*) juga mudah menderita tumor tetapi waktu timbulnya tidak secepat *homozygote* (Hursting dkk., 2001). Bernstein (1962) telah membuat *cell lines* dari mencit transgenik yang membawa klon genomik dari gen *p53* yang mengalami mutasi di daerah *coding*. Mencit tersebut dapat mengekspresi dengan tingkat tinggi *p53* mutan pada berbagai macam jaringan osteosarkoma, adenokarsinoma, kanker paru-paru, dan limfoma. Bertambahnya kejadian tumor

diduga disebabkan karena efek negatif dominan protein transgenik yang tak aktif fungsinya yang menghambat protein *p53 wild type* endogen. Penelitian lain yang dilakukan oleh Donehower dkk. (1992) membuktikan bahwa penggabungan *p53 wild type* ke dalam *cell lines* yang telah kehilangan fungsi *p53* endogen dapat menyebabkan *growth arrest* atau menginduksi proses kematian sel atau apoptosis. Lee dkk. (1993) juga telah berhasil membuat *cell lines* dari mencit transgenik yang membawa klon genomik dari mutan *p53*. Ekspresi yang tinggi mutan gen *p53* ini ditemukan pada berbagai macam jaringan osteosarkoma, adenokarsinoma, kanker paru-paru, dan limfoma. Bertambahnya kejadian tumor pada mencit ini diduga disebabkan karena efek negatif dominan protein transgenik yang tak berfungsi secara aktif sehingga menghambat fungsi protein *p53 wild type* endogen.

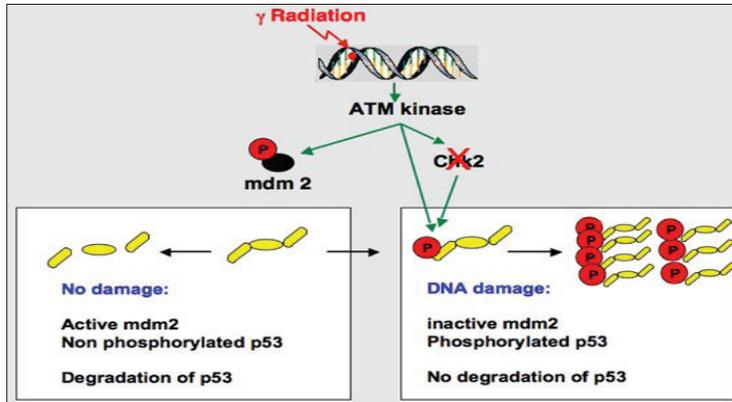
Terapi gen *p53* juga cukup menjanjikan dalam percobaan klinis. Sejumlah peneliti telah menguji terapi gen *p53* menggunakan retrovirus (vector adenovirus rekombinan) sebagai pembawa *p53 wild type* untuk pengobatan kanker leher rahim (Lee & Bernstein, 1993), payudara (Dummer dkk., 2000), paru-paru (Schuler dkk., 2001), hati (Atencio dkk., 2006), dan kandung kemih (Kuball dkk., 2002). Wen dkk. (2003) dengan menggunakan teknik *polymerase chain reaction* (PCR) kuantitatif dan RT (*real time*)-PCR serta PCR *in situ*, telah berhasil mengidentifikasi adanya transfer dan ekspresi gen *p53* dalam biopsi tumor kandungan menggunakan adenovirus rAd-p53SCH 58500 yang berarti ada kemajuan baru dalam penggunaan gen ini untuk terapi kanker.

D. Respons *p53* terhadap Paparan Radiasi

Ketika radiasi pengion diserap oleh jaringan tubuh maka terjadi penyerapan foton dan pemberian energi untuk menghasilkan elektron yang dapat merusak secara langsung DNA atau secara tidak langsung melalui mediasi radikal bebas terutama hidroksil (OH) yang berdifusi dan menghasilkan patahan DNA. Patahan yang terjadi hanya pada satu untai DNA dapat dengan mudah diperbaiki menggunakan untai pasangannya sebagai *template* (cetakan). Namun, jika patahan terjadi pada kedua untai dengan jarak yang terpisah jauh maka

masing-masing akan mudah diperbaiki karena kedua untai akan diperbaiki secara terpisah. Di lain pihak, jika patahan pada kedua untai berdekatan atau terpisah hanya oleh beberapa pasang basa maka akan menyebabkan *double strand break* (DSB). Telah diyakini bahwa DSB ini merupakan dasar-dasar efek biologi radiasi paling penting meliputi kematian sel, mutagenesis, atau transformasi sel somatik menjadi ganas. Jika DSB terjadi pada dua kromosom pra-replikasi yang terpisah, maka akan membentuk disentrik dan fragmen asentrik. DSB juga dapat bergabung menjadi translokasi simetris yang tidak bersifat letal akan tetapi mengaktifkan suatu onkogen (Kondo, 1993; Syaifudin, 2005).

Model atraktif saat ini menyatakan bahwa gen *p53* merupakan salah satu target utama radiasi pengion. Karena sel kanker adalah monoklon maka hanya satu sel yang akan mengarah ke pembentukan kanker yang berkembang tidak normal dan lepas dari batas mekanisme pertahanan sel. Jika DNA rusak maka signal *p53* menghentikan pembelahan seluler dan memberikan waktu bagi sel untuk memperbaikinya. Dalam hal ini, *p53* mengontrol sensitivitas radiasi selular, artinya *p53* membantu sel yang terkena pajanan radiasi untuk tetap bertahan hidup. Beberapa jalur (*pathways*) sinyal seluler dan faktor terlibat dalam radioresistensi, seperti lajur *p53-p21* dan *p53-Bcl-2* (Wu dkk., 2021). Inisiasi saja tidak akan menyebabkan tumor, tetapi jika diikuti pemberian promoter, seperti minyak kroton maka tumor dapat muncul. Sebagai contoh, kulit mencit yang diiradiasi sinar beta satu kali tidak menyebabkan tumor. Akan tetapi, jika dioleskan minyak kroton setelah 200 hari pasca radiasi pun tumor akan muncul. Percobaan ini menunjukkan bahwa radiasi pengion adalah inisiator yang dapat bertahan lama dalam kulit mencit (Sankaranarayanan & Chakraborty, 1995). Mekanisme aktivasi *p53* oleh radiasi pengion dapat dilihat dalam Gambar 5.4. Pada tahap G1 dari siklus sel, sebagai konsekuensi dari kerusakan DNA akibat radiasi gamma, ATM yang teraktivasi akan memfosforilasi *p53* pada Ser15, CHK pada Thr68, dan MDM2 pada Ser395. Selanjutnya, CHK2 yang teraktivasi akan memfosforilasi *p53* pada Ser20. Dengan demikian, fosforilasi tersebut akan mengganggu pengikatan *p53* pada MDM2, yang mengakibatkan stabilisasi dan aktivasi *p53* (Soussi, 2010; Miller dkk., 1986).



Sumber: Soussi (2010)

Gambar 5.4 Mekanisme aktivasi gen *p53* melalui *ATM kinase* setelah DNA rusak akibat pajanan radiasi gamma.

Peranan relatif mutasi titik dan pengaturan kembali genom dalam mutagenesis akibat radiasi pengion sejak lama telah merupakan tema yang menarik. Meskipun, radiasi pengion adalah mutagen yang pertama, namun masih sedikit pengetahuan mengenai mekanisme molekuler mutagenesis akibat radiasi pada sel mamalia. Tampaknya mekanisme yang lebih mendasar masih diperlukan untuk mengestimasi risiko dengan lebih rasional. Dua studi telah mencatat analisis molekuler gen *p53* pada kanker paru pekerja tambang uranium. Mutasi missense *p53* sering muncul pada kedua studi tersebut. Mutasi hotspot (16 dari 30 mutasi) pada kodon 249, AGG→ATG (arginin→metionin) teramati pada sampel penambang di Colorado Plateau yang menerima pajanan radon (Taylor dkk., 1994). Tiga mutasi kodon 249(met) terjadi pada kanker paru dari bukan perokok mengimplikasikan adanya karsinogen bukan tembakau. Penambang tersebut juga terkena pajanan berat pada karsinogen lain dalam penambangan maka hipotesis bahwa radon bertanggung jawab pada substitusi basa spesifik yang memerlukan pengujian lebih lanjut. Penelitian mutasi *p53* yang terjadi pada kanker paru dari 9 korban selamat bom atom di Hiroshima yang tidak merokok dibanding dengan 8 yang tidak terkena pajanan menunjukkan tidak adanya

Buku ini tidak diperjualbelikan.

perbedaan prevalensi atau spektrum mutasi. Studi yang lebih besar dan variasi kanker yang berhubungan radiasi akan memungkinkan untuk mendapatkan data yang lebih akurat secara statistik mengenai mutagenesis akibat radiasi pada kanker manusia (Syarifudin, 2006).

Untuk studi non radiasi, gen *p53* juga ternyata mengalami perubahan atau mutasi pada kanker limfoma, yakni sel NK/T. Penelitian oleh Li dkk. (2000) menemukan 30 jenis mutasi substitusi nukleotida tunggal dalam 20 dari 42 (47,6%) sel kanker yang diuji dengan metode PCR diikuti dengan *single strand conformation polymorphism* (SSCP). Diantara 30 mutasi tersebut, 18 di antaranya mutasi missense (terutama transisi G:C menjadi A:T), 9 mutasi diam (*silent*), dan 1 mutasi nonsense. Dua mutasi sisanya melibatkan intron 5 dan ekson 5 terminal. Ekspresi abnormal protein *p53* juga teramati dalam 19 dari 42 kasus yang diuji.

Masih diperlukan penelitian untuk mengidentifikasi gen yang berdekatan pada *p53-binding site* yang diatur oleh *p53* dan kemungkinan juga berperan dalam mengontrol perkembangan sel. Sejauh ini diketahui bahwa *p53 wild type* tidak hanya dapat memengaruhi ekspresi gen melalui aktivasi transkripsinya tetapi juga menon-aktifkan gen pemicu pertumbuhan tak terkendali. Radiasi pengion sebenarnya hanya menyebabkan sejumlah kecil mutasi pada onkogen dan gen penekan tumor jika diberikan satu kali. Namun, jika diberikan berulang-ulang akan menyebabkan mutasi pada gen *p53* baik berupa delesi, insersi maupun substitusi basa. Hal yang lebih menarik adalah bahwa protein *p53* dapat diinduksi dalam berbagai organ mencit yang diiradiasi dengan dosis rendah, sedangkan sel manusia pembawa sifat kanker dan penyakit herediter yang sensitif terhadap radiasi, seperti AT tidak merespons induksi *p53* oleh radiasi. Dengan demikian, peranan *p53* dalam karsinogenesis radiasi menjadi penting untuk diklarifikasi lebih jauh.

Identifikasi karsinogen, seperti radiasi pengion yang bertanggung jawab terhadap induksi penyakit sangat menarik perhatian karena dapat memberikan masukan berharga dalam pencegahan penyakit yang dapat mematikan ini. Terlebih lagi, keberadaan mutasi somatik gen-gen terkait kanker dalam jaringan pra-malignan dapat

menjadi parameter yang berguna untuk pengkajian risiko. Dalam hal ini, peran yang dimiliki oleh penghambat *cyclin-dependent kinase p21* sangat menarik, karena protein ini dapat diaktifkan oleh mekanisme yang bergantung dan tak bergantung pada *p53*, dan dapat diasumsikan sebagai fungsi pro- atau anti-apoptosis, bergantung pada konteks selulernya.

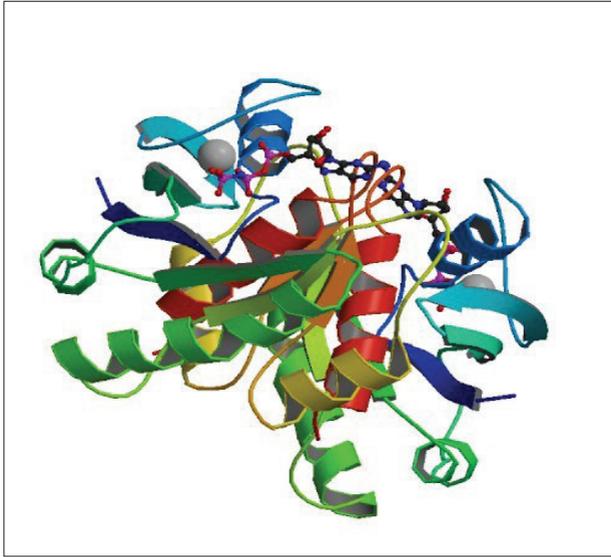
E. Aktivasi Onkogen *Ras*

Perubahan dalam DNA sel somatik merupakan kejadian genetik yang dapat mentransformasi sel yang diatur secara normal ke dalam suatu pertumbuhan yang tak terkontrol. Perubahan tersebut berhubungan sangat erat dengan sekelompok gen yang disebut proto-onkogen. Jika teraktivasi maka gen tersebut disebut onkogen yang menyebabkan pertumbuhan sel tidak normal. Dengan demikian, onkogen seluler dipercaya terlibat dalam perkembangan keganasan pada hewan dan manusia. Onkogen bertindak secara dominan, artinya satu kopi tunggal saja sudah cukup untuk menghasilkan fenotip ganas. Sejauh ini, terdapat sekitar 50 onkogen yang telah diidentifikasi.

Dengan ditemukannya gen-gen kanker maka mekanisme yang mendasari kemampuan transformasi dari radiasi pengion diduga adalah akibat aktivasi onkogen atau hilangnya fungsi gen penekan tumor (Corominas dkk., 1991). Sejumlah studi menemukan adanya aktivasi onkogen dalam tumor akibat radiasi dalam tubuh hewan model. Diketahui bahwa radiasi pengion hanya menyebabkan sedikit mutasi onkogen jika diberikan secara tunggal. Namun, jika diberikan secara berulang-ulang akan menyebabkan mutasi (delesi, insersi dan substitusi basa) pada onkogen.

Salah satu onkogen adalah *ras* (*rat sarcoma*) yang merupakan suatu sub famili protein dari BTP-ase kecil yang terlibat dalam transduksi sinyal seluler, dan juga digunakan untuk mendisain sub famili gen dari gen-gen yang mengkode protein tersebut. Aktivasi sinyal *ras* berhubungan dengan pertumbuhan sel, diferensiasi dan daya tahan hidup sel. Gen *ras* pertama kali diidentifikasi oleh Edward M. Scolnick dan koleganya di National Institutes of Health (NIH) sebagai onkogen pentransformasi, dan bertanggung jawab terhadap ak-

tivitas penyebab kanker dari virus sarkoma Harvey (onkogen *H-ras*) dan Kirsten (*K-ras*). Virus-virus tersebut pertama kali ditemukan pada tikus pada tahun 1960 oleh Jennifer Harvey dan Werner Kirsten (Goodsell, 1999). Struktur tiga dimensi onkogen *ras* disajikan pada Gambar 5.5 (Krengel dkk., 1990).

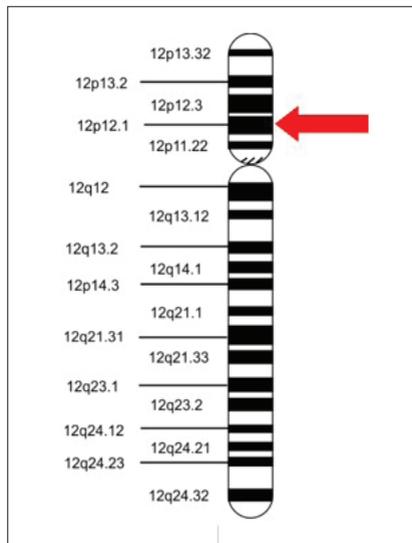


Sumber: Krengel dkk., (1990)

Gambar 5.5 Struktur tiga dimensi onkogen *ras* atau *p21* yang terdiri dari 6 untaian β -pleated dan 5 heliks- α serta 9 *loop-interconnecting*.

Gen *ras* ditemukan mengalami mutasi sekitar 20–30% dari seluruh jenis tumor pada manusia, sehingga merupakan onkogen yang paling banyak teraktivasi. Gen *ras* mengkode protein dengan berat molekul 21.000 (terdiri dari 188 asam amino) sehingga dikenal juga sebagai *p21*. Ada hubungan yang erat antara jenis jaringan tumor eksperimental dan jenis gen *ras* yang teraktivasi. Semua tumor dari epitel (kulit, payudara, dan hati) memiliki *H-ras* yang teraktivasi, sedangkan tumor mesenchimal (limfoma, fibrosarkoma, dan mesenchimal renal) memiliki *K-ras* dan *N-ras* yang teraktivasi (Downward, 2003).

K-ras berlokasi di lengan pendek (p) dari kromosom pada posisi 12.1, tepatnya dari pasangan basa 25.204.789 hingga pasang basa 25,250,931 pada kromosom 12 (Pérez-Mancera & Tuveson, 2006) (Gambar 5.6). Para peneliti mencatat aktivasi *K-ras* dalam limfoma mencit yang diberi pajanan sinar gamma dan menemukan mutasi titik (perubahan basa tunggal) pada exon pertama, yang menyebabkan penggantian glisin menjadi asam aspartat. Sawey dkk. (1987) mendeteksi aktivasi *K-ras* dan amplifikasi *c-myc* disertai progresi tumor kulit akibat radiasi, sedangkan peneliti lainnya mengidentifikasi transformasi *N-ras* dalam limfoma akibat radiasi dan juga menemukan adanya onkogen dominan non-*ras*. Peneliti lain juga tidak menemukan gen family-*ras* dalam tumor kulit akibat pajanan radiasi dan mereka menduga bahwa radiasi mengaktivasi gen-gen dominan novel yang menyebabkan pembentukan tumor (Chen dkk., 1993).



Sumber: Pérez-Mancera & Tuveson (2006)

Gambar 5.6 *K-ras* berlokasi di lengan pendek (p) dari kromosom pada posisi 12.1 (tanda panah).

Aktivasi onkogen *ras* diketahui terjadi melalui mutasi titik pada kodon tertentu dan paling sering adalah kodon 12, 13, dan 61. Kodon tersebut diduga mengkode asam amino yang penting untuk aktivitas gen *p21*. Gen *ras* yang diaktivasi oleh mutasi titik *in vivo* yang paling sering terdeteksi adalah kodon 12 atau 61 (Barbacid, 1987). Sedangkan dalam model sistem kultur sel *in vitro*, tidak ditemukan adanya aktivasi onkogen spesifik akibat radiasi. Dalam sel C3H/10T1/2 yang diberi pajanan radiasi tidak ditemukan aktivasi onkogen dari famili *ras* atau lainnya, seperti *neu*, *trk*, *raf*, dan lainnya. Hal ini mungkin karena metode Southern yang digunakan tidak sensitif untuk mendeteksi mutasi titik dalam aktivasi *ras* (Crompton dkk., 1994).

Aktivasi *ras* ternyata berbeda dalam tumor dari spesies yang berbeda (mencit, kelinci, manusia), jenis tumor (limfoma, keratocanthoma), agen penyebabnya (radiasi, kimia, atau spontan), dan agresivitas tumor (ganas dan jinak). Anggota yang berbeda dari keluarga gen *ras* secara reproduktif teraktivasi dalam berbagai macam tumor. Analisis molekuler menunjukkan bahwa aktivasi onkogen mengganggu proliferasi dan diferensiasi sel, tetapi ternyata perubahan genetik lain masih diperlukan untuk perkembangan tumor. Seperti disebutkan di atas bahwa tiga kodon yang seringkali termutasi adalah kodon 12, 13, dan 61. Namun, terdapat kodon lain yang juga dapat termutasi, yakni kodon 146. Tidak seperti radiasi gamma yang cenderung menginduksi satu mutasi titik utama, radiasi neutron menginduksi berbagai macam mutasi titik pada gen *ras* (Tabel 5.3). Sebanyak 24% (9 dari 37) sel limfoma akibat iradiasi gamma mengandung gen *ras* teraktivasi. Delapan puluh sembilan persen (8 dari 9) tumor mengandung K-*ras* teraktivasi dan 87,5% (7 dari 8) darinya mengandung mutasi titik GGT menjadi GAT pada kodon 12 dari K-*ras* (Diamond dkk., 1988).

Tabel 5.3 Perbedaan jenis mutasi titik pada gen *ras* pasca iradiasi gamma dan neutron.

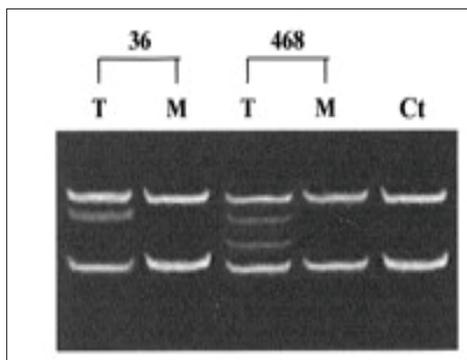
Jenis mutasi	Sinar gamma	Neutron
K12, GGT -> GAT	7 (19%)	-
K12, GGT -> TGT	-	1 (4%)
K12, GGT -> GTT	-	1 (4%)
K146, GCA -> ACA	-	1 (4%)
N61, CAA -> AAA	-	1 (4%)
N12, GGT -> GAT	1 (3%)	-
Sel tumor total diuji	37	24
Tumor total dengan gen <i>ras</i> teraktivasi	9 (24%)	4 (17%)

Sumber: Diamond dkk. (1988)

Dibandingkan sinar gamma, neutron lebih sedikit mengaktivasi *ras* (17% banding 24%). Spektrum mutasi *ras* yang diinduksi oleh kedua jenis radiasi juga berbeda. Tidak seperti sinar gamma, neutron menyebabkan lebih sedikit mutasi utama dan tidak menginduksi tumor dengan mutasi substitusi GGT menjadi GAT dari *K-ras* kodon 12. Mutasi pada kodon ini paling umum terdeteksi dalam tumor yang diinduksi sinar gamma. Beberapa hipotesis diajukan untuk menerangkan perbedaan spektrum mutasi *ras* akibat berbagai macam radiasi. Seleksi biologi sendiri tidak mampu menjelaskan mengapa lebih banyak mutasi ditemukan akibat sinar gamma dibandingkan mutasi lainnya, beberapa di antaranya juga diinduksi oleh neutron, adalah aktif secara biologi. Konformasi DNA dan interaksi DNA-protein dapat membuat basa kedua dari kodon 12 rentan (*susceptible*) terhadap efek radiasi gamma. Radiasi gamma juga merusak DNA secara tidak langsung melalui produksi radikal (Breimer, 1988) dan konformasi DNA. Interaksi DNA-protein memengaruhi kerusakan akibat radikal bebas. Ketidakefisienan relatif dalam memperbaiki kerusakan akibat radiasi pada basa utama akan menentukan tingginya frekuensi mutasi pada sisi tersebut. Kerusakan DNA akibat sinar gamma sering kali dapat diperbaiki dalam sel mamalia. Belum diketahui apakah enzim perbaikan dipengaruhi oleh deret DNA di dekat bagian gen yang rusak. Kerusakan akibat radiasi neutron mungkin lebih sulit untuk diperbaiki karena neutron diduga menyebabkan sekelompok kelainan molekul DNA yang rapat (Ward, 1985).

Buku ini tidak diperjualbelikan.

Mutasi gen *ras* ini dapat dideteksi dengan berbagai metode, antara lain teknik *single strand conformation polymorphism* (SSCP) yang mampu mendeteksi perubahan satu basa. Contoh hasil deteksi mutasi disajikan dalam Gambar 5.7. Peneliti lain juga menemukan mutasi *ras* yang spesifik untuk jenis kanker tertentu. Sebagai contoh, *H-ras* sering kali mengalami mutasi pada kanker tiroid, sedangkan *N-ras* lebih banyak dijumpai pada karsinoma hepatoseluler, dan *K-ras* dominan di karsinoma pankreas, kolorektal, dan non-*small-cell lung carcinomas* (Bazan dkk., 2002).



Ket.: T menyatakan sel tumor dan M adalah sel normal. Pita ekstra yang terlihat pada kolom 1 dan 3 masing-masing menyatakan mutasi pada kodon 12 (GGTàTGT) dan kodon 13 (GGCàGAC) setelah di-*sequencing*. Ct : control negatif (DNA *wild type*).

Sumber: Bazan dkk., (2002)

Gambar 5.7 Hasil analisis SSCP exon 1 gen *K-ras* yang diamplifikasi dari DNA genomic CRC dan mukosa.

K-ras yang juga berfungsi pada sinyal pembelahan sel, memediasi pensinyalan oleh protein G yang berikatan dengan reseptor sel. Pengikatan ligand pada reseptor memicu pengikatan GTP ke protein RAS membentuk kompleks GTP-RAS. Kompleks GTP-RAS akan mentransmisikan sinyal di dalam sel. Ikatan GTP-RAS ini akan

segera dinonaktifkan menjadi bentuk GDP-RAS. Melalui adanya mutasi pada gen RAS akan menurunkan aktivitas GTPase, akibatnya ikatan GTP-RAS akan dinonaktifkan secara perlahan-lahan sehingga akan menimbulkan respons selular yang berlebihan terhadap sinyal dari reseptor dan akibatnya muncul kanker. Adanya mutasi gen *K-ras* juga merupakan faktor penentu keberhasilan terapi target pada banyak pasien kanker, seperti usus besar stadium lanjut. Pasien tanpa mutasi gen *K-ras* mempunyai respons yang lebih baik terhadap pengobatan dengan senyawa cetuximab.



BAB VI

SENYAWA

RADIOSENSITIZER

DALAM RADIOTERAPI

A. Pendahuluan

Tema penelitian *radiosensitizer*, yakni senyawa kimia atau agen farmakologik yang dapat mempertinggi efek radiasi pada suatu jenis sel kanker sangat menarik perhatian banyak peneliti. Senyawa ini dapat berupa senyawa asli atau dilabel dengan suatu isotop dan efektivitas pemberiannya dapat diketahui dengan mengamati berbagai komponen sel dan siklusnya atau suatu gen dan ekspresinya yang menyandi protein. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa ternyata hipersensitivitas ini berhubungan dengan faktor genetik. Senyawa yang dapat dipakai untuk memodifikasi respons radiasi, di antaranya adalah pirimidin, klorokuin (CQ), dan *misonidazole*. Dalam bab ini dibahas senyawa *radiosensitizer* dan mekanismenya yang berbeda dalam sel kanker untuk mempertinggi sensitivitasnya terhadap radiasi sehingga berpotensi untuk memperbaiki pengobatan sel kanker, terutama sel yang radioresisten dan sel tumor hipoksik (Schaffer dkk., 2003).

Satu senyawa melakukan aksinya dengan mempertinggi konsentrasi oksigen atau memperpanjang fase siklus sel yang sensitif, senyawa lain dengan memacu apoptosis atau nekrosis atau mengem-

balikan fungsi suatu gen dengan transfeksi. Uji prediktif radiosensitivitas sel kanker sebelum radioterapi diperlukan untuk perbaikan hasil pengobatan. Protokol dosis radiasi sangat bergantung pada toleransi jaringan sehat dan probabilitas pengendalian sel kanker. Oleh karena itu, pemberian *radiosensitizer* bertujuan untuk mempertinggi respons sel kanker terhadap radiasi dan juga mengetahui dosis radiasi yang optimum baik untuk sel kanker maupun sel normal.

Meskipun telah sembilan dekade lamanya sejak pengenalan radioterapi yang saat ini ditetapkan sebagai cara pengobatan kanker yang handal, berbagai upaya dalam memperbaiki penanganan kanker menemui beberapa kendala yang mendasar dan memerlukan pendekatan dari berbagai segi termasuk segi radiobiologi. Tinjauan dari segi ini sangat diperlukan untuk mengetahui dengan lebih baik karakteristik suatu sel kanker. Percobaan klinis merupakan cara yang penting untuk mengevaluasi efektivitas prosedur terapi dan strategi pencegahan perkembangan biakan sel kanker. Bukti-bukti klinis dan non klinis menyatakan bahwa beberapa sel kanker manusia dapat mengandung sejumlah populasi klonogen yang membelah secara cepat yang memiliki dampak pada pengendalian lokal dari radioterapi konvensional (Wen dkk., 2015).

Strategi untuk memperbaiki pengendalian ini, meliputi penggunaan *radiosensitizer*, misalnya suatu senyawa kimia yang spesifik untuk sel pada fase S (sintesis ([DNA]), seperti pirimidin terhalogenasi (5-bromodeoksiuridin). Obat atau senyawa ini akan diambil/diserap dan dimetabolisme hanya oleh sel yang aktif mensintesis DNA sehingga mempercepat proliferasi kanker dan pada akhirnya mempertinggi radiosensitivitas sel. Penelitian di laboratorium yang saat ini sedang dilakukan tidak saja mengetahui efektivitas berbagai macam senyawa untuk membuat sel kanker lebih sensitif terhadap radiasi, tetapi juga membahas mekanisme yang mendasari radiosensitivitas tersebut. Ketertarikan yang meluas dari para peneliti untuk mengukur radiosensitivitas intrinsik kanker pada manusia dilandaskan pada kenyataan bahwa kanker dengan tipe histologi yang berbeda akan memiliki variasi radiosensitivitas klinis yang berbeda pula, di mana hal ini didukung oleh hasil-hasil penelitian secara in

in vitro berdasarkan pada respons sel terhadap radiasi dosis rendah 1,5 hingga 2 Gy (Williams dkk., 2008; Bronchud, 2007).

Proliferasi sel kanker yang dapat bertahan hidup (*survive*) selama tindakan radioterapi dapat menyebabkan kegagalan pengobatan. Pasien dengan sel kanker yang berkembang baik dengan cepat dapat diobati dengan pemberian dosis radiasi yang lebih tinggi atau penyinaran dalam waktu yang lama, tetapi hal ini tentunya mengandung risiko yang tinggi bagi pasien. Pembelahan sel berperan sangat penting dalam kesembuhan dan pengukuran parameter kinetik sel ini dapat diprediksi melalui studi in vitro. Beberapa tahun terakhir ini para peneliti mencoba mengukur besaran yang disebut *Potential Doubling Time* (T_{pot}) untuk memprediksi kualitas keluaran radioterapi (Alsner dkk., 2001). Kemajuan yang nyata telah diperoleh selama dua dekade terakhir dalam mempelajari semua aspek biologi yang mendasar dari radioterapi. Diketahui terdapat paling tidak empat parameter biologi yang memengaruhi keberhasilan pengendalian lokal kanker, yakni radiosensitivitas intrinsik (fenomena penyembuhan selama iradiasi fraksinasi), jumlah sel induk (*stem cell*) kanker, kapasitas proliferaatif, dan tekanan oksigen. Hanya saja permasalahan muncul jika ukuran kanker yang terlalu kecil untuk diukur radiosensitivitas intrinsiknya dan genetika sel yang diukur pada suatu sampel tunggal sehingga kurang/tidak dapat digunakan untuk mengukur heterogenitas sel kanker (Thariat dkk., 2013; Jelveh & Chithrani, 2011; Pajonk dkk., 2010).

Dalam bab ini akan dibahas radiosensitivitas sel kanker berdasarkan pengkajian berbagai hasil penelitian dengan memfokuskan pada beberapa jenis senyawa kimia yang dapat digunakan untuk mempertinggi radiosensitivitas sel sehingga keluaran radioterapi menjadi lebih baik, namun perlu ditinjau lebih dahulu secara cukup mendalam mengenai pembentukan dan karakter sel kanker dan pengobatannya dengan radioterapi.

B. Sel Kanker dan Karakteristiknya

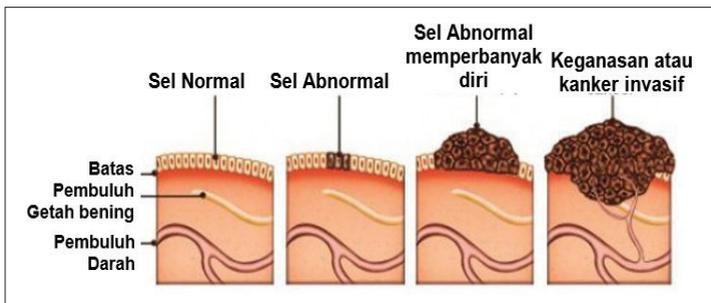
Sel kanker adalah sel yang tumbuh tidak terkendali dan tidak terkontrol oleh sinyal pengendalian siklus sel. Berlainan dengan sel

normal yang pembelahannya menuju ke spesialisasi (menjadi sel yang berfungsi spesifik), sel kanker gagal mengadakan diferensiasi serta memiliki bentuk yang abnormal. Sementara itu, sel normal mengalami siklus sel, sebanyak 20 hingga 50 kali dan kemudian mati, tidak demikian halnya dengan sel kanker yang tidak dapat mati. Sel ini akan mati jika kekurangan makanan atau oleh limbah toksiknya sendiri. Sel kanker juga memiliki inti yang abnormal dengan jumlah kromosom abnormal serta mengalami mutasi, duplikasi, delesi, amplifikasi gen, dan kopi ekstra gen. Sel normal bermuara pada sub-strata tertentu dan mengadakan kontak dengan lingkungannya serta mampu berhenti membelah. Sel normal juga membentuk lapisan tunggal, sedangkan sel kanker tumbuh pada lapisannya (ganda). Di lain pihak, sel kanker memerlukan faktor pertumbuhan epidermal yang lebih sedikit, mampu menginfasi dan menghancurkan jaringan disekelilingnya dan tidak terorganisir (Weinberg & Hanahan, 2000).

Sel kanker melakukan angiogenesis, yakni pembentukan pembuluh darah baru, persediaan nutrien, dan oksigen. Sel ini juga melepaskan faktor pertumbuhan yang menyebabkan pembuluh darah didekatnya mengalami percabangan ke dalam jaringan kanker. Pencegahan proses ini dapat dijadikan sebagai salah satu strategi untuk pengobatan kanker. Kanker dapat menjalani metastasis, yakni terbentuknya sel tumor baru di tempat lain. Sel kanker melewati membran dasar dengan caranya sendiri ke dalam darah atau sistem limfe. Sel kanker melakukan hal ini dengan suatu reseptor dan membuat enzim proteinase yang mendegradasi membran sehingga menginfasi jaringan. Prognosis menjadi lebih buruk jika sel kanker telah menginfasi jaringan dan melibatkan nodul limfe. Penyebab kanker dapat berupa kelainan pada enzim perbaikan DNA, protein yang terlibat dalam remodeling kromatin, telomerase yang mempertahankan aktifitas telomer, serta aktifnya proto-onkogen dan hilangnya fungsi gen penekan tumor seperti *p53* dan *Rb* (Weinberg & Hanahan, 2000).

Hasil-hasil penelitian menunjukkan bahwa karsinogenesis atau pembentukan sel kanker, yang merupakan penyakit ganas,

terdiri dari langkah inisiasi, yakni sel tunggal mengalami mutasi dan membelah secara berulang, langkah kedua adalah promosi, yakni munculnya tumor yang membelah dan terakumulasi. Langkah terakhir adalah progresi di mana satu sel mengalami mutasi yang menyebabkan tingkat lebih lanjut pada sel lain dan akhirnya satu sel dapat menembus jaringan di sekitarnya (Gambar 6.1). Pembentukan kanker dapat berlangsung bertahun-tahun dan akan lebih parah pada kelompok umur yang lebih dewasa. Sejalan dengan umur, kita dapat meneliti peluang yang lebih besar untuk munculnya kanker. Radiasi dapat menyebabkan kanker, baik radiasi alam maupun buatan. Sinar ultraviolet matahari dapat memperbesar laju pembentukan kanker kulit yang diperkirakan 6 kali lebih tinggi dibanding dengan kanker paru. Keberhasilan pengobatan tergantung pada ukuran kanker dan tingkat metastasis, disamping kondisi tumor primer, serta seberapa jauh keterlibatan nodul limfe (Weinberg & Hanahan, 2000; Steeg, 2006; Sachs dkk., 2005).



Sumber: Ostrander (2023)

Gambar 6.1 Proses pembentukan sel kanker, dimulai dari sel normal hingga sel keganasan

Penyakit ini adalah masalah kesehatan yang paling menakutkan di dunia modern. Ilmu dan kedokteran sedang dilakukan untuk mencegah sel penyebab kanker membelah dan berkembang biak. Sistem imun atau kekebalan tubuh sangat berperan dalam memerangi sel kanker, jadi kekebalan yang kuat akan menyelamatkan kita dari kanker.

C. Radioterapi dan Parameternya

Hingga saat ini kanker merupakan salah satu penyebab kematian manusia dan termasuk 10 besar di dunia. Salah satu cara pengobatan kanker adalah penyinaran dengan radiasi atau disebut radioterapi. Jika sel disubjekkan pada iradiasi maka progresinya melalui siklus sel dapat dihentikan. Tujuan radioterapi adalah untuk menghilangkan sel kanker atau paling tidak mencegah pembelahan sel kanker lebih lanjut. Dalam radioterapi, dosis radiasi yang diberikan kepada organ target haruslah tepat dengan mengusahakan dosis ke bagian tubuh lainnya serendah mungkin.

Ada dilema di mana dosis yang berlebihan akan membahayakan jiwa pasien, sedangkan dosis yang terlalu rendah akan memengaruhi efektivitas penyembuhan penyakit. Radioterapi merupakan salah satu cara/metoda pengobatan penyakit kanker di samping dengan cara pembedahan dan kemoterapi. Di Amerika Serikat, radioterapi hampir seluruhnya (60%) digunakan untuk pengobatan kanker padat. Pengobatan ini biasa dilakukan secara kombinasi atau berdiri sendiri. Untuk kombinasi, pemberian radiasi bisa dilaksanakan setelah pembedahan, sebelum pembedahan ataupun bersamaan saat dilakukan pembedahan (*intraoperatif*). Demikian pula kombinasi dengan kemoterapi dapat dilaksanakan sebelum, bersamaan, atau setelah kemoterapi. Semua tindakan ini bertujuan untuk memperoleh hasil yang optimal berupa kematian jaringan kanker sebanyak mungkin dan kerusakan seminimal mungkin pada jaringan sehat. Sebagai tolok ukur keberhasilan tujuan ini digunakan parameter rasio terapeutik, yakni perbandingan antara tingkat kemungkinan eradikasi sel tumor dan kemungkinan terjadinya kerusakan jaringan sehat pada lapangan radiasi pada dosis yang sama (Syarifudin, 2005). Salah satu kendala yang dihadapi adalah adanya sel yang resisten terhadap radiasi sehingga diperlukan suatu senyawa atau terapi gen yang tidak aktif.

Sejumlah parameter dapat dijadikan sebagai faktor prognosis untuk keberhasilan radioterapi kanker. Faktor tersebut meliputi ukuran kanker dan metastasis nodul limfe, fase penyakit dan sub tipe histologi (Leminen dkk., 1990; Gospodarowicz & O'Sullivan, 2003).

Keduanya merupakan faktor yang berperan secara signifikan. Reseptor progesteron juga dapat dijadikan sebagai acuan prognosis, seperti laporan oleh Suzuki dkk. (2000) yang menunjukkan hasil studi imunohistokimia pada status reseptor progesterone yang berhubungan erat dengan prognosis dari adenokarsinoma serviks setelah diobati dengan radioterapi. Di samping itu, mutasi dan ekspresi gen-gen yang berhubungan dengan kanker menunjukkan korelasi dengan sifat klinis suatu keganasan pada manusia termasuk respons terhadap radiasi. Tsuda dkk. (1995) menunjukkan bahwa over-ekspresi produk gen *p53* berhubungan dengan prognosis radioterapi yang jelek.

D. Senyawa *Radiosensitizer*

Radiosensitizer adalah senyawa kimia yang dapat meningkatkan efek radiasi jika diberikan bersamaan dengan perlakuan radiasi. Banyak senyawa yang ditemukan belakangan ini yang biasa dipakai untuk memodifikasi respons radiasi pada sel, namun beberapa di antaranya sudah tidak dipakai lagi dalam radioterapi, sebab tidak menunjukkan perbedaan yang berarti antara sel normal dan sel kanker (Hall & Giaccia, 2012). Tujuan utama penggunaan zat *radiosensitizer* adalah untuk menggeser kurva kontrol kanker pada dosis yang lebih rendah dengan membuat sel kanker lebih sensitif terhadap radiasi tanpa suatu efek apapun pada sel normal.

Jika semua kriteria penting diterapkan, ternyata hanya ada dua golongan zat *radiosensitizer* yang umum dipakai dalam radioterapi, yaitu (Mitchell dkk., 1989).

- 1) Pirimidin terhalogenasi yang membuat sel lebih sensitif dan bergantung pada derajat penggabungan analognya dengan DNA. Pada kasus ini, efek diferensiasi didasarkan pada harapan bahwa sel kanker melakukan siklus lebih cepat dan oleh karenanya penggabungan obat pun lebih cepat daripada jaringan normal disekitarnya dan akhirnya lebih sensitif.
- 2) *Sensitizer* sel hipoksia yang meningkatkan radiosensitivitas sel yang kekurangan oksigen molekuler tanpa menimbulkan efek pada sel dengan kandungan oksigen normal. Pada kasus ini efek diferensiasi terletak pada penalaran bahwa sel hipoksia

Buku ini tidak diperjualbelikan.

(kurang oksigen) hanya ditemukan pada sel kanker dan tidak pada sel normal.

Radiosensitivitas sel merupakan faktor utama keberhasilan pengobatan kanker. Sebelum radioterapi, pengetahuan mengenai radiosensitivitas jaringan atau sel dapat membantu dalam menentukan identitas sel pasien yang memiliki risiko tinggi akan terjadinya komplikasi atau jaringan yang resisten terhadap radiasi sehingga memiliki toleransi terhadap dosis radiasi yang lebih tinggi tanpa komplikasi (Ramsay dkk., 1992). Penentuan secara *in-vitro* radiosensitivitas seluler intrinsik (mendasar) kultur primer dan generasi sel kanker berikutnya dapat digunakan untuk memprediksi respons kanker terhadap radioterapi yang saat ini diteliti oleh beberapa laboratorium di dunia. Secara historis, telah lama diketahui bahwa kanker dengan jenis histologi yang berbeda memiliki radiosensitivitas yang berbeda pula. Untuk suatu jenis histologi yang sama, ditemui heterogenitas diantara kultur sel, dengan demikian penyebaran radiosensitivitas dalam suatu sel kanker utama telah menjadi tantangan bagi para peneliti untuk mempelajarinya secara *in vitro*. Bahkan model matematika (simulasi komputer) pun dipergunakan untuk membantunya serta ada keterkaitannya dengan keluaran (*outcome*) pasien (Ramsay dkk., 1992). Para peneliti menemukan perbedaan radiosensitivitas individual yang nyata terhadap dosis radiasi 1,5 hingga 2 Gy.

Mutasi dan ekspresi suatu gen juga berperan penting dalam menentukan sifat radiosensitivitas sel kanker. Mutasi gen penekan kanker seperti *p53* yang ditemukan pada hampir semua (lebih dari 50%) jenis kanker manusia (Lowe dkk., 1993) ternyata memengaruhi radiosensitivitas. Gen *p53* yang diduga berfungsi sebagai faktor *checkpoint* setelah iradiasi akan merubah respons proliferasi seluler terhadap radiasi. Gen *p53 wild type* dalam sel kanker juga menentukan sensitivitasnya terhadap apoptosis (program sel bunuh diri) yang diinduksi oleh radiasi. Pengkajian menunjukkan bahwa mutasi *p53* ternyata menurunkan radiosensitivitas sel-sel tersebut karena menurunnya *arrest* pada G1 dari siklus sel. Sel-sel dengan fungsi *p53* yang hilang akibat mutasi tidak memiliki kemampuan untuk mendeteksi kerusakan DNA dan memulai apoptosis akibat gagalannya

arrest. Meskipun demikian di lain pihak sejumlah peneliti menyatakan bahwa mutasi *p53* spontan justru memperbesar radiosensitivitas (Sorger dkk., 1996). Perbedaan ini disebabkan karena adanya mekanisme lain yang memengaruhi sensitivitas terhadap kerusakan DNA melalui jalur apoptosis yang melibatkan gen-gen lain, seperti *bcl-2* dan *mdm2* (Maebayashi dkk., 1999). Sel yang mengandung gen *checkpoint* yang tidak aktif pun jauh lebih sensitif terhadap radiasi gamma atau ultra violet karena memasuki proses mitosis dengan kromosom yang terluka. Ekspresi p73, anggota keluarga *p53* dan bersifat tahan terhadap onkoprotein virus papiloma, ternyata mempertinggi radiosensitivitas sel kanker serviks melalui pengamatan apoptosis, bahkan setelah transfeksi pada sel yang radioresisten. Gen lain seperti *BRCA1* dan protein p38 MAP juga berperan dalam radiosensitivitas sel kanker payudara.

Berikut diulas beberapa senyawa yang dipergunakan oleh para peneliti dan praktisi radioterapi untuk mempertinggi sensitivitas sel kanker terhadap radiasi.

1. Nikotinamida

Nikotinamida atau niasinamida (*pyridine-3-carboxamide*, asam nikotinat) adalah vitamin B3 yang memiliki fungsi untuk meningkatkan kekebalan tubuh manusia, mampu menyerang virus jahat di tubuh, serta baik untuk kesehatan kulit, dan pencernaan. Cara kerja dari nikotinamida adalah meningkatkan daya kerja atau kemampuan dari neutrofil di dalam sel darah putih agar lebih mampu memangsa bakteri jahat yang mengganggu kesehatan. Senyawa ini terlibat langsung dalam semua jalur metabolik vital, termasuk sintesis *adenosine triphosphate* (ATP), suatu bentuk simpanan energi dalam tubuh (Surjana dkk., 2010).

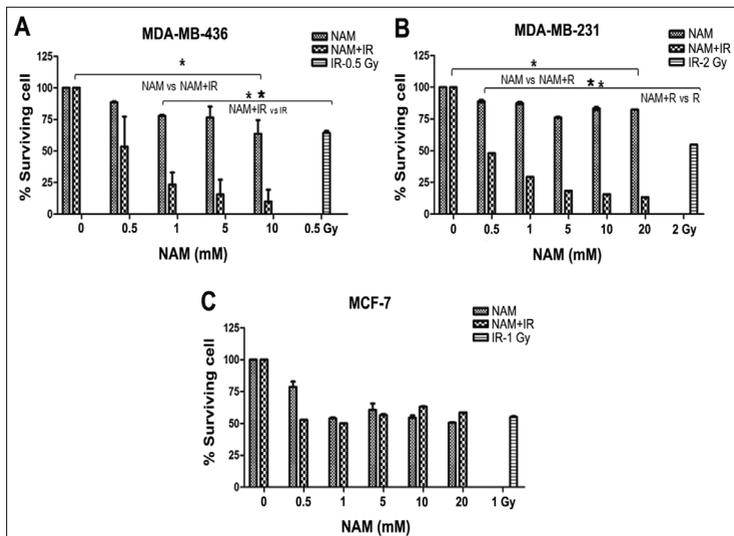
Telah diketahui dengan baik bahwa hipoksia sel kanker dapat memengaruhi keberhasilan radioterapi dan kemoterapi dan banyak bukti menunjukkan bahwa pengaturan hipoksia sel kanker dapat memperbaiki keluaran pengobatan radioterapi (Van Laarhoven dkk., 2005). Lebih dari 40 tahun, berbagai strategi klinis dipergunakan untuk memperbaiki teknik oksigenasi kanker dan oleh karenanya

memperbaiki radiosensitivitas kanker. Pendekatan yang baru-baru ini dilakukan adalah mengkombinasi pemberian gas karbogen (95% oksigen dan 5% CO₂) bersama-sama dengan pemberian nikotinamida (NAM), yang merupakan suatu turunan vitamin B kepada pasien. Karbogen dipilih karena kemampuannya membawa oksigen sehingga kandungan oksigen dalam sel akan bertambah tinggi, sementara pada waktu yang sama mampu meminimalisir/memperkecil efek faso-konstriksi (oksigen tidak murni 100% tetapi ditambah 5% CO₂). Nikotinamida terbukti meningkatkan sensitivitas sel terhadap radiasi karena mampu menurunkan *intermittent vessel closures* (Riesterer dkk., 2006).

Para peneliti menggunakan hewan model untuk memperoleh informasi bahwa nikotinamida hampir selalu berhubungan dengan naiknya tekanan oksigen sel kanker, radiosensitivitas, penurunan tekanan darah sistemik, dan tekanan cairan interstisial. Di lain pihak, respons sel kanker terhadap karbogen cukup bervariasi. Meskipun oksigenasi dan radiosensitivitas bertambah, namun beberapa studi lainnya justru menunjukkan penurunan tingkat oksigen sel kanker, penyempitan pembuluh darah dan perubahan laju aliran darah. Dengan menggunakan kombinasi nikotinamid dan karbogen, oksigenasi dan respons radiasi bertambah secara nyata, baik pada pemberian dosis radiasi tunggal maupun fraksinasi/terbagi. Hasil penelitian baru-baru ini menunjukkan bahwa kombinasi karbogen dan nikotinamida dapat merubah sediaan oksigen intravaskular, perfusi dan perkembangan hipoksia. Hal ini karena karbogen dapat melakukan dilatasi atau pembesaran pembuluh darah (Fenton dkk., 2000).

Penelitian Gomez dkk. (2015) dari Autonomous Metropolitan University at Iztapalapa, Mexico menemukan bahwa NAM mampu menurunkan aktivitas PARP (*Poly(ADP-ribose) polymerase-1* (PARP-1), suatu enzim perbaikan DNA, secara *in vitro*, dan pada sel yang diberi atau tidak diberi agensia perusak DNA, juga menurunkan viabilitas *cell lines* kanker payudara dan bersinergi dengan cisplatin dalam sel MDA-MB-436 dan MCF-7. *Down-regulasi* PARP1 dengan siRNA mengarah ke penghambatan pertumbuhan yang baik, yang le-

bih jauh dipertinggi oleh cisplatin. Nicotinamide juga menginduksi radiosensitisasi dalam sel MDA-MB-436 dan MDA-MB-231 (Gambar 6.2). Dari temuan ini diketahui bahwa NAM dapat digunakan untuk kemo- atau *radiosensitizer* pada status BRCA1 apa saja dari kanker payudara.



Ket.: (A) sel MDA-MB-436, (B) MDA-MB-231 dan (C) MCF-7 yang diberi pajanan ke berbagai konsentrasi NAM selama 72 jam dan iradiasi. Dosis iradiasi bervariasi bergantung pada cell line. Rata-rata dan SD diperlihatkan dari paling tidak 3 eksperimen. *Berbeda nyata dibandingkan NAM vs. NAM+IR ($P < 0.001$); **Berbeda nyata dibandingkan IR vs NAM+IR ($P < 0.001$).

Sumber: Gomez dkk. (2015)

Gambar 6.2 Radiosensitisasi oleh Nikotinamide

Akan tetapi, hasil penelitian lain menunjukkan bahwa nikotinamide justru bersifat protektif melawan kematian astrosit akibat PARP-1 dan bahwa *uptake* yang dimediasi transporter, yaitu pH-sensitif ekstraseluler dan umum untuk N-metilnikotinamide adalah kritikal untuk perlindungan kematian sel yang dipicu PARP-1.

2. Pirimidin Terhalogenasi

Pirimidin terhalogenasi dapat memperlemah untai DNA dan akibatnya sel lebih rentan terhadap kerusakan oleh sinar gamma atau ultra violet. Namun, senyawa ini efektif hanya untuk beberapa generasi sel sehingga keandalannya bergantung pada seberapa besar penggabungannya dengan DNA. Semakin besar prosentase basa timidin yang diganti maka radiosensitivitasnya juga semakin besar. Efektivitas pirimidin ini pertama kali diketahui pada bakteri dan juga memiliki efek yang sama pada sel mamalia, baik secara in vitro maupun in vivo. Bromodeoksiuridin jauh lebih efisien dalam mempertinggi sensitivitas daripada iododeoksiuridin sehingga berbeda dalam aplikasi klinisnya. Namun, senyawa bromo ini memiliki efek samping, seperti gatal yang disebabkan oleh toksisitas interaksi antara sinar dan obat, tidak demikian halnya dengan iod. Rasionalisasinya adalah sel kanker mungkin melakukan siklus lebih cepat daripada sel normal di sekitarnya sehingga lebih banyak obat diganti dalam DNA sel kanker, menghasilkan radiosensitisasi selektif (Hall & Giaccia, 2012).

3. Misonidazole

Misonidazole merupakan bahan yang dapat mempertinggi sensitivitas sel dalam kultur. Sel hipoksik ditambah misonidazole memiliki radiosensitivitas mendekati sel yang diaerasi. Karena efektivitasnya yang besar hanya dengan konsentrasi yang lebih rendah, senyawa ini menunjukkan efek yang dramatik untuk sel kanker pada hewan percobaan. Jika radiasi sinar-X saja diberikan tanpa adanya misonidazole maka dosis yang diperlukan untuk mengontrol separoh tumor adalah 43,8 Gy, tetapi dosis ini menurun tajam hingga 24,1 Gy jika radiasi diberikan 30 menit setelah pemberian misonidazole (1 mg/kg berat badan). Namun, hasil ini hanya untuk dosis tunggal yang berlainan dengan regimen multifraksi yang umum dilakukan dalam radioterapi konvensional. Sel yang kekurangan oksigen mudah dimatikan dalam periode beberapa jam pada konsentrasi 5 mM (mikromolar) misonidazole karena sifat toksisitasnya yang tergantung pada suhu. Inkubasi yang lama sebelum radioterapi juga membuat super-

sensitisasi sel karena menurunnya tingkat radioprotektor alamiah seperti glutathion (Hall & Giaccia, 2012). Namun, dari 20 studi prospektif yang dilakukan di AS tidak menunjukkan keunggulan yang signifikan meskipun ada hasil positif untuk kanker kepala dan leher di Denmark dan untuk pasien laki-laki dengan tingkat hemoglobin tinggi dengan kanker faring. Oleh karena itu, para peneliti menggantikannya dengan senyawa lain, seperti etanidazole yang memiliki waktu paroh lebih pendek.

Data penelitian oleh Viani dkk. (2009) menunjukkan bahwa misonidazole mampu mempertinggi efektivitas *whole brain radiotherapy* (WBRT) dan secara nyata memperpanjang daya tahan hidup pasien, kontrol lokal dan respons tumor dibandingkan tanpa senyawa misonidazole untuk kasus metastasis otak.

4. Paclitaxel dan Docetaxel

Banyak peneliti mencatat bahwa senyawa, seperti paclitaxel sebagai senyawa kemoterapi memiliki efek radiosensitivitas pada kanker secara *in vivo* melalui dua mekanisme utama, yakni akumulasi sel pada fase G2/M yang diketahui sebagai fase yang radiosensitif dan reoksigenasi kanker. Reoksigenase sel hipoksia dilaksanakan oleh kehilangan massive sel kanker akibat apoptosis (Suzuki dkk., 2003). Sedangkan Mason dkk. (1997) mencatat bahwa pemberian docetaxel dapat menyebabkan sedikit apoptosis pada tumor SCCVII (sangat cocok karena menghindari reoksigenasi oleh sel melalui apoptosis), seperti halnya paclitaxel.

5. Klorokuin

Obat anti malaria atau anti rematik klorokuin atau *chloroquine* (CQ), dengan nama kimia N'-(7-chloroquinolin-4-yl)-N,N-diethyl-pentane-1,4-diamin, juga berpotensi sebagai senyawa yang membuat sel lebih sensitif terhadap radiasi pengion. Hal ini dibuktikan oleh beberapa peneliti yang telah diawali sejak 1973. Mereka meyakini bahwa pada pH netral, CQ yang telah memasuki sel akan berakumulasi dalam pembuluh asam sitoplasma, seperti lisosom. CQ dalam bentuk bebas atau *unprotonated* dapat berdifusi secara bebas dan

cepat melewati membran sel dan organel (Solomon & Lee, 2009). Pengikatan hidrogen oleh CQ menyebabkan kenaikan sedikit pH yang mengakibatkan membesarnya volume lisosom dan akhirnya memperbesar permukaan membran plasma. Pembesaran volume lisosom ini merupakan kejadian umum dalam apoptosis atau nekrosis sebagai respons terhadap beberapa stimulator, seperti etoposida atau radiasi (Zhao dkk., 2005; Kim dkk., 1973).

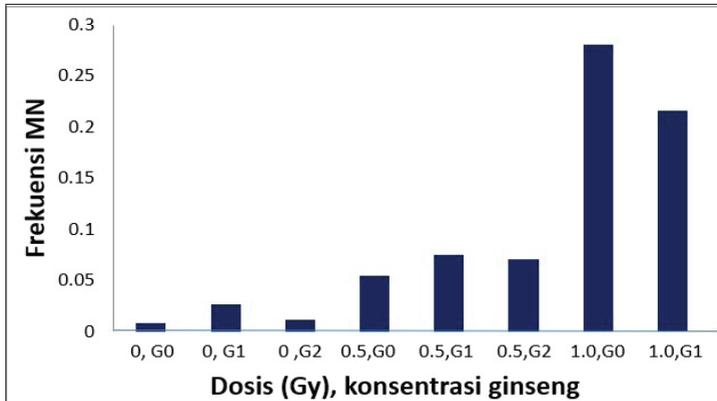
Hasil penelitian Zhao dkk. (2005) yang mendalami bagaimana senyawa CQ lisotropik tersebut dapat mempertinggi radiosensitivitas sel kanker payudara MDA-MB231 dengan mengamati beberapa parameter, seperti volume lisosom dan stabilitas membran, pembentukan *ceramide* dan lokalisasi sub seluler, permeabilitas membran plasma dan mitokondria, serta model kematian sel setelah pemberian radiasi dan CQ. Hasil menunjukkan bahwa pemberian CQ 10 μM saja tidak menyebabkan efek sitotoksik yang nyata, akan tetapi bila dikombinasi dengan radiasi, ternyata sel lebih radiosensitif. Namun, sel diberi CQ atau tidak diberi keduanya menunjukkan laju kematian apoptosis yang sama setelah diiradiasi. Untuk sel yang diberi CQ akan mengalami nekrosis yang besar pada 24 hingga 48 jam setelah dosis radiasi 7 Gy. Dengan demikian, radiosensitivitas sel yang dimediasi CQ disebabkan karena bertambahnya laju nekrosis. Mekanisme yang diusulkan adalah bahwa kematian sel yang dimediasi CQ langsung berhubungan dengan membesarnya volume lisosom dan gangguan stabilitas membran sel. Akumulasi CQ di dalam lisosom menyebabkan pembengkakan lisosom dan membran plasma dan hal ini menuju ke pemecahan atau penguraian oleh *stressor* lain, seperti radiasi, disamping kemampuan radiasi itu sendiri dalam menyebabkan gangguan permeabilitas membran lisosom (Ono dkk., 2003).

6. Dimetil Sulfoksida (DMSO), Sistein, dan Ampisilin

Berlainan dengan radiosensitizer, sekitar 2 dekade lalu di BATAN telah dilakukan uji kemampuan senyawa DMSO dan sistein yang dikombinasi dengan antibiotik ampisilin dalam menekan efek radiasi sinar gamma pada komponen darah hewan percobaan tikus putih.

Hasilnya menunjukkan bahwa untuk dosis antara 0,5 dan 4 Gy kombinasi DMSO dan ampisilin paling efektif menekan efek radiasi pada kandungan glukosa darah tikus, tetapi untuk dosis 6 Gy tidak diketahui perbedaan efektivitas senyawa ini karena tingginya efek yang muncul (Nurhayati dkk., 1994). Dosis radiasi dalam rentang mid-lethal atau lebih tinggi dapat menyebabkan perubahan metabolisme karbohidrat terutama kenaikan glikogenesis dan glukoneogenesis. Paparan radiasi memperbesar hilangnya insulin pankreatik dan adrenokortikoid yang mengarah ke naiknya kandungan glukosa darah. Untuk uji sistein dengan konsentrasi 875 mg/kg berat badan mampu memperpanjang masa hidup tikus yang terkena paparan 8 Gy. Senyawa ini bertindak protektif karena mampu menangkap radikal bebas hasil radiolisis air. Uji sistein menunjukkan bahwa senyawa ini mampu mempertahankan kandungan glukosa tetap dalam batas normal pada 7 hingga 14 hari pasca iradiasi 2 dan 4 Gy (Nurhayati dkk., 1994).

Penelitian baru-baru ini pada senyawa lain, seperti ginseng, tanaman asal Korea, dan merupakan suatu imunomodulator serta diketahui mampu menangkap radikal bebas, justru gagal melindungi sel mengandung mikronuklei dari paparan radiasi gamma dosis 1 Gy. Pada variasi konsentrasi 0, 100, dan 1000 µg/mL ekstrak ginseng yang diberikan 24 jam sebelum iradiasi tidak menunjukkan sifat protektifnya, justru diduga bertindak sebagai radiosensitizer, demikian halnya jika diberikan setelah iradiasi (Lusiyanti dkk., 2015). Ginseng telah diketahui bersifat antineoplastik dan aktivitas farmakologik lain, mampu meningkatkan jumlah sel sumsum tulang, sel limpa, sel pembentuk koloni granulosit-makrofage, neutrofil, limfosit dan platelet serta produksi sitokin, seperti interleukin (IL) dan memicu fungsi sel T *helper* (Th1) mencit terpajan radiasi. Hasil selengkapnya disajikan pada Gambar 6.3.



Sumber: Lusiyanti dkk. (2015)

Gambar 6.3 Frekuensi MN dalam sel limfosit darah perifer setelah penambahan ginseng pada berbagai variasi konsentrasi (G0: 0; G1:100 and G2:1000 $\mu\text{g}/\text{mL}$) sesaat setelah iradiasi gamma 0, 0.5 and 1.0 Gy. Tidak ada data untuk dosis 1 Gy konsentrasi 1000 $\mu\text{g}/\text{mL}$.

Secara klinis, telah diketahui bahwa setiap kanker memberikan respons yang berbeda terhadap pengobatan dengan radiasi dan variasi radiosensitivitas sel kanker dipercaya sebagai faktor penting yang melatar belakangnya. Meskipun sensitivitas bergantung pada sifat genetik atau histologis, namun secara umum, beberapa peneliti menemukan bahwa radiosensitivitas tidak terpengaruh oleh jenis kelamin dan umur, tahap penyakit, ukuran kanker, dan efisiensi *cell plating* meskipun hal ini masih perlu dikaji lebih lanjut. Untuk tahap penyakit lanjut, keterlibatan nodul limfe dan ukuran kanker berhubungan secara nyata dengan pengontrolan loko-regional (*loco-regional control*) yang jelek.

Seperti disebutkan di atas, bahwa sejumlah faktor biologi ikut andil dalam respons suatu kanker terhadap radioterapi. Dari sejumlah faktor tersebut, radiosensitivitas inheren sel kanker memiliki hubungan yang erat dengan respons radiasi klinis. Oleh karena itu, merupakan hal yang sangat menarik bagi para peneliti untuk menentukan mekanisme radiosensitivitas inheren berbagai macam *cell line*, seperti melanoma di mana radiosensitivitasnya masih menjadi

masalah klinis yang besar. Informasi ini bermanfaat dalam mendefinisikan secara tepat jalur-jalur radiobiologi yang terlibat dalam proses kerusakan sel oleh radiasi. Hanya dengan menggunakan pengetahuan ini maka pendekatan molekuler untuk mengendalikan sel kanker dengan radiasi akan tercapai. Ada sejumlah besar bukti bahwa *DNA double strand breaks* (dsb) adalah kerusakan sitotoksik utama akibat radiasi. Oleh karena itu, secara teoritis perbedaan radiosensitivitas seluler dipengaruhi oleh berbagai level atau efisiensi induksi *DNA dsb* atau perbaikannya. Potensi proliferasi kanker juga merupakan salah satu faktor pengendalian kanker dan prediktor biologi yang penting. Hal ini menjadi lebih jelas bahwa pertumbuhan sel selama perlakuan sitotoksik akan memberikan dampak langsung pada keluaran (*outcome*) radioterapi. Bukti klinik dan laboratorium mengindikasikan bahwa laju kontrol lokal terapi radiasi melalui berbagai penelitian menurun dengan protraksi waktu pemberian dan tampaknya semua ini didasarkan pada repopulasi sel selama pengobatan.

Tidaklah berlebihan dan diragukan lagi untuk menyatakan bahwa kemajuan luar biasa dalam teknik menyembuhkan penyakit kanker, yang merupakan *a silent killer* atau pembunuh diam-diam, dalam dekade terakhir datang dari keberhasilan pemberian kombinasi senyawa kemoterapi konvensional dengan terapi radiasi. Penyempurnaan lebih lanjut akan bergantung pada pengetahuan mekanisme di mana kemoterapi memperbaiki efektivitas radiasi dalam suatu sistem model atau pasien kanker. Senyawa lain yang juga banyak dipelajari adalah *fluoropyrimidines*, *gemcitabine*, dan platinum, dan lain-lain. Bahan kimia dari anggur bernama resveratrol juga berpotensi sebagai *radiosensitizer*. Ada banyak senyawa kimia yang dapat membuat sel atau jaringan lebih sensitif terhadap radiasi, tetapi hanya obat yang memberikan respons diferensial antara tumor dan jaringan normal yang tinggi yang akan menguntungkan radioterapi. Puluhan percobaan klinis telah dilakukan tetapi sebagian besar tidak dapat disimpulkan dengan baik atau hasilnya masih terbatas.

BAB VII

METODE UJI DALAM

BIOLOGI RADIASI:

COMET ASSAY

A. Pendahuluan

Radiasi banyak dipergunakan untuk keperluan kehidupan manusia sehingga risiko terkena pajanan radiasi juga semakin tinggi karena radiasi dapat menyebabkan kerusakan DNA yang dapat mengarah ke pembentukan sel kanker. Sejumlah teknik telah dikembangkan untuk mendeteksi kerusakan DNA ini dalam rangka mengidentifikasi dan menentukan daya/aktivitas genotoksik dan mutagenik berbagai substansi fisika, biologi, dan kimia, termasuk obat dan radiasi pengion. Metode/teknik tersebut, antara lain *Terminal Uridine Nucleotide End Labeling* (TUNEL), *polymerase chain reaction* (PCR), dan *in situ Nick translation*. Namun, terkadang prosedur suatu metode tersebut panjang dan rumit serta sensitivitasnya terbatas. Dengan demikian, diharapkan ada pengembangan teknik uji yang cepat dan sederhana yang mampu memberikan informasi kerusakan pada tingkat sel individual (Marwanto, 2013). Sejumlah teknik lain yang juga dikembangkan untuk mendeteksi dan menghitung besarnya kerusakan

DNA, antara lain *sucrose gradient sedimentation*, *pulsed-field gel electrophoresis* (PFGE), dan *single-cell gel electrophoresis* (SCGE) atau dikenal dengan *comet assay*. Dua teknik yang terakhir (PFGE dan SCGE) hingga saat ini tetap digunakan untuk menentukan patahan untai DNA.

Dalam bab ini hanya akan diuraikan teknik uji *Comet assay*. Teknik biologi radiasi yang lain telah dibahas secara meluas dalam bab III, seperti kultur disentrik, pengeblokan sitokinesis mikronuklei, dan PCC. Teknik uji yang cepat dan sederhana ini terbukti dapat dipergunakan untuk berbagai tujuan, seperti mengetahui mutagenitas agensia lingkungan termasuk radiasi pengion, meliputi *DNA double strand break*, *crosslink*, kerusakan basa, dan apoptosis. Genotoksitas radiasi untuk tujuan radioterapi juga dapat diuji dengan teknik yang memiliki kelemahan ini. Teknik ini meliputi pembuatan lapisan *sandwich* gel agarose *low melting point* pada preparat kaca mengandung sel-sel tunggal yang diuji, pelisisan *in situ*, dan elektroforesis sel dalam medium alkalis, pewarnaan dan pencitraan kerusakan yang merupakan suatu komet (*comet*) yang menunjukkan migrasi untai DNA sel individual. Kerusakan ini juga dapat dihitung sebagai respons berbagai macam perlakuan terhadap sampel, baik sel protozoa, tumbuhan, invertebrata, maupun mamalia, dengan membuat kurva hubungan dosis-respons. Melalui beberapa modifikasi, teknik ini menjadi sangat atraktif, antara lain karena tidak hanya diperlukan sedikit sel, tetapi juga sensitif untuk mendeteksi sekitar 50 patahan (*break*) per sel (Collins dkk., 2001; Collins dkk., 2008; Li dkk., 2020).

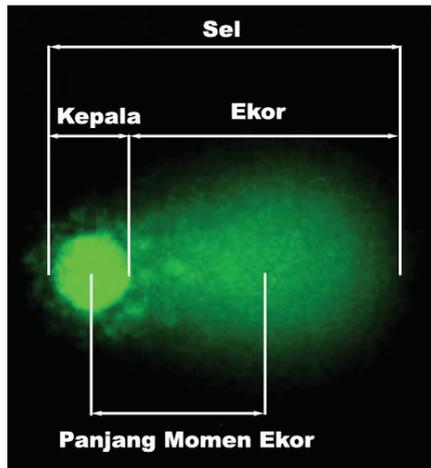
Dalam teknik *single-cell gel electrophoresis* (SCGE) ini, istilah “komet” digunakan untuk mengidentifikasi adanya migrasi DNA sel individual yang dihasilkan oleh teknik ini. Teknik ini pertama kali dikembangkan oleh O’stling dan Johanson dari Swedia tahun 1984 yang mengembangkan teknik elektroforesis mikrogel untuk mendeteksi kerusakan DNA pada tingkat sel tunggal. Setelah sel dikungkung (*embedded*) dalam agarose pada preparat kaca mikroskop, sel dilisis dengan detergen dan garam konsentrasi tinggi dan DNA dielektroforesis pada kondisi netral. Sel yang dilisis dengan detergen

non ionik dan larutan garam NaCl konsentrasi tinggi (2,5 M) ini merupakan suatu perlakuan yang diketahui selama bertahun-tahun untuk menghasilkan nukleoid, yakni struktur mirip inti tetapi tanpa sebagian besar histon dan protein inti lainnya (Horvathova dkk., 2004). Teknik *comet assay* juga dapat dilakukan dengan menggunakan tiga lapis gel agarose atau sering disebut sebagai teknik *sandwich*. Pada teknik ini, sel yang telah tersuspensi dalam *low melting agarose* (LMA) diletakkan di atas preparat yang telah terlebih dahulu dilapisi dengan *regular agarose gel*. Lapisan ketiga, yaitu lapisan LMA tanpa sel kemudian diletakkan di atas lapisan LMA yang telah disuspensi dengan sel (Marwanto, 2013; Tice dkk., 2000).

Teknik *comet assay* ini berprinsip bahwa sel dengan bertambahnya frekuensi DSB dari DNA akan menunjukkan bertambahnya laju migrasi DNA ke arah anoda dalam suatu sistem elektroforesis. Untai ganda pada DNA secara umum memiliki struktur berpilin yang sangat kompak (*supercoiling*), namun struktur tersebut sedikit mengendur pada sekitar daerah DSB dari DNA. Molekul DNA mengandung gugus fosfat bermuatan listrik negatif saat berada pada larutan alkali, sehingga daerah pada untai ganda DNA yang mengalami pengenduran dan mengandung DSB akan bermigrasi menuju kutub positif (anoda) saat elektroforesis. Migrasi tersebut akan membentuk ekor komet, sedangkan daerah yang tidak mengalami pengenduran akan membentuk kepala komet (Gambar 7.1) (Rojas dkk., 1999). Migrasi DNA dapat dikuantifikasi dengan terlebih dahulu mewarnainya dengan etidium bromida atau pewarna lain dan mengukur intensitas fluoresensi pada dua posisi tetap dalam arah migrasi menggunakan fotometer mikroskop.

Kerusakan DNA yang dapat dihitung dengan *comet assay* biasanya merupakan respons berbagai macam perlakuan, seperti agen kimia lingkungan atau radiasi baik terhadap sampel sel protozoa, tumbuhan, invertebrata, maupun mamalia, dengan membuat kurva hubungan dosis-respons. Teknik ini juga dapat digunakan untuk sel prokariot dan eukariot, zat aditif, dan perasa makanan, *foodborne by-product*, pestisida, dan kontaminan lain. Perbedaan atau variabilitas hasil terutama disebabkan karena sensitivitas dan perbedaan kondisi berbagai laboratorium dan faktor manusia. Oleh karena itu,

diperlukan tes *in vitro* dan *in vivo* yang telah diformulasikan antara lain oleh International Workgroup on Genotoxicity Testing dengan tujuan untuk memperkecil variabilitas antar laboratorium (Andem dkk., 2013).



Sumber: Rojas dkk., (1999)

Gambar 7.1 Contoh hasil pencitraan *Comet assay* yang menunjukkan kepala dan ekor komet yang dapat dikuantifikasi untuk menghitung kerusakan sel.

Kerusakan DNA yang dapat dihitung dengan *comet assay* biasanya merupakan respons berbagai macam perlakuan, seperti agen kimia lingkungan atau radiasi baik terhadap sampel sel protozoa, tumbuhan, invertebrata, maupun mamalia, dengan membuat kurva hubungan dosis-respons. Teknik ini juga dapat digunakan untuk sel prokariot dan eukariot, zat aditif dan perasa makanan, *foodborne by-product*, pestisida, dan kontaminan lain. Perbedaan atau variabilitas hasil terutama disebabkan karena sensitivitas dan perbedaan kondisi berbagai laboratorium dan faktor manusia. Oleh karena itu diperlukan tes *in vitro* dan *in vivo* yang telah diformulasikan antara lain oleh International Workgroup on Genotoxicity Testing dengan tujuan untuk memperkecil variabilitas antar laboratorium (Andem dkk., 2013).

Pengukuran parameter komet dapat dilakukan melalui kamera digital yang disambung dengan sistem *image analyzer* menggunakan mikroskop fluoresen atau manual biasa. Parameter yang ditentukan minimal adalah persen DNA dalam ekor dan panjang ekor (migrasi ekor), *tail moment*, yakni *Olive tail moment* (OTM) yang adalah produk panjang ekor dan persen DNA ekor, serta persen sel *hedgheg*, yakni komet yang dicirikan oleh kepala (*head*) yang kecil atau tidak ada dengan ekor yang berdifusi dan terpisah dari kepala.

B. Perkembangan Teknik *Comet Assay*

Sejak pengembangan pertama *comet assay*, berbagai modifikasi telah dilakukan untuk memperbaiki atau mempertinggi sensitivitasnya, memperluas daya guna untuk analisis berbagai jenis kerusakan DNA dalam berbagai jenis sel, mempertinggi kapasitas penanganan sampel, menstandarkan protokol, dan teknik analisisnya. Usaha tersebut, meliputi optimasi konsentrasi agarose, larutan buffer lisis maupun pewarnaan DNA. Satu variasi teknik pada kondisi netral telah diperkenalkan untuk mendeteksi patahan ganda DNA yang tak bergantung pada patahan tunggal/*single-strand breaks* (SSB). Kerusakan basa dapat diidentifikasi dengan menginkubasi sel yang telah dilisis dengan *base damage-specific endonucleases* sebelum dielektroforesis. Fragmentasi DNA ekstensif yang terjadi dalam sel yang melakukan apoptosis membuat sel tersebut mudah dideteksi (Olive & Banath, 2006). *Comet assay* juga telah dikombinasi dengan teknik *fluorescence in situ hybridization* (FISH) menggunakan suatu probe berlabel isotop atau bahan berpendar (biotin) yang berpotensi untuk mempelajari perbaikan gen spesifik yang terkait dengan struktur kromatin (Horvathova dkk., 2004). Perkembangan atau modifikasi terakhir yang telah banyak digunakan adalah pemanfaatan digesti enzimatik dengan DNA glikosilase/endonuklease spesifik untuk menentukan jenis lesi DNA yang sangat bervariasi. Enzim tersebut menyebabkan patahan (*break*) pada sisi kerusakan dari DNA (Collins dkk., 1993).

Kemampuan untuk menganalisis sel individual adalah salah satu keunggulan teknik *comet assay* dalam hal mengidentifikasi

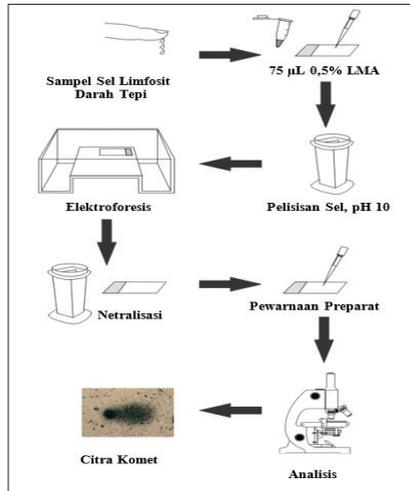
subpopulasi yang memberikan respons berbeda dan bergantung pada perlakuan sitotoksik. Keunggulan lain adalah hanya diperlukan sejumlah sel kurang dari 10,000, dan hampir semua sel eukariot dapat dianalisis (Singh dkk., 1988). Akan tetapi, teknik ini memiliki kelemahan pada jumlah sel dan sampel yang dapat dianalisis. Paling baik adalah 600 komet per jam dapat dihitung jika dianalisis secara individual, dan pada kisaran 50 preparat per hari dapat dihitung menggunakan sistem otomatis. Seperti disebutkan sebelumnya bahwa ukuran sampel yang disarankan adalah 50 komet yang mungkin belum cukup jika terdapat heterogenitas kerusakan DNA dalam suatu populasi. Kelemahan lain adalah perlunya memperoleh suspensi viabilitas sel tunggal (>70%). Jika sampel mengandung sel nekrotik atau apoptotik maka informasi adanya lesi spesifik, seperti *strand breaks* atau kerusakan basa tidak akan diperoleh. Dalam hal ini, diperlukan metode disagregasi (*disaggregation*) untuk memperkecil kerusakan DNA yang disebabkan oleh prosedur. *Comet assay* juga tidak dapat memberikan informasi ukuran fragmen DNA karena fragmen tidak akan terpisahkan selama waktu elektroforesis yang pendek. Peneliti lain menyebutkan bahwa kelemahan *comet assay* adalah hanya mampu mendeteksi kerusakan DNA dalam bentuk patahan untai (Singh dkk., 1988). Efek aneugenik dan mekanisme epigenetik (tak langsung) kerusakan DNA seperti pada *checkpoint* siklus sel juga tidak dapat diketahui. Perlu perhatian pokok mengenai reproduksibilitasnya yang rendah baik antar *slide*, pengguna, dan laboratorium. Interpretasi hasil komet juga diperumit oleh kenyataan bahwa tidak ada hubungan sederhana antar jumlah kerusakan DNA akibat senyawa kimia tertentu dengan akibat biologinya. Setiap senyawa dapat menyebabkan patahan DNA yang memberikan efek biologi tersendiri. Senyawa kimia yang menginduksi ikat silang (*cross-links*) antar untai akan menghalangi pendeteksian patahan untai tunggal.

Untuk preparasi sampel sel, dapat dilakukan dengan membuat monolapis konfluen sel dalam tabung kultur atau piringan (*dish*) diberi agensia yang diuji, sel dicuci dengan *phosphate buffered saline* untuk menghilangkan sebagian besar genotoksin dan inkubasi pada 37°C dalam inkubator CO₂ untuk proses perbaikan DNA. Sel

selanjutnya diproses, seperti prosedur standar *comet assay* (Azquet & Collins, 2013). Beberapa protokol telah membahas berbagai cara untuk memperbaiki prosedur, seperti preparasi slide, pelisisan sel, elektroforesis, dan pewarnaannya. Namun, terdapat perbedaan lamanya inkubasi dalam larutan alkali dan garam, serta apakah lisis dengan larutan deterjen terlebih dahulu sebelum denaturasi alkali atau sebaliknya. Sel yang secara aktif bereplikasi akan bertabiat berbeda selama elektroforesis. Pada saat replikasi yang bertindak sebagai patahan tunggal maka DNA pada fase-S bermigrasi lebih cepat. Pada kondisi netral, DNA fase-S beroperasi sebagai gelembung replikasi yang merubah migrasi selama elektroforesis. Akan tetapi, karena *comet assay* dapat mengukur kandungan dan kerusakan DNA maka dimungkinkan untuk menganalisa kerusakan pada setiap fase siklus sel (Albertini dkk., 2000).

C. Metodologi Comet Assay

Hingga kini terdapat dua metode *Comet assay*, yaitu metode netral dan metode alkali. Metode netral adalah metode yang pertama kali diperkenalkan oleh Otsling dan Johanson pada tahun 1984. Istilah netral merujuk pada penggunaan larutan pada proses pelisisan sel dan elektroforesis yang memiliki nilai derajat keasaman (pH) sebesar 9,5. Nilai pH tersebut masih berada di bawah ambang batas nilai pH yang dibutuhkan untuk membuka untai ganda pada DNA (*DNA unwinding*) sehingga kerusakan yang dapat terdeteksi hanyalah berupa DSB pada DNA. Penelitian Singh dkk. (1988) menggunakan larutan yang memiliki nilai pH lebih tinggi, yaitu lebih dari 13 sehingga untai ganda pada DNA dapat terbuka dan SSB dapat dideteksi. Secara umum metodologi tes komet dimulai dengan persiapan preparat, pelisisan sel, proses elektroforesis, netralisasi preparat, pewarnaan, dan pengamatan preparat (Gambar 7.2) (Rojas dkk., 1999).

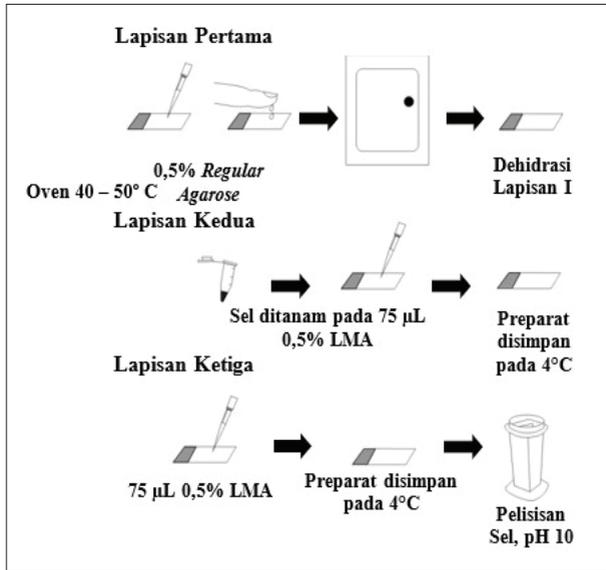


Sumber: Rojas dkk., (1999)

Gambar 7.2 Langkah-langkah dalam metodologi *comet assay*.

1. Persiapan Preparat

Terdapat dua metode persiapan preparat untuk tes komet. Pertama adalah metode satu lapis (*single layer*) yang mensuspensikan sel pada *low melting agarose* (LMA) terlebih dahulu, kemudian suspensi tersebut langsung diletakkan di atas preparat yang telah dibekukan (*frosted slide*). Metode kedua adalah dengan menggunakan tiga lapis gel agarose atau sering disebut sebagai metode *sandwich*. Pada metode ini sel yang telah tersuspensi dalam LMA diletakkan di atas preparat yang telah terlebih dahulu dilapisi dengan *regular gel agarose*. Lapisan ketiga, yaitu lapisan LMA tanpa sel kemudian diletakkan di atas lapisan LMA yang telah disuspensi dengan sel (Gambar 7.3) (Rojas dkk., 1999; Hartmann dkk., 2003).



Sumber: Collins dkk. (2001) dan Rojas dkk. (1999)

Gambar 7.3 Metode *sandwich* pada persiapan preparat analisis tes komet.

Pengembangan yang cukup penting telah dilakukan oleh Singh dan Khan dengan melakukan proses dehidrasi pada lapisan pertama dalam metode *sandwich*. Singh dan Khan menginkubasi preparat pada suhu 40 hingga 50°C selama beberapa menit sehingga lapisan pertama menjadi permanen (Singh & Khan, 1995). Pada lapisan kedua yang merupakan tempat sel berada, konsentrasi *agarose* dan jumlah sel yang disuspensikan menjadi faktor penting untuk memperoleh hasil yang maksimal.

Secara umum kurang lebih 1000 hingga 50.000 sel disuspensikan dalam 10 µL *Phosphate Buffered Saline* (PBS) atau medium kultur kemudian dicampurkan dengan 75 µL LMA dengan konsentrasi final 0,5–1% pada suhu 35–45°C. Apabila jumlah sel yang digunakan jauh melebihi 50.000 sel, citra sel komet secara utuh terkadang sulit diperoleh dikarenakan banyak sel yang saling tumpang tindih. Konsentrasi dan jumlah *agarose* yang tidak tepat dapat memengaruhi in-

tensitas latar (*background intensity*) dari citra komet. Lapisan ketiga dari metode *sandwich* digunakan untuk melindungi sel yang berada pada lapisan ketiga (Rojas dkk., 1999).

Pada metode *sandwich* lapisan pertama berfungsi sebagai penyangga bagi lapisan kedua dan ketiga sekaligus memperkokoh lapisan *agarose* di atas preparat. Dalam tahap persiapan preparat hal yang harus sangat diperhatikan adalah kestabilan bentuk gel *agarose* selama proses tes komet sehingga diperoleh hasil yang maksimal (Rojas dkk., 1999).

2. Pelisisan Sel

Telah dijelaskan sebelumnya bahwa pada tahap ini larutan pelisis yang digunakan dapat bersifat netral atau bersifat alkali, bergantung pada tujuan penelitian yang dilakukan. Meskipun hingga kini larutan alkali lebih banyak digunakan dibandingkan larutan yang bersifat netral. Larutan alkali yang disarankan adalah yang terdiri dari 1 mM EDTA dan 300 mM sodium hidroksida dengan $\text{pH} > 13$. Dalam tahap ini disarankan agar larutan pelisis didinginkan terlebih dahulu sebelum digunakan untuk menjaga kestabilan bentuk gel *agarose* selama proses pelisisan sel. Selain hal tersebut sangat disarankan untuk dilakukan pencucian pada preparat setelah proses pelisisan menggunakan air untuk membersihkan sisa-sisa deterjen dan garam pada larutan pelisis (Rojas dkk., 1999).

3. Proses Elektroforesis

Proses elektroforesis preparat dilakukan dengan menggunakan tangki elektroforesis tipe horizontal (*horizontal submarine electrophoresis tank*). Elektroforesis tipe ini adalah elektroforesis yang banyak digunakan pada laboratorium biologi molekular. Pada proses elektroforesis voltase yang umum digunakan untuk tes komet adalah 0,7 hingga 1 V/cm dengan besar ampere sebesar 300 mA. Suhu larutan saat elektroforesis dapat bervariasi mulai dari 2°C hingga 20°C, meskipun sangat disarankan agar larutan berada pada suhu 5°C (Collins, 2002). Proses elektroforesis bertujuan agar molekul gugus fosfat pada DNA yang bermuatan listrik negatif saat berada dalam larutan

alkali bermigrasi menuju kutub positif (anoda) dan membentuk ekor komet, sedangkan daerah yang tidak mengalami pengenduran pada DNA akan membentuk kepala komet.

4. Proses Netralisasi

Setelah proses elektroforesis, preparat selanjutnya dinetralisasi menggunakan larutan *buffer*, yaitu tris *buffer* pada pH 7,5. Lama waktu yang dibutuhkan untuk proses netralisasi bervariasi mulai dari 5 menit atau lebih. Rojas dkk. (1999) menyatakan bahwa semakin lama waktu netralisasi dilakukan akan semakin mengurangi tingkat intensitas latar pada citra komet yang terbentuk. Selanjutnya dilakukan proses dehidrasi pada preparat setelah proses netralisasi dengan merendam preparat dalam larutan methanol atau etanol selama beberapa menit kemudian dikeringkan pada suhu ruang dengan tujuan menjaga kondisi gel agarose tetap kompak (Collins, 2002).

5. Pewarnaan Preparat

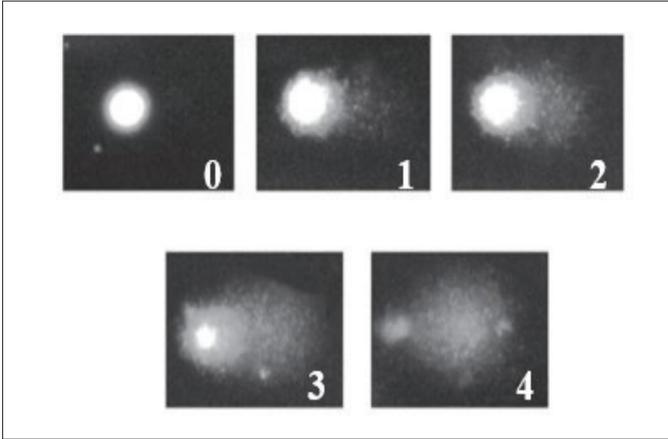
Proses pewarnaan preparat dilakukan menggunakan pewarna spesifik DNA (*DNA specific dye*) sehingga kerusakan pada DNA dapat divisualisasikan. Jenis pewarna serta perbesaran mikroskop yang digunakan saat analisis sangat bergantung pada tujuan tes komet dilakukan serta metode penilaian (*scoring*) citra komet yang dihasilkan. Telah dijelaskan sebelumnya bahwa preparat dapat diwarnai dengan pewarna *fluorescent* atau pewarna perak. Pewarna *fluorescent* yang umum digunakan adalah *ethidium bromide*, *propidium iodide*, 4,6-diamidino-2-phenylindole (DAPI), SYBR Green I, dan YOYO-1 (*benzoxazolium-4-quinolinium oxazole yellow homodimer*). Hingga kini *ethidium bromide* merupakan pewarna *fluorescent* yang paling banyak digunakan, kemudian diikuti oleh DAPI. *Ethidium bromide* adalah pewarna interkalasi yang tersisipkan lebih efisien pada DSB dibandingkan pada SSB. Penelitian yang dilakukan oleh Nadin dkk. (2001) bahkan menggunakan pewarna *fluorescent*, yaitu *propidium iodide* pada preparat kemudian setelah intensitas *fluorescent* mulai lemah preparat diwarnai kembali (*re-stained*) menggunakan pewarna perak.

Penggunaan pewarna perak dianggap lebih ekonomis bila dibandingkan pewarna *fluorescent*. Pewarnaan dengan pewarna perak juga memungkinkan preparat dapat diamati dalam jangka waktu lama, tidak seperti pewarna *fluorescent* yang harus segera diamati karena intensitasnya akan semakin melemah seiring dengan waktu (Nadin dkk., 2001). Perbesaran pada mikroskop yang akan digunakan saat analisis citra komet dilakukan juga bergantung pada tipe sel yang akan diamati. Meskipun demikian perbesaran 200 dan 400 X merupakan perbesaran yang sering digunakan pada analisis citra komet (Rojas dkk., 1999; Singh & Khan, 1995; Azqueta dkk., 2011).

6. Analisis Citra Komet

Proses yang tak kalah pentingnya adalah proses analisis citra komet. Pada umumnya sebanyak 50 komet dari tiap preparat adalah jumlah minimal yang harus diamati pada suatu penelitian yang menggunakan tes komet (Collins, 2002). Terdapat dua jenis penilaian (*scoring*) citra komet yang terbentuk apabila menggunakan pewarna *fluorescent*. Pertama adalah secara manual dan dilakukan langsung menggunakan mikroskop *fluorescent*. Penilaian secara manual dilakukan dengan membagi citra komet ke dalam lima tingkatan (0 sampai 4) berdasarkan kerusakan DNA yang teramati (Gambar 7.4) (Collins, 2002; Nadin dkk., 2001). Penilaian jenis kedua adalah dilakukan dengan menggunakan perangkat lunak pengolahan citra digital yang dapat digunakan untuk mengukur beberapa parameter dari citra digital.

Parameter yang cukup penting untuk diukur adalah panjang ekor komet, intensitas pendaran (*fluorescence*) pada kepala dan ekor komet (umumnya disebut sebagai persentase DNA pada ekor) dan momen ekor komet (Collins, 2002). Parameter yang sering digunakan adalah momen ekor komet, meskipun sebenarnya parameter ini bukanlah parameter terbaik untuk merepresentasikan frekuensi kerusakan DNA pada sel (Azqueta dkk., 2011).



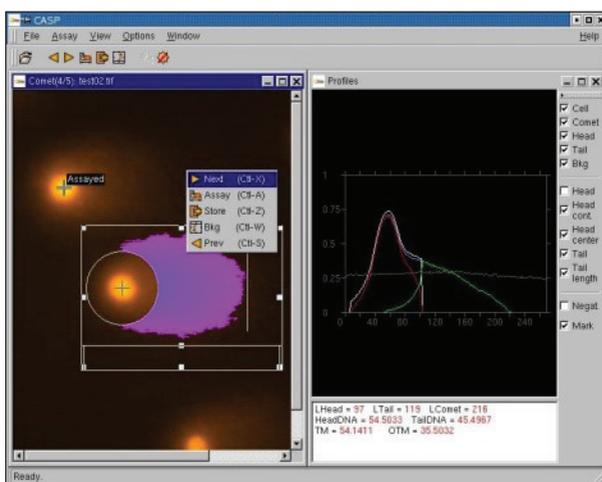
Sumber: Collins (2002)

Gambar 7.4 Lima tingkat kerusakan DNA yang tervisualisasikan dengan tes komet.

Saat ini terdapat beberapa perangkat lunak pengolahan citra yang dikhususkan untuk menganalisis citra digital komet untuk mempercepat analisis citra komet. Baik perangkat lunak yang bersifat sumber terbuka (*open source*) maupun komersial (*licence*). Sebagai contoh Helma dan Uhl (2000) telah membuat bahasa *macro* yang dapat digunakan pada perangkat lunak pengolahan citra, yaitu NIH Image yang hanya dapat digunakan pada komputer dengan sistem operasi Macintosh. NIH Image adalah perangkat lunak yang dikembangkan oleh Wayne Rasband dan saat ini telah digantikan oleh ImageJ 1.47. ImageJ adalah perangkat lunak pengolahan citra yang dikembangkan dalam bahasa Java sehingga dapat digunakan pada semua sistem operasi komputer (Helma & Uhl, 2000). ImageJ menyediakan fasilitas pembuatan *macro* yang dapat digunakan untuk mengolah citra digital komet. *Macro* adalah baris-baris kode pemrograman yang berisi perintah untuk menentukan masukan dan keluaran dalam bahasa pemrograman tertentu (Collins, 2007; Putra, 2010).

Konca dkk. (2003) membuat perangkat lunak yang dapat digunakan secara bebas untuk menganalisis citra digital komet,

yaitu *CASPLab Comet Assay* (Gambar 6.5). CASPLab dikembangkan menggunakan *FOX library* (<http://www.fox-toolkit.org/>) sehingga dapat dijalankan pada hampir seluruh sistem operasi komputer baik Windows maupun Linux. CASPLab dapat diunduh pada situs <http://casplab.com/> (Putra, 2010). CASPLab hanya dapat digunakan pada citra digital komet yang diwarnai dengan pewarna berpendar (*fluorescent*), sehingga apabila pewarna yang digunakan adalah pewarna perak maka harus terlebih dahulu menjadi citra negatif untuk dapat diolah menggunakan *CASPLab Comet Assay* yang tampilannya seperti dalam Gambar 7.5 (Konca dkk., 2003).



Sumber: Putra (2010)

Gambar 7.5 Tampilan antar muka (*graphical user interface*) CASPLab comet assay.

Perangkat lunak pengolahan citra digital dapat digunakan untuk mengukur beberapa parameter dari citra digital komet. Beberapa parameter tersebut antara lain adalah sebagai berikut (Konca dkk., 2003).

- a) DNA Kepala (*Head DNA*) yang menunjukkan banyaknya DNA pada kepala komet.
- b) DNA Ekor (*Tail DNA*) yang menunjukkan banyaknya DNA pada ekor komet.

- c) Persentase DNA Kepala (*% head DNA*) yang menunjukkan persentase DNA pada kepala komet.
- d) Persentase DNA Ekor (*% tail DNA*) yang menunjukkan persentase DNA pada ekor komet.
- e) Radius Kepala (*Head radius*) yang menunjukkan radius pada kepala komet.
- f) Panjang Ekor (*Tail length*) yang menunjukkan panjang ekor komet yang diukur dari batas paling kanan kepala komet hingga ujung ekor komet.
- g) Panjang Komet (*Comet length*) yang menunjukkan panjang komet keseluruhan mulai dari batas paling kiri kepala komet hingga ujung ekor komet.
- h) CoG Kepala (*Head CoG*) yang menunjukkan *Centre of gravity* dari DNA pada kepala komet.
- i) CoG Ekor (*Tail CoG*) yang menunjukkan *Centre of gravity* dari DNA pada ekor komet.
- j) Momen Ekor (*Tail moment*) yang menunjukkan panjang dari CoG kepala hingga CoG ekor.
- k) Momen ekor Olive (*Olive tail moment*) adalah hasil dari perkalian persentase DNA pada ekor komet dengan nilai hasil pengurangan antara CoG ekor dengan CoG kepala.

Gonzalez dkk. (2012) menggunakan perangkat lunak pengolahan citra khusus bidang biologi, yaitu *CellProfiler 2.0* untuk mengolah citra digital hasil tes komet. *CellProfiler* dikembangkan dalam bahasa pemrograman Python sehingga dapat digunakan baik pada sistem operasi komputer Windows maupun Linux. *CellProfiler* dapat diunduh secara bebas pada situsnya. Gonzalez dkk. menggunakan pewarna perak (*silver staining*) pada penelitian yang dilakukan.

7. Aplikasi Comet Assay di Lapangan

Salah satu contoh penerapan teknik *comet assay* adalah pada penelitian yang dilakukan di Kroasia oleh Garaj-Vrhovac & Kopjar (2003) pada sekelompok pekerja terdiri dari 20 orang terkena pajanan ra-

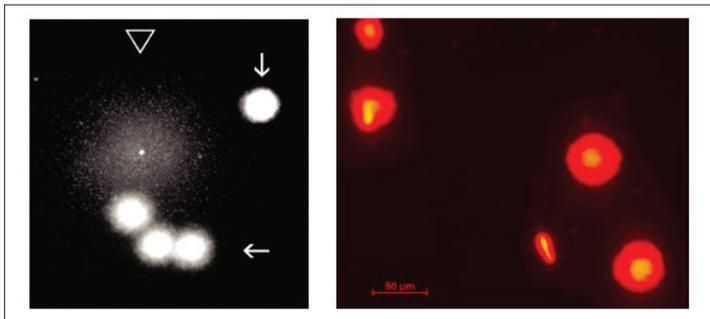
diasi akibat bekerja dengan umur rerata 43,4 tahun dan rerata masa kerja terkait pajanan radiasi adalah 19,95 tahun. Kelompok kontrol terdiri dari 40 orang dengan umur rerata 40,18 tahun. Pengkajian kerusakan DNA dilakukan pada lekosit darah perifer menggunakan *alkaline comet assay*, di mana panjang ekor (*tail length*) dan inti ekor panjang (*long-tailed nuclei*) dari komet ditentukan. Hasil menunjukkan bahwa panjang ekor komet pada kelompok terpapar radiasi adalah $14,39 \pm 1,02$ mm dan inti ekor panjangnya 8,20 mm. Sementara itu, panjang ekor komet pada kelompok kontrol adalah $13,91 \pm 0,66$ mm dan persen inti ekor panjangnya adalah 1,88. Nilai rata-rata panjang ekor dan persen inti ekor panjang secara nyata lebih tinggi pada kelompok terpapar radiasi dibandingkan kontrol. Di antara populasi terpapar itu sendiri, terdapat variasi nyata antar individu dalam hal kerusakan DNA ($P < 0,05$).

Comet assay juga digunakan untuk evaluasi dan pemantauan kontaminan lingkungan dan kimia, bahkan telah digunakan secara rutin. Dengan menggunakan perangkat lunak komersial, teknik ini dapat digunakan untuk evaluasi hingga tingkat sel tunggal dengan keluaran (*output*) yang lebih luas untuk evaluasi migrasi dan kerusakan DNA. Menggunakan Komet 5.0 software, Kumaravel dkk. (2006) mengevaluasi kerusakan DNA dari sampel darah perifer tiga orang dewasa sehat yang diiradiasi gamma dari sumber Cs-137 dosis 0, 1, 2, 4, dan 8 Gy. Dengan menggunakan analisis korelasi, *olive tail moment* (OTM), *tail extent moment*, dan persentase DNA di dalam ekor (*%tail DNA*) memberikan hubungan yang baik, di mana tidak ada perbedaan di antara keduanya. Kedua parameter komet ini sangat bergantung pada dosis iradiasi. OTM dan *%tail DNA* merupakan parameter yang banyak dianalisis, namun karena OTM diukur dalam satuan *arbitrary* di mana sistem analisis citra yang berbeda akan memberikan hasil (angka) yang berbeda maka *%tail DNA* lebih banyak digunakan.

Comet assay juga merupakan metode yang sensitif untuk mendeteksi kerusakan di atas sekitar 50 patahan per sel mamalia diploid dan akan berkurang sensitivitasnya di atas sekitar 10.000 patahan per sel. Hubungan linier dosis-respon harus diamati pada rentang tersebut untuk sel yang dipaparkan ke sinar-X dan diuji menggu-

nakan teknik lisis alkali. Kandungan DNA (fluoresen gambar total) haruslah relatif konstan dengan naiknya patahan DNA (naiknya dosis radiasi) (Andem dkk., 2013).

Meskipun patahan untai ganda jauh lebih sedikit terjadi daripada patahan untai tunggal, tetapi mereka merupakan pemicu (*precursor*) aberasi kromosom. Sel yang diperlakukan dengan teknik lisis netral akan berubah menjadi “halo” dari loop DNA yang menghasilkan komet yang sedikit berbeda dengan komet dari sel yang diperlakukan dengan alkali. Komet dari sel yang tidak diberi perlakuan akan muncul lebih memanjang sehingga lebih banyak DNA muncul sebagai “ekor” di mana momen ekor (*tail moment*) lebih tinggi untuk sel yang tidak diiradiasi (0 Gy) menggunakan teknik netral (Andem dkk., 2013). Contoh komet bentuk “halo” dan hasil uji kerusakan sel sperma tikus di Sekolah Ilmu dan Teknologi Hayati, Institut Teknologi Bandung (SITH-ITB) diperlihatkan pada Gambar 7.6 (kanan).

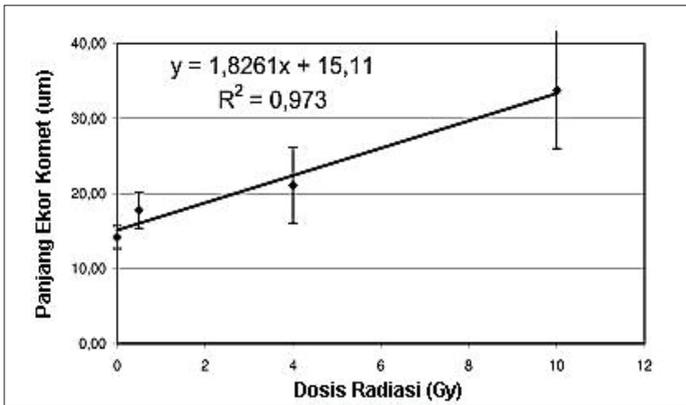


Sumber: Andem dkk. (2013) dan Ramadhani dkk. (2016)

Gambar 7.6 Komet bentuk “halo” untuk kondisi *comet assay* netral (tanda panah) (kiri) dan hasil uji kerusakan sel sperma tikus (kanan).

Beberapa penelitian lain juga telah dilakukan untuk mengetahui kerusakan DNA pada sel limfosit darah tepi manusia akibat pajanan radiasi pengion dengan tes komet. Penelitian Vrhovac dan Zeljezic (2004) menunjukkan bahwa panjang ekor komet mengalami peningkatan seiring dengan meningkatnya nilai dosis radiasi, dan panjang

momen ekor komet juga meningkat seiring dengan peningkatan nilai dosis. Penelitian ini menyimpulkan bahwa hubungan antara besarnya dosis radiasi dan panjang ekor komet maupun panjang momen ekor adalah linier (Gambar 7.7). Semakin tinggi dosis radiasi maka semakin panjang ekor komet yang terbentuk. Teknik *comet assay* untuk uji kerusakan DNA pada sel limfosit darah manusia akibat pajanan radiasi ini secara lebih mendetail telah dibahas oleh Ramadhani dkk. (2014) dan Astiti dkk. (2018). Penelitian lainnya dilakukan oleh Mohammadi dkk. (2006) menggunakan tes komet untuk mengetahui fenomena respons adaptif pada sel limfosit penduduk yang tinggal di daerah radiasi alam tinggi (*high natural background radiation*), yaitu Ramsar, Iran. Penelitian ini menunjukkan bahwa darah penduduk Ramsar lebih rentan mengalami kerusakan DNA sehingga terdapat kemungkinan proses perbaikan DNA yang lebih cepat dibandingkan penduduk kontrol yang tidak tinggal di daerah dengan radiasi alam tinggi.



Sumber: Vrhovac dkk. (2004) dan Ramadhani dkk. (2014)

Gambar 7.7 Kurva respons dosis yang menggambarkan hubungan antara dosis radiasi dan panjang ekor komet.

Pemanfaatan *comet assay* dalam bidang medis juga dapat digunakan untuk evaluasi kerusakan DNA primer dan dinamika perbaikan lesi DNA akibat tindakan radioterapi melalui pemeriksaan

lekosit darah perifer pasien penderita tumor padat (*solid*) sebelum dan setelah terapi. Hasil menunjukkan bahwa dosis radiasi pertama secara nyata mempertinggi tingkat kerusakan DNA pada semua sel kanker. Jenis kerusakan DNA spesifik yang dicatat pada saat pertengahan terapi dan di akhir, terapi menunjukkan adanya respons adaptif pada beberapa pasien. Hasil uji juga mengindikasikan persistensi kerusakan pasca iradiasi dalam leukosit darah perifer, yang mungkin juga pada sel non target lain yang merupakan indikasi kuat risiko kanker kedua. Dari hasil tersebut diketahui bahwa *comet assay* merupakan teknik yang cepat untuk uji kerusakan genom setelah iradiasi *in vivo* (Gamulin dkk., 2007).

Sejumlah kemajuan telah diperoleh dalam pengembangan teknik deteksi kelainan sel, salah satu di antaranya adalah teknik *comet assay* yang telah jauh lebih baik dan dapat digunakan secara rutin. Teknik ini pun sangat atraktif karena sederhana, sensitif, serba guna, cepat, dan ekonomis. *Comet assay* tidak hanya memberikan informasi perkiraan seberapa besar kerusakan dalam sel, tetapi juga apa penyebabnya (*what form it takes*). Meskipun teknik ini dikhususkan untuk mengukur kerusakan DNA, penggunaan *lesion-specific endonucleases* dimungkinkan untuk mendeteksi pirimidin-dimer akibat pajanan ultraviolet, oksidasi basa, dan kerusakan alkilasi baik akibat pajanan radiasi maupun kimia. Teknik ini didasarkan pada kenyataan bahwa untai berpilin (*loop*) DNA yang mengandung patahan (*break*) akan meninggalkan kepala komet membentuk ekor setelah dilakukan lisis sel dan elektroforesis.



BAB VIII

PENELAAHAN

KEGANASAN KEDUA

PASCA RADIOTERAPI

A. Pendahuluan

Badan dana penelitian kanker World Cancer Research Fund yang bermarkas di Inggris menyatakan bahwa jumlah kasus kanker meningkat 20% kurang dari sepuluh tahun terakhir dan saat ini berjumlah 12 juta setiap tahun. Angka kejadian kanker baru ini lebih dari empat kali lipat dibandingkan kasus infeksi *human immunodeficiency virus* (HIV). Angka inipun diperkirakan akan meningkat secara dramatis dalam sepuluh tahun ke depan. Bukan hanya kanker sebagai penyakit “modern”, namun ada sejumlah penyakit lain yang mengancam jiwa, seperti penyakit jantung, kencing manis, kegemukan, dan penyakit paru. Bahkan, diperkirakan jumlah penderita kanker di dunia akan naik hingga 300 kali lipat pada tahun 2030 dibandingkan tahun 2005. Berdasarkan data Badan Kesehatan Dunia (WHO) tahun 2010, pada tahun 2005 kematian akibat kanker di seluruh dunia mencapai sekitar 7 juta orang, 11 juta kasus baru kanker, dan 25 juta orang hidup dengan kanker (WHO, 2010; WCRF, 2016).

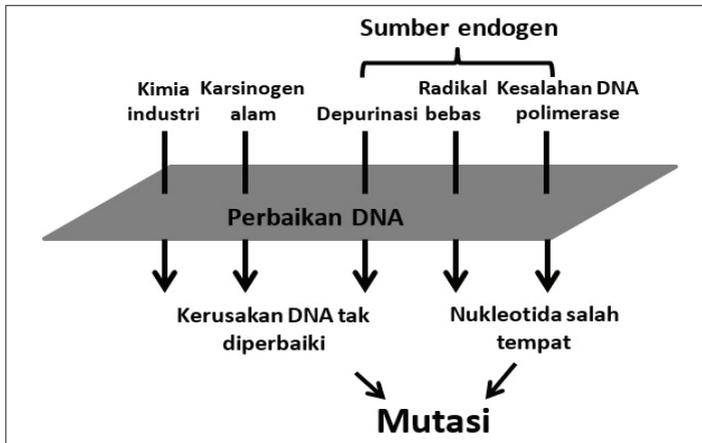
Di Indonesia sekitar 70% penderita kanker ditemukan sudah dalam stadium lanjut. Khusus kanker payudara yang berobat ke rumah sakit/dokter sudah dalam keadaan stadium lanjut (>50%) (Tjindarbumi & Mangunkusumo, 2002; Mulyadi, 1998). Secara nasional prevalensi penyakit kanker pada penduduk semua umur di Indonesia tahun 2013 sebesar 1,4‰ atau diperkirakan sekitar 347.792 orang, dan tahun 2018 naik menjadi 1,49‰. Di Yogyakarta dilaporkan prevalensi tertinggi untuk penyakit kanker, yaitu sebesar 4,1‰. Berdasarkan estimasi jumlah penderita kanker, Provinsi Jawa Tengah dan Provinsi Jawa Timur merupakan provinsi dengan kasus kanker terbanyak, yaitu masing-masing sekitar 68.638 dan 61.230 orang. Lebih dari 30% dari risiko kematian akibat kanker disebabkan oleh lima faktor risiko perilaku dan pola makan, yaitu (a) indeks massa tubuh tinggi, (b) kurang konsumsi buah dan sayur, (c) kurang aktivitas fisik, (d) konsumsi rokok, dan (e) konsumsi alkohol berlebihan ((Kementerian Kesehatan RI, 2015; 2019). Globocan dari World Health Organization (WHO) melaporkan bahwa jumlah kasus kanker di Indonesia pada 2020 mencapai 396.914 kasus (Sung dkk., 2021).

B. Kanker dan Sifat-Sifat Biologinya

Sel kanker berasal dari sel normal yang mengalami “transformasi” atau karsinogenik, yaitu proses perubahan yang terjadi pada sebuah sel normal menjadi sel kanker. Menurut analisis terakhir, sifat sel kanker adalah *antisocial* terhadap sel normal tubuh. Terdapat konsep tentang genetika seluler dan mekanisme kontrol yang dapat menerangkan ekspresi “fenotip” dari keganasan pada sel. Mutasi genetik merupakan pengertian klasik sel yang beranggapan bahwa peristiwa dasar dari karsinogenesis adalah perubahan kimiawi dalam DNA dari sebuah sel yang dikenal sebagai mutasi (WCRE, 2016; Loeb & Loeb, 2000).

Kerusakan genetik atau mutasi dapat disebabkan oleh bahan karsinogenik kimia, beberapa virus onkogen, onkogen yang dibawa sejak lahir, dan radiasi, seperti ledakan bom nuklir. Kelainan genetik berupa mutasi titik (*point mutation*), amplifikasi, dan delesi (penghi-

langan) gen *bcl2* atau disebut proto-onkogen yang fungsinya memacu proliferasi dan diferensiasi sel, dan delesi gen *p53* atau gen penekan tumor yang fungsinya melakukan apoptosis atau bunuh diri sel secara terprogram. Akibat mutasi *bcl2* maka akan terbentuk onkogen, yang melalui proses transkripsi akan membentuk *ribonucleic acid* (RNA) pembawa pesan (*messenger RNA*) yang akan memasuki ribosom, dan memacunya untuk memproduksi protein struktur berupa *growth factor receptor* yang akan dipasang di membran sel, dan protein regulator berupa *growth factor* yang akan disekresikan dari sel yang mirip hormon. Bila *growth factor* dan *growth factor receptor* bersatu maka akan terjadi sinyal dari membran sel ke dalam inti untuk melakukan mitosis. Proto-onkogen mengkode produksi protein kedua tersebut secara proporsional sehingga terjadi mitosis yang fisiologis/alami (Yip & Reed, 2008; Cimmino dkk., 2005). Proses terjadinya mutasi penyebab kanker oleh berbagai sumber eksogen, seperti bahan kimia industri dan senyawa karsinogen alamiah dan faktor endogen seperti keberadaan radikal bebas disajikan pada Gambar 8.1.



Sumber: Loeb & Loeb (2000)

Gambar 8.1 Proses terjadinya mutasi penyebab kanker oleh berbagai sumber eksogen dan endogen.

Jika onkogen memproduksi kedua protein secara berlebihan maka proses mitosisnya jauh lebih cepat dan lebih banyak, yang berakibat populasi sel kanker akan meningkat dengan cepat. Berarti apabila populasi sel kanker mencapai 10 miliar sel, jumlah sel baru yang timbul akan sama dengan sel yang mati karena tidak cukup suplai makanan dan oksigen. Jika jarak antara kapiler dengan sel kanker mencapai 1 sampai 2 milimeter, melalui proses difusi, suplai oksigen dan nutrisi masih cukup, tetapi bila jaraknya melebihi 3 milimeter, sel kanker akan kekurangan oksigen dan nutrisi. Pada kondisi tersebut, sel kanker akan mengeluarkan zat yang disebut *tumor angiogenesis factor* yang akan memacu endotel kapiler berproliferasi membentuk pembuluh darah baru yang disebut *neo vascularisasi* bersifat rapuh dan mudah pecah, yang akan mensuplai oksigen dan makanan pada sel-sel yang jauhnya melebihi 3 milimeter dari kapiler asli sehingga gejala klinis kanker ditandai dengan fenomena perdarahan (Nishida dkk., 2006).

Mutasi delesi pada gen, seperti gen penekan tumor *p53* akan menyebabkan terganggunya fungsi *apoptosis* sehingga proliferasi sel tidak terkontrol, yang berakibat terjadinya kanker. Jadi, sel kanker mempunyai perangai yang sangat berbeda dengan sel normal, ibarat suatu monster hasil mutan yang dapat membunuh tubuh manusia. Seluruh proses kompleks dalam sel kanker tersebut hanya dapat dihentikan bila pusat komandonya dihancurkan, antara lain menghancurkan onkogen yang terletak pada DNA pada kromosom di dalam inti sel, dengan cara memberikan tembakan radiasi pion dari radioterapi eksterna, *brachytherapi*, atau radiasi interna. Bila onkogen dan DNA sel kanker hancur, semua proses mitosis, produksi enzim kolagenase IV dan produksi *tumor angiogenesis factor* akan berhenti dan sel kanker mengalami nekrosis atau kematian (Kerbel, 2000; Vogelstein dkk., 2010; Tjokronagoro, 2004).

Kebanyakan kematian sel kanker disebabkan oleh efek radikal bebas yang sangat reaktif setelah iradiasi. Ion radikal dan radikal bebas, terutama radikal hidroksil yang terbentuk dari proses ionisasi air, dapat merusak struktur vital sel kanker, yaitu DNA, protein, dan membran sel. Selain kematian/kerusakan sel kanker, radiasi dapat menyebabkan berbagai gangguan pada sel imunologis karena efek

radikal bebas, terutama radikal hidroksil. Radiasi (*stressor* non imunogenik) menyebabkan sel imunokompeten mengalami stres (*stressed immunocompetent cell*). Kerusakan struktur vital dan pengaruh radikal bebas menyebabkan sel imunologis mengalami stres metabolik dan oksidatif. Dengan demikian, selain efek langsung, radiasi dapat mengakibatkan kematian sel kanker dan kerusakan sel normal di sekitarnya sebagai dampak dari ionisasi molekul air (Erickson & Gershwin, 1981; Golden & Apetoh, 2015).

C. Radioterapi dan Efek Sampingnya

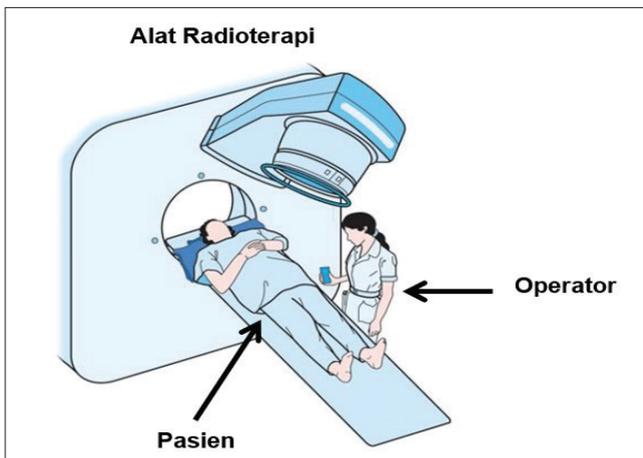
Radiasi merupakan salah satu cara/modalitas untuk terapi kanker utama yang telah secara sukses digunakan selama beberapa dekade. Lebih dari puluhan tahun, perbaikan substansial telah dilakukan oleh para ahli yang menjadikan rejimen radioterapi mampu memperpanjang masa hidup pasien dan memperbaiki kualitas hidupnya. Akan tetapi, jaringan normal di sekitar sel kanker juga akan menerima pajanan selama terapi radiasi dan akibatnya muncul efek samping yang serius dan tidak diharapkan.

Radiasi adalah suatu bentuk energi yang potensial dan sangat efektif untuk membunuh sel-sel kanker, seperti limfoma, kanker serviks, dan kanker nasofaring. Tumbukan radiasi sinar pengion pada asam deoksi ribonukleat (DNA) sel kanker dapat mengakibatkan kematian sel secara langsung. Jika energi dan daya penetrasinya yang tinggi maka radiasi ini mampu menjangkau hingga bagian dalam inti sel, yakni kromosom sebagai tempat gen-gen yang menyandi protein untuk perkembangan biakan sel (Sachs dkk., 1997). Dogma sentral dari radiobiologi tradisional menyatakan bahwa efek sitotoksik radiasi pada sel tumor terutama disebabkan karena produksi patahan untai ganda DNA (*double-strand breaks*) diikuti oleh beberapa bentuk kematian sel, meliputi apoptosis, nekrosis, *autophagy*, *mitotic catastrophe*, atau *replicative senescence* (Golden & Apetoh, 2015). Beberapa alasan mengapa radioterapi dilakukan, di antaranya sebagai satu-satunya jenis pengobatan untuk kanker, kombinasi dengan jenis pengobatan lain, seperti kemoterapi untuk menghancurkan sel kanker, mampu menghentikan pertumbuhan sel kanker yang masih ada setelah operasi (terapi *adjuvant*), memperkecil ukuran kanker

Buku ini tidak diperjualbelikan.

sebelum operasi (terapi *neoadjuvant*), dan untuk meringankan gejala yang disebabkan oleh kanker stadium lanjut.

Tujuan radioterapi atau terapi radiasi adalah terapi menggunakan radiasi yang bersumber dari energi radioaktif, dengan dua tujuan, yaitu tujuan kuratif untuk kesembuhan dan tujuan paliatif dalam rangka memperbaiki kualitas hidup penderita (Formenti & Demaria, 2013). Radiasi kuratif diberikan kepada semua tingkatan penyakit, kecuali pada penderita dengan metastasis jauh. Sasaran radiasi adalah tumor primer, kelenjar getah bening leher dan supraklavikular. Dosis total radiasi yang diberikan adalah 6.600–7.000 rad dengan dosis per fraksi 200 rad, 5 x pemberian per minggu. Setelah dosis 4.000 rad medulla spinalis diblok dan setelah 5.000 rad lapangan penyinaran supraklavikular dikeluarkan. Sedangkan radiasi paliatif diberikan untuk metastasis tumor pada tulang dan kekambuhan lokal. Dosis radiasi untuk metastasis tulang 3.000 rad dengan fraksi 300 rad, 5 x per minggu. Untuk kekambuhan lokal, lapangan radiasi terbatas pada daerah kambuh (Rasyid, 2.000). Gambar 8.2 menunjukkan bagaimana posisi pasien yang ternyata juga dapat mendukung keberhasilan radioterapi.



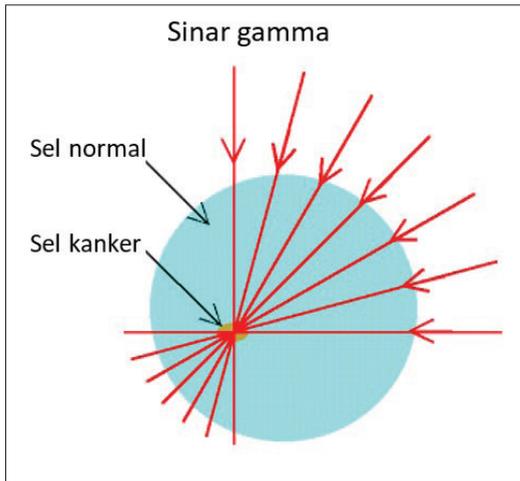
Sumber: Rasyid (2000)

Gambar 8.2 *Positioning* pada peralatan radioterapi yang juga berpengaruh pada keberhasilan terapi.

Terapi radiasi bertujuan untuk menghambat dan membunuh sel kanker. Dalam beberapa kasus radioterapi hanya diberikan untuk membantu pengobatan kanker. Sebagai contoh, radioterapi diberikan untuk kanker yang tumbuh kembali yang menjadi pokok bahasan dalam bab ini. Kegagalan radioterapi untuk mengeliminasi tumor dapat disebabkan beberapa hal, antara lain ukuran tumor yang besar, volume radiasi tidak sesuai, tumor berada dalam keadaan hipoksik, sel tumor berada dalam siklus sel yang tidak berespons terhadap radiasi, dan dosis total yang harus diberikan tidak sesuai karena dibatasi oleh jaringan sehat sekitar tumor (Rukstalis, 2002; Moding dkk., 2013). Untuk mengatasinya, sebagai salah satu contoh pada kasus kanker prostat, adalah pendeteksian dini dengan monitor PSA (*prostate serum antibody*) serum dan biopsi jarum prostat (Ruktalis, 2002) atau menggunakan berbagai macam senyawa kimia, seperti *amifostine* yang membuat sel kanker lebih radiosensitif (Moding dkk., 2013).

Baik sel kanker maupun sel normal akan mengalami peristiwa yang sama dan hanya saja pada sebagian besar jenis kanker memperlihatkan kepekaan yang lebih tinggi terhadap sinar radiasi daripada sel normal. Diharapkan pada pengobatan penyakit kanker, semua sel kanker telah mengalami kematian sebelum terjadi cedera yang berlebih pada sel-sel normal yang masih hidup. Apabila pemberian radiasi dihentikan maka sel normal ini akan kembali sehat, seperti sediakala. Keadaan ini bisa dicapai apabila dosis sinar yang diberikan tidak melewati ambang dosis kemampuan hidup sel normal dan apabila tidak terlalu banyak jaringan yang terikut, serta pada radiasi. Sel-sel yang masih tahan hidup akan mengadakan perbaikan kerusakan DNA-nya sendiri. Kemampuan reparasi DNA sel normal lebih baik dan lebih cepat dari sel kanker. Keadaan ini dipakai sebagai dasar untuk radioterapi pada kanker (Moding dkk., 2013; Asroel, 2002). Ini berarti semakin sedikit jumlah sel kanker yang disinari semakin tinggi kemungkinan penyembuhannya. Sebagai contoh adalah kanker payudara. Setelah jaringan kanker beserta jaringan normal sekitarnya dioperasi maka menjadi “tugas” radiasi untuk membersihkan sel-sel kanker yang tertinggal. Metode ini disebut sebagai radiasi pasca bedah (Paumier & Le Pechoux, 2013).

Radiasi gamma dengan intensitas tinggi dapat mematikan sel. Hal ini digunakan dalam teknik radioterapi untuk mengobati kanker dengan menargetkan sel kanker dengan berkas radiasi dan kemudian memutar arah sumber berkas, seperti pada Gambar 8.3. Sel normal akan menerima dosis sinar gamma lebih rendah daripada sel kanker di mana semua berkas menyatu. Salah satu prinsip radioterapi adalah bertujuan untuk membunuh sel kanker sembari mencegah sesedikit mungkin efek terhadap sel normal (Moding dkk., 2013).



Sumber: Moding dkk., (2013).

Gambar 8.3 Teknik radioterapi dengan radiasi energi tinggi, seperti sinar gamma dengan target utama sel kanker menggunakan berkas radiasi yang diputar (tanda panah).

Efek samping terapi radiasi sebenarnya tidak selalu muncul, tetapi dapat menimbulkan rasa tidak nyaman, bahkan terkadang cukup parah. Efek dapat dirasakan beberapa hari/minggu sejak terapi dimulai dan menghilang beberapa waktu setelah radiasi dihentikan atau baru muncul beberapa bulan atau beberapa tahun kemudian yang biasanya bersifat kronik/permanen. Berbeda dengan kemoterapi yang efeknya mengenai seluruh tubuh, khususnya sel yang membelah dengan cepat, dan relatif sama dari satu orang ke

orang lain, efek samping radioterapi berbeda-beda bergantung pada area tubuh yang diterapi. Selama radioterapi tubuh membutuhkan banyak energi untuk memulihkan sel sehat yang rusak.

Setelah terapi dihentikan, efek ini lambat laun akan menghilang. Berikut beberapa efek samping radioterapi (Hussey, 1993; Syahrudin, 1984; Suhartati, 1999).

- 1) Penampilan kulit. Efek samping ini adalah perubahan kulit pada area yang diterapi. Setelah beberapa kali biasanya kulit tampak merah, gosong, mengering, dan gatal, lebih gelap dibandingkan sekitarnya, dan lebih sensitif terhadap sinar matahari. Tetapi sebaliknya kulit dapat menjadi lembab, basah, dan mengalami iritasi/lecet, terutama di lipatan-lipatan tubuh, serta terjadi infeksi. Biasanya efek ini akan menghilang beberapa minggu setelah iradiasi dihentikan.
- 2) Rambut rontok. Radioterapi di daerah kepala dapat mengakibatkan rambut rontok sebagian atau seluruhnya. Tetapi setelah terapi selesai rambut akan tumbuh lagi, walau tekstur dan warnanya mungkin sedikit berbeda.
- 3) Perubahan pada mulut. Radiasi di daerah kepala dan leher kadang membuat gigi mudah keropos, sariawan, dan mulut kering. Mungkin juga kesulitan menelan, selain sakit juga karena ludah mengental menyebabkan mulut terasa kering.
- 4) Kondisi daerah dada dan payudara. Radioterapi pada kanker payudara dapat menyebabkan bahu agak sulit digerakkan, iritasi, atau bengkak. Efek lain yang sering terjadi pada radiasi di daerah dada adalah sakit saat menelan, batuk, demam, dan sesak napas.
- 5) Kondisi daerah perut. Terapi radiasi pada daerah perut dapat menyebabkan perut mulas, mual, maupun diare. Tetapi hal ini bisa juga hanya sekedar karena tegang menghadapi terapi itu. Diare sering muncul pada minggu ketiga atau keempat.

Banyak tindakan paliatif pada dosis rendah, seperti radioterapi untuk metastasis tulang tidak menyebabkan efek atau efeknya minimal, meskipun rasa sakit yang sesaat muncul pada hari-hari setelah

pengobatan disebabkan karena edema yang menekan saraf di daerah yang diobati. Tabiat, keparahan, dan lamanya efek samping bergantung pada organ yang menerima radiasi dan tindakan radioterapi, serta kondisi pasien. Efek samping dari radiasi biasanya terbatas pada daerah yang dituju. Satu tujuan radioterapi modern adalah menurunkan efek samping hingga minimum dan membantu pasien untuk mengerti dan memahami efek samping yang tidak dapat dihindari. Pasien harus menanyakan perihal radiasi onkologi atau perawat onkologi radiasinya tentang hasil dan medikasi yang mungkin dapat memperkecil efek sampingnya (Tjokronagoro, 2004; Gray dkk., 1986). Namun, efek tentang kemungkinan munculnya kanker kedua pasca radioterapi masih belum dibahas secara mendetail. Dalam paragraf-paragraf berikut ini dibahas tentang keganasan kedua atau kemunculan kembali kanker pasca radioterapi.

D. Penelaahan Keganasan Kedua

Seperti halnya kemoterapi, radioterapi juga dapat merusak sel-sel yang sehat di dalam tubuh. Radiasi sangat merusak kekebalan tubuh dan juga kromosom. Radioterapi merupakan karsinogen yang sangat kuat dan dapat menimbulkan kanker sekunder (kedua) pada pasien. Dalam suatu penelitian, sekitar 17% pasien yang melakukan radioterapi akan menderita kanker kedua (berjenis lain) dalam jangka waktu 20 tahun di tempat yang diradiasi. Dr. Lucien Israel, konsultan di National Cancer Institute, USA, dalam tahun 1978 menyatakan bahwa bagi orang-orang yang telah diterapi dengan radiasi kemungkinan besar kankernya akan menyebar ke tempat lain. Radioaktivitas untuk membunuh sel kanker dapat memicu mutasi yang dapat menyebabkan kanker baru yang berjenis lain (Israel, 1978).

Radiasi selain bermanfaat mematikan kanker, juga dapat menyebabkan kerusakan pada sel normal yang dapat mengarah ke pembentukan sel kanker kedua beberapa waktu atau tahun sesudahnya. Salah satu bukti bahwa seorang wanita berumur muda yang diobati dengan radiasi di bagian dada dan leher untuk limfoma hodgkin memiliki risiko lebih tinggi untuk menderita kanker payudara atau paru dibandingkan seseorang yang tidak pernah diobati dengan

radiasi. Hal ini telah menjadi perhatian sejumlah dokter onkologi. Keyakinan mereka adalah bahwa risiko kemunculan kanker kedua, meskipun diduga meninggi, sebenarnya masih sangat kecil. Risiko kanker kedua ini sedikit lebih tinggi untuk pasien muda. Akan tetapi, sebenarnya keuntungan yang didapat dari radioterapi jauh lebih besar daripada risiko tersebut. Untuk itu, radiasi seringkali tidak untuk pasien lebih muda jika dirasa mereka dapat diobati dengan cara lain untuk kualitas yang sama. Para ahli onkologi saat ini memberikan informasi tentang risiko pengobatan dan dapat mengarahkan pasien akan risiko individualnya. Kesempatan yang kecil dari kemunculan kanker di masa mendatang seharusnya tidak membuat seseorang menolak pengobatan yang sangat dibutuhkannya saat itu (Balducci dkk., 2001; American Cancer Society, 2016).

Transisi dari radioterapi konvensional ke *three-dimensional conformal radiation therapy* (3D-CRT) akan menyebabkan turunnya volume jaringan normal yang ikut menerima dosis radiasi tinggi, dan mempertinggi dosis pada volume target yang meliputi tumor itu sendiri dan sejumlah terbatas jaringan normal. Dengan demikian, juga menurunkan jumlah sarkoma dan karsinoma. Sebaliknya, perubahan dari 3D-CRT ke *intensity-modulated radiation therapy* (IMRT) akan melibatkan lebih banyak bidang dan histogram dosis-volume yang menunjukkan bahwa volume jaringan normal yang terpapar akan lebih tinggi untuk menurunkan dosis. Di samping itu, jumlah unit monitor juga bertambah dengan faktor 2 sampai 3, yang mempertinggi pajanan seluruh tubuh, disebabkan karena kebocoran radiasi. Kedua faktor cenderung akan menaikkan risiko kemunculan kanker kedua. Diketahui, IMRT tampaknya hampir dua kalinya dalam menyebabkan insiden keganasan kedua dibandingkan radioterapi konvensional dari sekitar 1% menjadi 1,75% untuk pasien yang bertahan hidup 10 tahun. Jumlah ini mungkin lebih besar lagi untuk pasien dengan masa hidup lebih lama (atau untuk pasien berumur muda), tetapi rasionya haruslah sama (Hall & Wu, 2003).

Tabel 8.1 menampilkan risiko relatif dari seluruh jenis kanker kedua akibat terapi kombinasi dibandingkan radioterapi saja. Kasus total dibandingkan jumlah wanita dengan radioterapi plus kemoterapi dan/atau terapi hormonal sekitar 3,0%, sedangkan untuk

Buku ini tidak diperjualbelikan.

kasus akibat radioterapi saja adalah sekitar dua kali lipat, yaitu 6,7%. Hal ini menunjukkan bahwa risiko kemunculan keganasan kedua sekitar dua kali lipat pada pasien yang menjalani pasca radioterapi saja dibandingkan terapi kombinasi radioterapi dan kemoterapi (Pedersen-Bjergaard, 1997).

Tabel 8.1 Risiko relatif dari seluruh jenis kanker kedua akibat terapi kombinasi dibandingkan radioterapi (RT) saja.

Usia saat pengobatan (tahun)	Risiko relatif (95% Confidence Interval)	P-value	Kasus/jumlah wanita dengan RT plus kemoterapi dan/atau terapi hormonal	RT saja
<50	0,43 (0,16–1,14)	0,09	5/164 (3,0%)	27/420 (6,4%)
50 - 64	0,44 (0,15–1,29)	0,1	4/142 (2,8%)	31/407 (7,6%)
65+	0,82 (0,09–7,51)	>0,5	1/128 (0,8%)	5/106 (4,7%)
Semua	0,47 (0,23–0,92)	0,03	10/334 (3,0%)	63/933 (6,7%)

Sumber: Pedersen-Bjergaard, 1997

Pada Tabel 8.2 terlihat bahwa di antara 5.248 pasien kanker payudara dalam studi *cohort* oleh Zhang dkk. (2011; 2012) dari Departemen Epidemiologi, Centre for Radiation, Chemical and Environmental Hazards, Health Protection Agency, Didcot, UK, dan di kota Florence, Italia, yang di-*follow up* dari 1965 sampai 1994, ditemukan 261 (5%) pasien menderita kanker payudara *contra-lateral*, 8 (0,15%) pasien menderita leukemia dan total 118 pasien (2,25%) menderita kanker kedua dengan jenis lain selama periode *follow-up*. Waktu median untuk kemunculan keganasan kedua adalah 3 tahun untuk kanker payudara *contra-lateral*; 4,5 tahun untuk leukemia dan 4,4 tahun untuk jenis kanker lainnya. Dari penelaahan lebih lanjut, ditemukan bahwa risiko keganasan kedua dapat diperkecil jika semua kelenjar getah bening lokoregional (*internal mammary chain, supraclacicular nodes, axillary nodes*) dan dinding dada diradiasi pada waktu yang sama. Hal ini memberikan implikasi dalam praktek klinis ketika memutuskan area yang menjadi target radioterapi; dan bahwa pengobatan radiasi parsial kelenjar getah bening lokoregional dapat meningkatkan risiko keganasan kedua dan haruslah secara ideal dihindari.

Tabel 8.2 Jumlah dan jenis keganasan kedua pasca radioterapi.

Jenis kanker kedua	Jumlah total pasien dengan kanker kedua	Jumlah pasien dengan kanker kedua pasca RT
Kanker payudara kontralateral	261	103
Leukemia	8	7
Jenis lain (gabungan)	118	54

Sumber: Zhang dkk., (2012)

Potensi efek karsinogenik radiasi (terapi) telah diketahui sejak bertahun-tahun lalu. Potensi timbulnya keganasan kedua (keganasan pasca radiasi) diketahui terjadi pada area atau di sekitar area yang diiradiasi beberapa lama setelah waktu laten sejak pajanan pertama, tetapi mekanisme molekuler karsinogenesis tetap belum sepenuhnya diketahui. Hongyo dkk. (2004) dari Universitas Osaka Jepang menganalisis jaringan dari 19 pasien kanker kolorektal atau sarcoma jaringan lunak setelah radioterapi (dosis total 50–55 Gy) terhadap kanker serviks uterin untuk mendeteksi adanya mutasi gen *p53*, *K-ras*, *c-kit*, *beta-catenin*, *fas* dan *bak* dengan metode PCR-Cold SSCP diikuti dengan *direct sequencing*. Hasilnya menunjukkan bahwa mutasi ditemukan pada 50% kanker kolorektal dan 56% dari sarcoma jaringan lunak, tetapi berbeda jenis dari tumor primernya, dan meskipun tidak berbeda nyata karena sedikitnya jumlah sampel. Ada kecenderungan daya tahan hidup lebih lama pada pasien tanpa mutasi *p53* dibandingkan kasus dengan mutasi (Hoshida dkk., 2005). Kanker serviks dan kolorektal primer tercatat memiliki mutasi *K-ras* (15–40%), tetapi tidak ada mutasi pada keganasan kedua, yang menunjukkan karsinogenesis yang berbeda. Lebih dari 30% mutasi *c-kit* dan *beta-catenin* ditemukan dalam tumor jaringan lunak tetapi tidak ada pada semua jaringan kanker kolorektal. Disimpulkan bahwa status gen *p53* memberikan informasi prognostik yang bermanfaat dalam keganasan pasca-radiasi, tetapi bukan gen *K-ras*. Mutasi gen *Fas* dan *bak* juga ditemukan, menandakan bahwa lajur apoptosis dapat berperan dalam karsinogenesis pada keganasan pasca-radiasi. Gen *c-kit* dan *beta-catenin* dapat berkontribusi pada sarcoma pasca pajanan radiasi, tetapi tidak pada kanker kolorektal.

Gonzalez dkk. (2011) dari *Radiation Epidemiology Branch, National Cancer Institute, Bethesda, MD 20892, USA*, melakukan studi terkait tindakan perbaikan dalam memperpanjang masa hidup pasien terutama tentang risiko kemunculan kanker atau keganasan kedua setelah radioterapi. Penelitiannya bertujuan untuk mengestimasi proporsi kanker kedua akibat radioterapi melalui data registrasi kanker dari *US Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER)* terhadap 15 jenis kanker yang secara rutin diobati dengan radioterapi (oral dan faring, kelenjar saliva, rektum, anus, laring, paru, jaringan lunak, payudara wanita, serviks, endometrial, prostat, testis, mata dan orbita, otak dan sistem saraf, dan tiroid). Usia pasien paling muda adalah 20 tahun dan menderita tumor mampat serta tercatat pada SEER registries antara 1 Januari 1973 dan 31 Desember 2002. Dari 647.672 pasien yang bertahan hidup 5 tahun di-follow hingga 12 tahun (SD 4,5 dan kisaran 5–34), 60.271 (9%) di antaranya menderita kanker padat (*solid*) kedua. Untuk setiap sisi kanker pertama RR dari perkembangan kanker kedua berhubungan dengan radioterapi melebihi 1, dan bervariasi dari 1,08 (95% CI 0,79–1,46) setelah kanker mata dan orbit hingga 1,43 (1,13–1,84) setelah kanker testis. Pada umumnya, RR tertinggi untuk organ yang tipikal menerima dosis lebih tinggi dari 5 Gy, menurun dengan bertambahnya usia saat diagnosis, dan bertambah dengan waktu sejak diagnosis. Diperkirakan total terdapat 3266 (2862–3670) kanker mampat kedua yang mungkin berkaitan dengan radioterapi, yang mana 8% (7%–9%) dari seluruh pasien radioterapi (≥ 1 tahun bertahan hidup) dan lima kanker eksek per 1000 pasien diobati dengan radioterapi 15 tahun setelah diagnosis. Disimpulkan bahwa proporsi kanker kedua berkaitan dengan radioterapi relatif kecil, yang berarti bahwa sebagian besar adalah disebabkan oleh faktor lain, seperti pola hidup dan genetika.

Telah dilakukan pula pengkajian terhadap risiko kanker kedua dari aspek molekuler antara lain oleh Best T dkk. dari University of Chicago (Best dkk., 2011). Hasil pengkajian menunjukkan yang menyajikan adanya dua varian genetik yang sangat terkait dengan meningkatnya risiko kemunculan kanker kedua pada pasien limfoma Hodgkin yang ditangani dengan radiasi yang disebut *single nu-*

cleotide polymorphisms (SNP) pada kromosom 6. Penderita selamat (*survivor*) yang memiliki *risk-conferring* SNP memiliki kecenderungan lebih tinggi menderita kanker kedua daripada yang tidak memiliki SNP. Untuk menemukan di bagian mana dari kromosom yang berubah, mereka men-*scan* DNA dan menemukan bahwa dari 178 orang, 96 di antaranya menderita kanker kedua. Dua SNP pada daerah kromosom diketahui sebagai 6q21 yang menunjukkan asosiasi yang secara statistik berbeda nyata dengan risiko kanker kedua. Namun, bagaimana varian genetik tersebut dapat menyebabkan risiko kanker masih belum diketahui secara jelas. Daerah kromosom 6 terdapat varian yang berada di dekat gen *PRDM1*. Studi lain mengidentifikasi *PRDM1* sebagai gen penekan tumor. Eksperimen tambahan menunjukkan bahwa ada hubungan dengan tingkat yang rendah dari protein PRDM1 yang akan bertambah tinggi untuk merespons radiasi hanya pada sel yang memiliki alel yang “protektif” melawan kanker kedua.

Terapi radiasi (radioterapi) dan kemoterapi terbukti dapat meningkatkan laju ketahanan hidup sebagian besar penderita kanker saat ini. Penderita kanker dapat hidup lebih lama sehingga jauh lebih penting untuk mempelajari efek jangka panjang dari pengobatan kanker. Dari semua komplikasi tertunda yang mungkin muncul dari pengobatan kanker, kemunculan kanker kedua merupakan hal yang paling serius. Seseorang dapat menderita lebih dari satu jenis kanker selama masa hidupnya. Kanker adalah penyakit umum, namun tidak semua kanker kedua disebabkan oleh pengobatan kanker. Sebagai contoh, perubahan gen tertentu yang diturunkan dapat mempertinggi risiko seorang wanita menderita kanker payudara dan kandungan. Demikian juga, saat terpapar substansi penyebab kanker tertentu, seperti asap rokok dapat menempatkan seseorang pada risiko lebih tinggi untuk terjangkit beberapa jenis kanker, seperti kanker paru, laring (pita suara), tenggorokan, dan mulut. Meskipun sangat sulit untuk mengetahui penyebab pasti kanker seseorang, sangat penting untuk difokuskan pada risiko kanker kedua yang mungkin terkait dengan pengobatan kanker sebelumnya (Kentjono, 2004).

Untuk saat ini masih terdapat pertanyaan apakah kanker primer kedua berasal dari ketidak stabilan genomik somatik akibat radiasi setelah radioterapi keganasan yang pertama? Sejumlah informasi terkait isu ini masih sangat jarang, yang menuju pada kesimpulan bahwa tidak bisa dipungkiri atau disangkal bahwa induksi ketidak stabilan gen oleh radiasi terlibat dalam proses ini. Akan tetapi, hasil uji secara *in vitro* menunjukkan bahwa ketidak stabilan genomik akibat radiasi terjadi melalui efek *bystander* atau bertambahnya laju mutasi pada induk sel normal, tetapi sel terkena iradiasi di mana mekanisme transfernya secara *in vivo* memerlukan penelitian lebih lanjut. Penelitian untuk mendeteksi progresi temporal ketidak stabilan genomik dan mengidentifikasi kejadian genetik diam, seperti halnya diinduksi radiasi masih sangat diperlukan. Disebabkan karena hampir 1 dalam 10 diagnosis kanker adalah keganasan kedua (atau lebih) maka menjadi penting untuk memahami kontribusi radioterapi pada induksi kanker kedua dan perlu dilakukan usaha yang terkoordinasi baik untuk menentukan peranan ketidak stabilan genomik yang terjadi. Catatan lain bahwa keganasan kedua ini juga dapat disebabkan oleh pemberian adjuvant pada beberapa kasus. Namun, risiko absolutnya kecil dan pengaruh faktor predisposisi lain, seperti riwayat kanker keluarga dan riwayat merokok, perlu diselidiki dalam studi prospektif, di mana akan lebih baik jika dilakukan dengan waktu tindak lanjut yang cukup lama untuk menyingkirkan kemungkinan komplikasi lain yang muncul kemudian.



BAB IX

PENUTUP

Radiasi adalah suatu keniscayaan, ada secara nyata di dunia, selalu ada di sekitar kita, bahkan di dalam tubuh kita. Radiasi bukanlah sesuatu yang sering dipikirkan kebanyakan orang, dan ketika dibicarakan, mereka biasanya beralih ke perihal efeknya, seperti yang digambarkan dalam berbagai film. Bahkan ada pendapat jika terkena pajanan radiasi maka akan mengubah mereka menjadi monster yang mengerikan atau *superhero*. Radiasi adalah bagian dari dunia nyata kita. Radiasi bukan sesuatu yang harus diikuti, tetapi harus kita waspadai (Atomic Energy Regulation Boards, 2017). Manfaat yang sangat dahsyat akan diperoleh jika kita mampu mengelolanya dengan baik dan hati-hati.

Saat ini pemanfaatan radiasi atau tenaga nuklir semakin meluas dalam berbagai aspek kehidupan, meliputi penelitian dan pengembangan, penambangan, kesehatan, transportasi, lingkungan, dan yang terbesar adalah pembangkitan energi. Tujuannya adalah untuk meningkatkan kesejahteraan rakyat dengan mengutamakan keselamatan radiasi, yakni melindungi pekerja, anggota masyarakat, dan lingkungan hidup dari bahaya radiasi dengan mengikuti semua ketentuan, baik pedoman kerja baku atau peraturan perundangan

Buku ini tidak diperjualbelikan.

(PP No. 58, 2015). Peraturan perundang-undangan ini menjadi acuan pokok dalam pelaksanaan manajemen keselamatan radiasi di instalasi nuklir atau fasilitas radiasi.

Sel adalah misteri kehidupan yang sangat mengagumkan yang diciptakan oleh Tuhan sebagai tanda kekuasaan-Nya. Sel hanya berasal dari sel hidup yang lain melalui proses pembelahan sel dan menjalankan fungsi hidup, yakni memerlukan energi, tumbuh, dan memiliki ukuran terbatas. Dengan mempelajari makhluk hidup, kita mampu menguak rahasia besar yang terkandungnya, salah satunya adalah sel. Selama berabad-abad para ilmuwan telah meneliti sel dan memanfaatkan sifat-sifatnya untuk membantu kemaslahatan hidup manusia. Mempelajari biologi sel juga sangat bermanfaat antara lain sebagai dasar untuk mengetahui perkembangan ilmu pengetahuan seperti bioteknologi dan kesehatan atau ilmu tentang penyakit serta cara mengobatinya (Gupta dkk., 2016). Pertumbuhan dan mekanisme dalam sel adalah proses yang diatur secara sempurna dan kompleks untuk merespons proses spesifik perkembangan suatu organisme. Akan tetapi, terkadang mekanisme kontrol yang sempurna, seperti proses pembelahan sel dapat mengalami gangguan atau kerusakan akibat faktor luar, seperti radiasi atau faktor lain sehingga sel membelah tanpa kendali serta menuju ke pertumbuhan tumor atau kanker (Eisenstein, 2020).

Kanker yang menjadi momok mengerikan adalah sekelompok keadaan patologik heterogen, di mana sel membelah secara tidak normal dan gagal berdiferensiasi, serta menyerang jaringan normal di sekelilingnya. Ada ratusan jenis kanker yang berasal dari hampir setiap jenis sel dalam organisme mamalia. Satu hipotesis menyatakan bahwa jalur molekuler yang dimediasi *p53* yang mengontrol pertumbuhan sel kanker tidak berfungsi sebagaimana mestinya, apapun heterogenitas biologinya. Hal ini akan membantu memberikan pengertian mendasar untuk menangani penyakit kanker. Salah satunya adalah menyibak fenomena gen *p53* dan *K-ras* yang terlibat langsung atau tidak langsung dalam sebagian besar keganasan pada manusia termasuk mengetahui fungsi biokimia kedua gen dan mutasinya (Hongyo dkk., 2004).

Teknologi nuklir berperan dalam membantu mengungkapkan struktur dan sifat sel, termasuk efek negatif yang dapat muncul akibat interaksi radiasi dengan sel (IAEA, 2020). Oleh karena itu, sepatutnya kita mempelajari sel dan pengetahuan ini akan menjadi dasar pengungkapan proses dan efek biologi yang muncul sebagai hasil interaksi sel dengan radiasi. Di antara sejumlah indikator biologi akibat radiasi adalah aberasi kromosom, khususnya disentrik, yang merupakan "biomarker" khas radiasi dan termasuk metode pengkajian dosis radiasi pengion yang paling dapat diandalkan. Kerusakan DNA akibat radiasi terbukti berperan penting dalam menyebabkan mutasi, aberasi kromosom, inaktivasi sel dan efek seluler lain, seperti kematian yang bergantung pada integritas genom (Vodicka dkk., 2018).

Kematian sel merupakan efek akut somatik akibat pajanan radiasi. Hal ini terjadi karena adanya dua mekanisme, yaitu penghambatan mitosis yang diakibatkan oleh dosis radiasi menengah dan menyebabkan penundaan kematian sel dan kematian seluler segera yang diakibatkan oleh dosis radiasi sangat tinggi. Perubahan materi genetik konsisten dengan pembelahan sel yang terus-menerus dan biasanya dimanifestasikan oleh perubahan yang tak terlihat dalam tampilan seluler tetapi berupa mutasi titik (resesif) yang dapat diturunkan ke generasi berikutnya (teratogenesis) (Adewoye dkk., 2015).

Dalam mengkaji pajanan radiasi, perkiraan dosis yang cepat dan masuk akal sangat diperlukan untuk penanganan korban dan memperkirakan risiko yang nyata atau terduga terkena pajanan radiasi. Pengetahuan tentang kuantitas dosis serap, satu angka dengan satuannya, tentu tidak cukup untuk digunakan dalam mengevaluasi risiko yang terkait pajanan radiasi ini. Hal ini akan membantu para profesional dan pihak lain dalam pengamatan yang lebih baik dari kegiatan proteksi radiasi.

Keberhasilan utama di masa mendatang tampaknya difokuskan pada bagaimana mengkarakterisasi respons sel di tingkat molekuler. Isu yang lain adalah memahami bagaimana sel mengkoordinasi aktivitas sistem multipel yang merespons kelainan DNA, seperti DSB dan bagaimana berbagai lajur (*pathways*) tersebut dimodulasi sela-

ma siklus sel. Hal tersebut memerlukan pengembangan atau inovasi teknik yang lebih cepat dan sensitif untuk mengevaluasi kerusakan DNA, khususnya akibat radiasi pengion, karena terbukti berperan penting dalam menyebabkan mutasi, aberasi kromosom, inaktivasi sel, dan efek seluler lainnya yang bergantung pada integritas genom. Salah satu contoh yang telah dibahas secara mendalam adalah *comet assay*.

Di balik fungsinya yang dapat menyembuhkan penyakit kanker, tindakan radioterapi berpotensi menimbulkan risiko tersendiri sehingga perlu dipahami dan dikaji lebih lanjut sebelum menggunakannya. Dalam meningkatkan kualitas pelayanan pasien kanker, khususnya dalam pengobatan radioterapi, tim medis memerlukan edukasi dan pemantauan rutin, antara lain dari ahli proteksi radiasi (IAEA, 2014). Hal ini sangat penting dilakukan mengingat penggunaan energi nuklir pada sistem radioterapi memiliki manfaat besar pada pasien kanker jika diterapkan dengan prosedur yang tepat dan ketat. Penggunaan radiasi pada pelayanan radioterapi ini bagaikan pisau bermata dua. Ada manfaat dan sekaligus ada risikonya sehingga harus benar-benar tepat dalam penggunaannya. Jika sesuai prosedur standard, radioterapi tidak akan menimbulkan efek samping. Maka dari itu harus selalu ada pemantauan dan edukasi karena salah satu teknologi nuklir ini semakin hari semakin berkembang.

Masih banyak hal terkait biologi radiasi yang belum diungkapkan di dalam buku ini, antara lain pengkajian epidemiologi radiasi alam tinggi di mana Kabupaten Mamuju dapat dijadikan sebagai laboratorium alam dalam mempelajari fenomena respons adaptif dan risiko jangka panjang akibat pajanan radiasi dosis rendah. Demikian halnya pengkajian dan penelitian tentang kurva daya tahan hidup sel dan modelnya serta isoeфек, *Relative Biological Effectiveness* (RBE), efek *bystander* atau epigenetik, efek radiasi pada perkembangan embrio dan janin, serta penyakit menurun (heritable) akibat radiasi, dan pengkajian proteomik.

Mekanisme atau respons biologis yang berubah akibat radiasi, khususnya untuk dosis rendah, dapat terjadi secara bersamaan, kompetitif, antagonis, aditif, atau bahkan sinergistik, dan hal ini

belum sepenuhnya dipahami. Kurangnya kajian hubungan sebab akibat ini mungkin disebabkan oleh fakta bahwa efek spesifik pada sel/jaringan yang diamati dalam eksperimen *in vitro* dan *in vivo* tidak dapat mencerminkan respons yang sebenarnya dalam tubuh secara keseluruhan. Kurangnya bukti tersebut mungkin juga sebagian karena keterbatasan penggunaan populasi hewan yang seragam (jenis kelamin yang sama, usia, pola makan, gaya hidup, dan latar belakang genetik) dan membandingkannya dengan populasi manusia yang beragam. Sebagai catatan, rentang dosis dan laju dosis yang digunakan secara eksperimental biasanya lebih tinggi daripada paparan lingkungan. Ada kemungkinan bahwa mekanisme biologis yang berbeda berdampak pada organisme pada tingkat sel saja dan mungkin tidak berdampak pada risiko kanker secara keseluruhan (Leblanc & Burt, 2019).

DAFTAR PUSTAKA

- 10 Contoh Radiasi Dalam Kehidupan Sehari-hari. (2022). RT. <https://sainsmania.com/10-contoh-radiasi-dalam-kehidupan-sehari-hari/>
- Adewoye, A. B., Lindsay, S. J., Dubrova, Y. E., & Hurles, M. E. (2015). The genome-wide effects of ionizing radiation on mutation induction in the mammalian germline. *Nature Communications*, 6(1), 6684.
- Adl, S. M., Simpson, A. G. B., Lane, C. E., Lukeš J., Bass D., Bowser S. S., Brown M. W., Burki E, Dunthorn M., Hampl V, Heiss A., Hoppenrath, M., Lara E., le Gall L., Lynn D. H., McManus H., Mitchell E. A. D., Mozley-Stanridge, S. E., Parfrey, L. W., ... Spiegel, F W (2012). The revised classification of eukaryotes. *Journal of Eukaryotic Microbiology*, 59(5), 429–514.
- Agrawala, P. K., Adhikari, J. S. & Chaudhury, N. K. (2010). Lymphocyte chromosomal aberration assay in radiation biodosimetry. *J. Pharm Bioallied Sci.*, 2(3), 197–201.
- Akhadi, M. (2000). *Dasar-dasar Proteksi Radiasi*. PT Rineka Cipta.
- Al-Salmani, K., Abbas, H. H. K., Schulpen, S., Karbaschi, M., Abdalla, I., Bowman, K. J., So, K. K., Evans, M. D., Jones, G. D. D., Godschalk, R. W., & Cooke, M. S. (2011). Simplified method for the collection, storage, and comet assay analysis of DNA damage in whole blood. *Free Radical Biology and Medicine*. 51(3): 719–725.

- Alatas, Z. (2001, 03 April). Status mutakhir efek biologi radiasi. *Buletin ALARA*.
- Albert, B., Johnson, A., Lewis, J. Raff, M., Roberts, K., & Walter, P. (2008). *Molecular Biology of the Cell, 5-th ed.* GarlandScience.
- Albertini, R. J., Anderson, D., Douglas, G. S., Hagmar, L., Hemminki, K., Merlo, E., Natarajan, A. T., Norppa, H., Shuker, D. E. G., Tice, R., Waters, M. D., & Aitio, A. (2000). IPCS guidelines for the monitoring of genotoxic effects of carcinogens in humans. International Programme on Chemical Safety, *Mutation Research*, 463(2), 111–172.
- Alberts, B., Bray D., Hopkin, K., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K., & Walter, P. (2003). *Essentials of Cell Biology, Edisi ke-empat.* Garland Science.
- Alsatari, E. S., Azab, M., Khabour, O. E., Alzoubi, K. H., & Sadiq, M. F. (2012). Assessment of DNA damage using chromosomal aberrations assay in lymphocytes of waterpipe smokers, *Int. J. Occup Med Environ Health*, 25(3), 218–224.
- Alshedi, A. (2015). Radiation Units and Quantities, Third Lecture. Diakses pada 1 September 2022, dari <https://slideplayer.com/slide/4472985/>
- Alsner, J., Høyer, M., Sørensen, S. B., & Overgaard, J. (2001). Interaction between potential doubling time and TP53 mutation: predicting radiotherapy outcome in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Radiation Oncology, Biology and Physics*, 49(2), 519–525.
- Amaral, A. (2002). Trends in biological dosimetry: *An overview*, *Braz Arch Biol Technol*, 45, 119–124.
- American Cancer Society. (2019). Cancer Treatment and Survivorship Facts & Figures, RT. <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/190.00.pdf>
- Andem, A. B., Agbor, R. B. & EKPO, I. A. (2013). Review of comet assay: a reliable tool for assessing DNA damage in animal models. *Journal of Current Research Science*, 1(6), 405–427.
- Antonczyk, K. P., Elsasser, T. H., Nowak, E. G., & Schloz, G. T. (2009). Distribution of double strand breaks induced by ionizing radiation at the level of single DNA molecules examined by atomic force microscopy. *Radiation Research*, 172, 288–295.
- Asroel, H. A. (2002). *Penatalaksanaan radioterapi pada KNF*. USU Library, Medan.

- Astiti, I. N., Anggraito, Y. U., & Syaifudin, M. (2018). Analisis tingkat kerusakan DNA pada sel limfosit perokok dan pon perokok akibat paparan radiasi gamma dengan teknik Comet assay. *Life Science* 7(1), 16–23.
- Atencio, A., Grace, M., Bordens, R., Fritz, M., Horowitz, J. A., Hutchins, B., Indelicato, S., Jacobs, S., Kolz K., Maneval, D., Musco, M. L., Shinoda, J., Venook, A., Wen, S., & Warren, R. (2006). Biological activities of a recombinant adenovirus p53 (SCH 58500) administered by hepatic arterial infusion in a Phase 1 colorectal cancer trial. *Cancer Gene Therapy*, 13, 169–181.
- Atomic Energy Regulation Boards. (2017). Myths & facts about radiation. Diakses September, 2022. <https://aerb.gov.in/english/myths-facts-about-radiation>
- Aylon, Y & Oren, M. (2011). New plays in the p53 theater. *Curr Opin Genet Dev.*, 21, 86–92.
- Azqueta, A. & Collins, A. R. (2013). The essential comet assay: a comprehensive guide to measuring DNA damage and repair. *Archive Toxicology*, 87, 949–968.
- Azqueta, A., Meier, S., Priestley, C., Gutzkow, K. B., Brunborg, G., Sallette, J., Soussalineand, E., & Collins, A. (2011). The influence of scoring method on variability in results obtained with the comet assay. *Mutagenesis*, 26(3), 393–399.
- Bakshi, U. A. & Godse, A. P. (2009). Basic Electronics Engineering. *Technical Publications*, pp. 8–10.
- Balducci, L., Extermann, M., & Carreca, I. (2001). Management of breast cancer in the older woman. *Cancer Control*, 8(5), 431–441.
- Barbacid, M. (1987). Ras gene, *Annual Review of Biochemistry*, 56, 779–827.
- Barbosa, I. S., Magnata, S. P., Amaral, A., Sotero, G., & Melo, H. C. (2005). Dose assessment by quantification of chromosome aberrations and micronuclei in peripheral blood lymphocyte from patients exposed to gamma radiation. *Genetics and Molecular Biology*, 28, 452–457.
- Barnes, J. L., Zubair M., John, K., Poirier, M. C., & Martin, F. L. (2018). Carcinogens and DNA damage. *Biochemical Society Transactions*, 46, 1213–1224.
- Bartek, J. & Lukas, J. (2001). Are all cancer genes equal?. *Nature*, 411, 1001–1002.

- Baskar, R., Ryo, H., Nakajima, H., Hongyo, T., Li, L.Y., Syaifudin, M., Si, X. E., & Nomura, T. (2002). Spontaneous and radiation-induced tumorigenesis in p53 deficient mice. *International Congress Series*, 1236, 115–118.
- BATAN. (2005). *Dasar Proteksi Radiasi dan Lingkungan*. Pusdiklat.
- Bazan, V., Migliavacca, M., Zanna, I., Tubiolo, C., Grassi, N., Latteri, M. A., La Farina, M., Albanese, I., Dardanoni, G., Salerno, S., Tomasino, R. M., Labianca, R., Gebbia, N., & Russo, A. (2002). Specific codon 13 K-ras mutations are predictive of clinical outcome in colorectal cancer patients, whereas codon 12 K-ras mutations are associated with mucinous histotype. *Annals of Oncology*, 13(9), 1438–1446.
- Bedford, J. S. (1991). Sublethal damage, potentially lethal damage, and chromosomal aberrations in mammalian cells exposed to ionizing radiation. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 21, 1457–1469.
- Beirnsstein, S. E. (1962). Acute radiosensitivity in mice of differing W genotype. *Science*, 10, 428–429.
- Besson, U., De Ambrosis, A., & Mascheretti, P. (2010). Studying the physical basis of global warming: Thermal effects of the interaction between radiation and matter and greenhouse effect. *European Journal of Physics*, 31(2), 375–388.
- Best, T., Li, D., Skol, A.D., Kirchhoff, T., Jackson, S. A., Yasui, Y., Bhatia, S., Strong, L. C., Domchek, S.M., Nathanson, K. L., Olopade, O. I., Huang, R. H., Mack, T. M., Conti, D. V., Offit, K., Cozen, W., Robison, L. L., & Onel, K. (2011). Variants at 6q21 implicate *PRDM1* in the etiology of therapy-induced second malignancies after Hodgkin's lymphoma. *Nature Medicine*, 17, 941–943.
- Bianconi E., Piovesan, A., Facchin, F., Beraudi, A., Casadei, R., Frabetti, F., Vitale, L., Pelleri, M.C., Tassani, S., Piva, F., Perez-Amodio, S., Strippoli, P., & Canaider, S. (2014). An estimation of the number of cells in the human body. Retrieved March 14, 2014. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23829164>
- Bignold, L. P. (2015). Etio-Pathogenesis II, in: *Principles of Tumors, A Translational Approach to Foundations*. Academic Press.
- Biology Questions and Answers. (t.t). Structure of a Typical Animal Cell. Diakses 12 November, 2016, dari <https://www.biology-questions-and-answers.com/images/Cell-Structure.jpg>

- Blakely, W.F., Prasanna, P. G., Grace, M. B., & Miller, A. C. (2001). Radiation exposure assessment using cytological and molecular biomarkers, *Radiation Protection Dosimetry*, 97(1), 17–23.
- Boria, A.J. & Perez-Torres, C. J. (2020). Impact of mouse strain and sex when modeling radiation necrosis, *Radiat Oncol.* 15, 141.
- Bourre, L. (2020). DNA Damage Response (DDR). Dipublish Juni, 2020, dari <https://blog.crownbio.com/dna-damage-response>
- Bragado, P., Armesilla, A., Silva, A., & Porras, A. (2007). *Apoptosis by cisplatin requires p53 mediated p38alphaMAPK activation through ROS generation*. *Apoptosis*, 12, 1733–1742.
- Breimer, L. H. (1988). Ionizing radiation induced mutagenesis. *British Journal of Cancer*, 57, 6–18.
- Bronchud, M. H. (2007). Molecular Oncology, In: *Cancer From Mechanisms to Therapeutic Approaches*, Edited by Robert A. Meyer, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. *KgaA, Lakspur, CA. pp.* 3–54.
- Browning, K. S. & Bailey-Serres, J. (2015). *Mechanism of Cytoplasmic mRNA Translation*. *Arabidopsis Book.*, 13, e0176.
- Buchynska, L. G. & Nesina, I. P. (2006). Expression of the cell cycle regulators p53, p21 (WAF1/CIP1) and p16(INK4a) in human endometrial adenocarcinoma. *Experimental Oncology*, 28(2), 152–155.
- Bushong, S. C. (2001). *Radiologic Science for Technologist: Physics, Biology, and Protection, 7th ed.* St. Louis, Missouri: Mosby, Inc.
- Campbell, N. A., Reece, J. B., Lisa, A. U., Michael, L. C., Steven, A. W., Peter, V.M., & Robert, B. J., (2008). *Biologi Edisi 8 Jilid 1*. Penerbit Erlangga.
- Campbell, N. A., Reece, J. B., Mitchell, L. G. (2002). *Biology (6th ed.)* (106–128). Benjamin Cummings.
- Campbell, N. A., Williamson, B., & Heyden, R. J. (2006). *Biology: Exploring Life*, Pearson Prentice Hall, Boston, Massachusetts.
- Catena, C., Conti, D., Parasacchi, P, Marengo, P, Bortolato, B., Botturi, M., Leoni, M., Portaluri, M., Paleani-Vettori, P. G., & Righi, E. (1996). Micronuclei in cytokinesis-blocked lymphocytes may predict patient response to radiotherapy. *International Journal of Radiation Biology*, 70(3), 301–308.
- Chamary, J. V. (2019). A biologist explains: what is life?. *Forbes*. Diakses pada November 2021, dari <https://www.forbes.com/sites/jvchamary/2019/03/27/what-is-life/?sh=7edaa861c778>

- Chen, C. H., Endlich, B., Salavati, R., & Ling, C. C. (1993). Presence of point mutations in the *N-ras* gene in radiation-transformed rat embryo cells. *CancerResearch*, 53, 1511–1515.
- Choudhary, G. (2018). How to protect yourself from radiation. *CancerTherapy and Oncology International Journal*, 12(3), 555836.
- Cimmino, A., Calin, G.A., Fabbri, M., Iorio, M. V, Ferracin, M., Shimizu, M., Wojcik, S. E., Aqeilan, R. I., Zupo, S., Dono, M., Rassenti, L., Alder, H., Volinia, S., Liu, C. G., Kipps, T J., Negrini, M., & Croce, C. M. (2005). miR-15 and miR-16 induce apoptosis by targeting BCL2. *Proc Natl Acad Sci USA*, 102, 13944–13949.
- Collins, A. (2002). *in: In Situ Detecion of DNA Damage (Methods and Protocols), 1st ed., Didenko, V.V., The Comet Assay(Principles, Applications, and Limitations)*. Humana Press.
- Collins, A. R., Dušinská, M., & Horská, A. (2001). Detection of alkylation damage in human lymphocyte DNA with the comet assay. *Acta Biochimica Polonica*, 48, 611–614.
- Collins, A. R., Duthie, S. J., & Dobson, V. L. (1993). Direct enzymic detection of endogenous oxidative base damage in human lymphocyte DNA. *Carcinogenesis*, 14(9), 1733–1735.
- Collins, A. R., Oscoz, A. A., Brunborg, G., Gaivão, I., Giovannelli, L., Kruszewski, M., Smith, C. C. & Štětina, R. (2008). The comet assay: topical issues. *Mutagenesis*, 23(3), 143–151.
- Collins, T. J. (2007). ImageJ for microscopy, *BioTechniques*, 43, S25–S30.
- Cooper, G. M. (2000). *Chapter 14: The Eukaryotic Cell Cycle*. In: *The cell: a molecular approach* (2nd ed.). Washington, D.C, ASM Press.
- Cooper, G. M. (2000). *The Cell, A Molecular Approach*, 2nd edition. Boston University, Sunderland (MA): Sinauer Associates.
- Corominas, M., Sloan, S. R., Leon, J., Kamino, H., Newcomb, E. W, & Pellicer, A. (1991). Ras activation in human tumors and in animal model systems. *Environmental Health Perspective*, 93, 19–25.
- Crompton, N. E., Sigg, M. & Jaussi, R. (1994). Genome lability in radiation-induced transformants of C3H 10T1/2 mouse fibroblasts, *Radiation Research*, 138(1 Suppl), S105–S108.
- Crosby, M. E. (2007). *Cell Cycle: Principles of Control*. *Yale J. Biol Med.* 80(3): 141–142.

- Cucinotta, F. A., Kim, M. H., Willingham, V., & George, K. A. (2008). Physical and biological organ dosimetry analysis for international space station astronauts. *Radiation Research*, 170(1), 127–138.
- Culotta, E. & Koshland, D. E. Jr. (1993). P53 sweeps through cancer research. *Science*, 262, 1958.
- Curtis, R. A. (2016). Introduction to ionizing radiation, United States Department of Labor, 200 Constitution Ave., NW Washington, DC. (Diunduh 12 November, 2016) <https://www.osha.gov/SLTC/radiationionizing/introtoionizing/ionizinghandout.html>.
- Davis, A. J. & Chen, D. J. (2013). DNA double strand break repair via non-homologous end-joining. *Transl Cancer Res.*, 2(3), 130–143.
- Diamond, L. E., Guerrero, I. & Pellicer, A. (1988). Concomitant K- and N-ras gene mutations in clonal murine lymphomas. *Molecular Cell Biology*, 8, 2233–3336.
- Donehower, L. A., Harvey, M., Slagle, B. I., McArthur, M. J., Montgomery, C.A. Jr, Butel, J., & Bradley, A. (1992). Mice deficient for p53 are developmentally normal but susceptible to spontaneous tumors. *Nature*, 356, 215–221.
- Dong, Y L., Vadla, G.P, Lu, J. Y, Ahmad V, Klein, T J, Liu, L. F, Glazer, P M., Tian Xu, T, & Chabu, C. Y (2021). Cooperation between oncogenic Ras and wild-type p53 stimulates STAT non-cell autonomously to promote tumor radioresistance. *Communications Biology*, 4, 374.
- Dons, R. F & Cervený, T. J. (1989). *Triage and treatment of radiation injured mass casualties*. Dalam: Walker, R. I., Cervený, T. J. ed., *Medical Consequences of Nuclear Warfare*, TMM Publication, Maryland, 37–54.
- Downing, G. J. (2000). *Biomarkers and surrogate endpoints in clinical research: definitions and conceptual model*, Dalam: Biomarker: Clinical Research and Applications (Downing, G. J. ed.). Elsevier. 1–9.
- Downward, J. (2003). Targeting RAS signalling pathways in cancer therapy. *Nat. Rev. Cancer*, 3(1), 11–22.
- Dummer, R., Bergh, J., Karlsson, Y, Horowitz, J. A., Mulder, N. H., Huinink, D. T. B., Burg, G., Hofbauer, G., & Osanto, S. (2000). Biological activity and safety of adenoviral vector-expressed wild-type p53 after intratumoral injection in melanoma and breast cancer patients with p53-overexpressing tumors. *Cancer Gene Therapy*, 7, 1069–1076.

- Duran, A., Barquinero, J. E., Caballin, M. R., Ribas, M., & Barrios, L. (2009). Persistence of radiation-induced chromosome aberrations in a longterm cell culture. *Radiation Research*, 171(4), 425–437.
- Eastmond, D. A. & Tucker, J. D. (1989). Identification of aneuploidy-inducing agents using cytokinesis-blocked human lymphocytes and antikinetochore antibody. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 13, 34–43.
- Eisenstein, M. (2020). The secret life of cells. *Nature Methods*, 17, 7–10.
- El-Deiry, W. S. (2016). p21(WAF1) mediates cell-cycle inhibition, relevant to cancer suppression and therapy. *Cancer Research*, 76, 5189–5191.
- Elmore, S. (2007). Apoptosis: a review of programmed cell death. *Toxicologic pathology*, 35(4): 495–516.
- Erexson, G. L., Kligerman, A. D., Bryant, M. E., Sontag, M. R., & Halperin, E. C. (1991). Induction of micronuclei by X radiation in human, mouse and rat peripheral blood lymphocytes. *Mutation Research*, 253(2), 193–198.
- Erickson, K. L. & Gershwin, M. E. (1981). *Hereditary athymic Asplenis Lasat mice*, In: *Immunologic Defects in Laboratory Animals 1* (ershwin, M.E. and Merchant, B. Eds). Plenum Press, 297–321.
- Errol, C. E., Graham, C.W., Wolfram, S., Richard, D. W., Roger, A. S., & Tom, E. (2006). *DNA Repair and Mutagenesis, Second Edition*. ASM Press.
- Faradiba, N. (2021, 1 Desember). Tujuan Perkembangbiakan Makhluk Hidup dan Jenisnya. *Kompas. RT*. <https://www.kompas.com/sains/read/2021/09/19/163000823/tujuan-perkembangbiakan-makhluk-hidup-dan-jenisnya>
- Fenech, M. & Bonassi, S. (2011). The effect of age, gender, diet and lifestyle on DNA damage measured using micronucleus frequency in human peripheral blood lymphocytes. *Mutagenesis*, 26, 43–49.
- Fenech, M. (2007). Protocol cytokinesis block micronucleus cytome assay. *Nature Protocols*, 2(5), 1084–1104.
- Fenech, M., Kirsch-Volders, M., Natarajan, A. T., Surralles, J., Crott, J. W., Parry, J., Norppa, H., Eastmond, D. A., Tucker, J. D., & Thomas, P. (2011). Molecular mechanisms of micronucleus, nucleoplasmic bridge and nuclear bud formation in mammalian and human cells. *Mutagenesis*, 26, 125–132.

- Fenton, B. M., Lord, E. M., & Paoni, S. F. (2000). Enhancement of tumor perfusion and oxygenation by carbogen and nicotinamide during single and multi-fraction irradiation. *Radiation Research*, 153, 75–83.
- Fisher, D. R. & Fahey, F. H. (2017). Appropriate use of effective dose in radiation protection and risk assessment. *Health Phys.* 113(2):102–109.
- Fliedner, T. M. & Graessle, D. H. (2012). Hemopoietic response to low dose-rates of ionizing radiation shows stem cell tolerance and adaptation. *DoseResponse*, 10(4), 644–663.
- Fliedner, T. M., Nothdurft, W., & Steinbach, K. H. (1988). Blood cell changes after radiation exposure as an indicator for hemopoietic stem cell function. *Bone Marrow Transplantation*, 3, 77–84.
- Formenti, S. C. & Demaria, S. (2013). Combining radiotherapy and cancer immunotherapy: A paradigm shift. *Journal of National Cancer Institute*, 105(4), 256–265.
- Frankenberg-Schwager, M. (1990). Induction, repair and biological relevance of radiation-induced DNA lesions in eukaryotic cells. *Radiat. Environ. Biophys.*, 29, 273–292.
- Fuerst, J. A. (2010). Beyond prokaryotes and eukaryotes: planctomycetes and cell organization. *Nature Education*, 3(9), 44.
- Gamulin, M., Garaj-Vrhovac, V., & Kopjar, N. (2007). Evaluation of DNA damage in radiotherapy-treated cancer patients using the alkaline comet assay. *CollAntropol.*, 31(3), 837–845.
- Gibbons, D. L., Byers, L., & Kurie, J. (2014). Smoking, p53 mutation, and lung cancer. *Molecular Cancer Research*, 12(1), 3–13.
- Gilbert, S. (1991). *Developmentalbiology. 3-rd ed.* Sinauer Associates, Inc. Massachusetts.
- Giovanetti, A., Sgura, A., & Aversa, G., (2012). *Biological dosimetry: how to measure the absorbed dose in different scenarios.* Italian National Agency for New Technologies, Energy and Sustainable Economic Development, Rome.
- Golden, F. B. & Apetoh, L. (2015). Radiotherapy and Immunogenic Cell Death. *Seminars in Radiation Oncology*, 25(1), 11–17.
- Gómez, G. D., Chávez, J. D., Blanco, A. C., Fierro, A. G., Salazar, J. E. J., Matsumura, P. D., Quiroz, L. E. G., & González, A. D., (2015). Nicotinamide sensitizes human breast cancer cells to the cytotoxic effects of radiation and cisplatin. *Oncology Reports*, 33(2), 721–728.

- Gonzalez, B. D., Curtis, R. E., Kry, S. E, Gilbert, E., Lamart, S., Berg, C. D., Stovall, M., & Ron, E. (2011). Proportion of second cancers attributable to radiotherapy treatment in adults: a cohort study in the US SEER cancer registries. *Lancet Oncology*, 12(4), 353–360.
- González, J. E., Romero, I., Barquinero, J. E, & García, O. (2012). Automatic Analysis of Silver-stained Comets by CellProfiler Software. *Mutation Research*, 748, 60–64.
- Goodman, T. R. (2016). *Ionizing radiation effects and their risk to humans*. Yale University School of Medicine. New Haven, CT.
- Goodsell, D. S. (1999). The molecular perspective: the ras oncogene. *Oncologist*, 4(3), 263–264.
- Gospodarowicz, M. & O'Sullivan, B. (2003). Prognostic factors in cancer. *Seminars in Surgical Oncology*, 21(1), 13–18.
- Graig, V. J., Adam, M. P., Myers, E. W., Lir, P. W., Mural, R. J., Sutton, G. G., Robert, A. E., Smith, H. O., Yandell, M., Evans, C. A., Holt, R. A., Gocayne, J. D., Amanatides, P., Ballew, R. M., Huson, D. H., Wortman, J. R., Zhang, Q., Kodira, C. D., Zheng, X. H., ... Zu, X. (2001). The sequence of the human genome. *Science*, 291, 1304–1351.
- Gray, W. C., Hasslinger, B. J., Suter, C. M., Blanchard, C. L., Golstein, A. L., & Chretien, P. B. (1986). Suppression of cellular immunity by head and neck irradiation. *Archive of Otolaryngol - Head and Neck Surgery*, 112, 1185–1190.
- Grosovsky, A. J., De Boer, J. G., De Jong, P. J., Drobetsky, E. A., & Glickman, B. W. (1988). Base substitution, frameshift, and small deletions constitute ionizing radiation-induced point mutations in mammalian cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 85, 185–188.
- Gupta, V., Sengupta, M., Prakash, J., & Tripathy, B. C. (2016). An Introduction to Biotechnology. *Basic and Applied Aspects of Biotechnology*, 1–21.
- Hacker-Klon, U., Gohde, W., & Schumann, J. (1984). Mammalian spermatogenesis as a biological dosimeter for ionizing radiation, dalam: *Biological Dosimetry* (W. G. Eisert and M. L. Mendelsohn Ed.), Springer Verlag, Berlin, pp. 127–137.
- Hall, E. J. & Giaccia, A. J. (2005) *Radiobiology for radiologist*, Edisi 6, J.B. Lippincott and Wilkins, Philadelphia.
- Hall, E. J. & Giaccia, A. J. (2012). *Radiobiology for the Radiologist*, Edisi ke-tujuh, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia USA.

- Hall, E. J. & Wu, C. S. (2003). Radiation-induced second cancer: the impact of 3D-CRT and IMRT. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 56(1), 83–88.
- Hartmann, A., Agurell, E., Beevers, C., Schwaab, S. B., Burlinson, B., Clay, P., Collins, A., Smith, A., Speit, G., Thybaud, V., & Tice, R. R. (2003). Recommendations for conducting the in vivo alkaline Comet assay. *Mutagenesis*, 18(1), 45–51.
- Helma, C. & Uhl, M. (2000). A public domain image-analysis program for the single-cell gel-electrophoresis (comet) assay. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 466(1), 9–15.
- Hongyo, T., Hoshida, Y., Aozasa, K. & Nomura, T. (2004). Gene mutations in second malignancies after radiotherapy. *Proceeding of American Association on Cancer Research*, 45.
- Hopkins, A. M., Johnson, J., Lahart, S., Warner, D. Q., Wright, M., & Jill, D. (1997). *Cells Building Blocks of Life*, New Jersey: Prentice Hall.
- Horváthová, E., Dušinská, M., Shaposhnikov, S., & Collins, A.R. (2004). DNA damage and repair measured in different genomic regions using the comet assay with fluorescent *in situ* hybridization. *Mutagenesis*, 19(4), 269–276.
- Hoshida, Y., Hongyo, T., Xu, J. X., Sasaki, T., Tomita, Y., Nomura, T., & Aozasa, K. (2005). TP53 gene mutation, an unfavorable prognostic factor for malignant lymphomas in autoimmune diseases. *Oncology*, 69(2), 175–183.
- Hursting, S., Perkins, S., Donehower, L., & Davis, B. (2001). Cancer prevention studies in p53 deficient mice. *Toxicol. Pathol.*, 29, 137–141.
- ICRP. (2007). The 2007 Recommendations of the international commission on radiological protection. *Annals of the ICRP*. ICRP Publication 103. 37(2–4).
- Ide, H., Nakano, T., Shoulkamy, M. I., & Saleh, A. M. H. (2015). Formation, Repair, and *Biological Effects of DNA-Protein Cross-Link Damage*, in: *Biochemistry, Genetics and Molecular Biology, Advances in DNA repair*. Clark C. Chen eds.
- International Atomic Energy Agency (IAEA). (2001). *Cytogenetic analysis for radiation doseassessment*. Technical Report Series no. 405, Vienna.
- International Atomic Energy Agency (IAEA). (2010). *Radiation Biology: A Hand- book for Teachersand Students*. Vienna Austria. IAEA Publishing Center.

- International Atomic Energy Agency (IAEA). (2011). Cytogenetic Dosimetry: Applications in Preparedness for and Response to Radiation Emergencies, Manual Series. https://www-pub.iaea.org/mtcd/publications/pdf/epr-biodosimetry%202011_web.pdf
- International Atomic Energy Agency (IAEA). (2014). *A Handbook for the Education of Radiation Therapists (RTTs)*. Vienna-Austria. IAEA Publication Center.
- International Atomic Energy Agency (IAEA). (2020). *Nuclear Technology Review 2020*. Vienna-Austria. IAEA Publication Center.
- International Commission on Radiological Protection (ICRP) Publication No. 60. (1990). *Recommendations of the International Commission on Radiological Protection, Ann. ICRP, 21(1-3)*, Pergamon Press, Oxford.
- International Commission on Radiological Protection (ICRP). (2012). Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 119, *Annals of the ICRP*, 60.
- International Human Genome Sequencing Consortium. (2001). Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature*, 409, 860–921.
- Israel, L., (1978). *Conquering Cancer*, Random House, New York, p. 95.
- Iyama, T., & Wilson, D. M. (2013). DNA repair mechanisms in dividing and non-dividing cells. *DNA Repair (Amst)*. 12(8): 620–636.
- Jelveh, S. & Chithrani, D. B. (2011). Gold nanostructures as a platform for combinational therapy in future cancer therapeutics. *Cancers*, 3(1), 1081–1110.
- Joksic, G., Nikolic, A., & Spasojevic-Tisma, V. (1997). Radiosensitivity of different aged human lymphocytes following electron irradiation *in vitro*. *Neoplasma*, 44(2), 117–121.
- Jones, I. M., Tucker, J. D., Langlois, R. G., Mendelsohn, M. L., Pleshanov, P, & Nelson, D. O. (2001). Evaluation of three somatic genetic biomarkers as indicators of low dose radiation effects in clean-up workers of the Chernobyl nuclear reactor accident. *Radiation Protection Dosimetry*, 97(1), 61–67.
- Juhl, J. H., Crummy, A. B., & Kuhlman, J. E. (1998). *Essentials of Radiologic Imaging, 7th ed.* Philadelphia, PA. Lippincott-Raven Publishers.

- Jumpeño, E. B. (2006). *Sistem manajemen keselamatan radiasi*. Buletin ALARA, PT KMR BATAN Volume 8 Nomor 1 (edisi Agustus), 37–42.
- Kamus Besar Bahasa Indonesia. (2016). Diakses 2016, <http://kbbi.web.id/radiasi>.
- Kanda, R. (2000). Improvement of accuracy of chromosome aberration analysis for biological radiation dosimetry. *Journal of Radiation Research*, 41, 1–8.
- Kanda, R., Hayata, J., & Lloyd, D. C. (1999). Easy biodosimetry for high-dose radiation exposures using drug induced, prematurely condensed chromosomes. *International Journal of Radiation Biology*, 75, 441–446.
- Kara, P., Dağdeviren, K., & Özsöz, M. (2007). An electrochemical DNA biosensor for the detection of DNA damage caused by radioactive iodine and technetium. *Turkish Journal of Chemistry*, 31(3), 243–249.
- Kementerian Kesehatan RI. (2015). *Stop Kanker*. Pusat Data dan Informasi. Kementerian Kesehatan RI. (2019). *Beban Kanker di Indonesia*. (2019). Pusat Data dan Informasi.
- Kentjono, W. A. (2004). Komparasi respons tumor terhadap radiasi antara radioterapi dengan radioterapi plus vaksinasi BCG pada karsinoma nasofaring. *Jurnal Kedokteran Yarsi*, 12(3), 7–16.
- Kerbel, R. S. (2000). Tumor angiogenesis: past, present and the near future, *Carcinogenesis*, 21(3), 505–515.
- Khan, R. E, Rink, W J., & Boreham, D. R. (2003). Biophysical dose measurement using electron paramagnetic resonance in rodent teeth. *Application of Radiation and Isotopes*, 59(2–3), 189–196.
- Khanna, K. K. & Jackson, S. P (2001). DNA double-strand breaks: signaling, repair and the cancer connection. *Nature Genetics*, 27(3), 247–254.
- Kim, S. H., Kim, J. H., & Fried, J., (1973). Enhancement of the radiation response of cultured tumor cells by chloroquine. *Cancer*, 32, 536–540.
- Kim, S. R., Kim, T. H., Ryu, S. Y, Lee, H. J., Oh, H., Jo, S. K., Oh, K. S., Park, I. C., Kim, J. C., Kang, C. M., & Kim, S. H. (2003). Measurement of micronuclei by cytokinesis-block method in human, cattle, goat, pig, rabbit, chicken and fish peripheral blood lymphocytes irradiated *in vitro* with gamma radiation. *In Vivo*, 17(5), 433–438.

- Kleinerman, R. A., Romanyukha, A. A., Schauer, D. A., & Tucker, J. D. (2006). Retrospective assessment of radiation exposure using biological dosimetry: chromosome painting, electron paramagnetic resonance and the glycophorin a mutation assay. *Radiation Research*, 166(1 Pt 2), 287–302.
- Knoll, G. F. (1989). *Radiation Detection and Measurement*, John Wiley & Sons.
- Kodama, Y., Pawel, D., Nakamura, N., Preston, D., Honda, T., Itoh, M., Nakano, M., Ohtaki, K., Fumamoto, S., & Awa, A. A. (2001). Stable chromosome aberrations in atomic bomb survivors: results from 25 years of investigation. *Radiation Research*, 156(4), 337–346.
- Koksal, G., Lloyd, D. C., Edwards, A. A., & Prosser, J. S. (1989). The dependence of the micronucleus yield in human lymphocytes on culture and cytokinesis blocking times. *Radiation Protection Dosimetry*, 29(3), 209–212.
- Komisi Proteksi Radiasi Kawasan Nuklir Serpong (KPR-KNS) BATAN. (2011). *Pedoman Keselamatan dan Proteksi Radiasi Kawasan Nuklir Serpong*, Revisi I, 14–42.
- Konca, K., Lankoff, A., Banasik, A., Lisowska, H., Kuszewski, T., Gozdz, S., Koza, Z., & Wojcik, A. (2003). A cross-platform public domain PC image-analysis program for the comet assay. *Mutation Research*, 534, 15–20.
- Kondo, S. (1993). *Health effects of low-level radiation*. Kinki University Press, Osaka, Japan; Medical Physics Publishing, Madison USA.
- Kong, X., Yu, D., Wang, Z., & Li, S. (2021). Relationship between p53 status and the bioeffect of ionizing radiation (Review). *Oncology Letters*, 22(3), 661.
- Krengel, U., Schlichting, I., Scherer, A., Schumann, R., Frech, M., John, J., Kabsch, W., Pai, E. E., & Wittinghofer, A. (1990). Three-dimensional structures of H-ras p21 mutants: molecular basis for their inability to function as signal switch molecules. *Cell*, 62, 539–548.
- Kruse, J. P., & Gu, W. (2009). Modes of p53 regulation, *Cell*, 137(4), 609–622.
- Kuball, J., Wen, S. F., Leissner, J., Atkins, D., Meinhardt, P., Quijano, E., Engler, H., Hutchins, B., Maneval, D. C., Grace, M. J., Fritz, M. A., Störkel, S., Thüroff, J. W., Huber, C., & Schuler, M. (2002). Successful Adenovirus-mediated Wild-type p53 Gene Transfer in Patients

- with Bladder Cancer by Intravesical Vector Instillation. *Journal of Clinical Oncology*, 20, 957–965.
- Kumaravel, T. S. & Jha, A. N. (2006). Reliable Comet assay measurements for detecting DNA damage induced by ionising radiation and chemicals. *Mutation Research*, 605(1–2), 7–16.
- Lamadrid, A. I., Garcia, O., Delbos, M., Voisin, P., & Roy, L. (2007). PCC-ring induction in human lymphocytes exposed to gamma and neutron irradiation. *Journal of Radiation Research*, 48, 1–6.
- Lanunziata, M. (2014). Handbook of radioactivity analysis. *Elsevier Sciences*, p. 58.
- Larson, B. (Ed.). (2012). Interaction of radiation with matter. Dari <http://www.ndt-ed.org/EducationResources/CommunityCollege/Radiography/Physics/radmatinteraction.htm>.
- Le Roux, J., Slabbert, J., Smith, B., & Blekkenhorst, G. (1998). Assessment of the micronucleus assay as a biological dosimeter using cytokinesis-blocked lymphocytes from cancer patients receiving fractionated partial body-radiotherapy. *Strahlenther Onkology*, 174(2), 75–81.
- Leblanc, J. E. & Burt, J. J. (2019). Radiation biology and its role in the canadian radiation protection framework. *Health Physics*, 117(3), 319–329.
- Lee, J. M. & Bernstein, A. (1993). p53 mutations increased resistance to ionizing radiation. *Proceeding of National Academy of Sciences USA*, 90, 5742–5746.
- Lee, T. K., Allison, R. R., O'Brien, K. E., Naves, J. L., Karlsson, U. L., & Wiley, A. L., Jr. (2002). Persistence of micronuclei in lymphocytes of cancer patients after radiotherapy. *Radiation Research*, 157, 678–684.
- Lehnert, S. (2008). *Biomolecular action of ionizing radiation*, Taylor and Francis.
- Leminen, A., Paavonen, J., Forss, M., Wahlstrom, T., & Vesterine. (1990). Adenocarcinoma of the uterine cervix. *Cancer*, 65, 53–59.
- Lesmono, S. (2015). Prinsip Dasar Pengukuran Radiasi. Diakses pada 1 November 2016, dari <https://docplayer.info/18011-Prinsip-dasar-pengukuran-radiasi.html>
- Levine, A. J. & Oren, M. (2009). The first 30 years of p53: growing ever more complex. *Nature Review Cancer*, 9, 749–758.

- Levine, A. J. (1997). p53, the cellular gatekeeper for growth and division. *Cell*, 88, 323–331.
- Li, G. M. (2008). Mechanisms and functions of DNA mismatch repair. *Cell Research*, 18, 85–98.
- Li, H., Yang, Y., Hong, W., Huang, M., Wu, M., & Zhao, X. (2020). Applications of genome editing technology in the targeted therapy of human diseases: mechanisms, advances and prospects. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 5, 1.
- Li, T., Hongyo, T., Syaifudin, M., Nomura, T., Dong, Z., Shingu, N., Kojya, S., Nakatsuka, S., & Aozasa, K. (2000). Mutations of the p53 gene in nasal NK/T-cell lymphoma. *Laboratory Investigation*, 80(4), 493–499.
- Li, W. (2011). On parameters of the human genome. *Journal of Theoretical Biology*, 288, 92–104.
- Lilley, J. (2001). *Nuclear Physics: Principles and Applications*. John Wiley & Sons.
- Lingahl, T. & Barnes, D. E. (2000). Repair of endogenous DNA damage. *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.*, 65, 127–133.
- Liu, Q., Cao, J., Wang, Z. Q., Bai, Y. S., Lü, Y. M., Huang, Q. L., Zhao, W. Z., Li, J., Jiang, L. P., Tang, W. S., Fu, B. H., & Fan, F. Y. (2009). Dose estimation by chromosome aberration analysis and micronucleus assays in victims accidentally exposed to ⁶⁰Co radiation. *British Journal of Radiology*, 82(984), 1027–1032.
- Livingston, G. K., Foster, A. E., & Elson, H. R. (1993). Effect of in vivo exposure to iodine-131 on the frequency and persistence of micronuclei in human lymphocytes. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 40(2–3), 367–375.
- Lodish, H., Berk, A., Zipursky, S. L., Matsudaira, P., Baltimore, D., & Darnell, J. (2000). *Molecular Cell Biology*, 4th edition., New York: W H. Freeman.
- Loeb, K. R. & Loeb, L. A. (2000). Significance of multiple mutations in cancer. *Carcinogenesis*, 21(3), 379–385.
- Lomax, M. E., Folkes, L. K., & O'Neill, P. (2013). Biological consequences of radiation-induced DNA damage: relevance to radiotherapy. *Clinical Oncology*, 25(10), 578–585.

- Lowe, S. W., Schmitt, E. M., Smith, S. W., Osborne, B. A., & Jacks, T (1993). P53 is required for radiation-induced apoptosis in mouse thymocytes. *Nature*, 362, 847–849.
- Lusiyanti, Y., Alatas, Z., & Syaifudin, M. (2015). Lack of radioprotective potential of ginseng in suppressing micronuclei frequency in human blood lymphocyte under gamma irradiation. *Hayati Journal of Biosciences*, 22(2), 93–97.
- Lusiyanti, Y., Alatas, Z., Lubis, M., Suvifan, V.A., Ramadhani, D., & Pur-nami, S. (2013). Dose response curve of chromosome aberrations in human lymphocytes induced by X-rays. *Atom Indonesia*, 38(3), 124–128.
- Lutzker, S. G. & Levine, A. J. (1996). A functionally inactive p53 protein in teratocarcinoma cells is activated by either DNA damage or cellular differentiation. *Nature Medicine*, 2, 804–810.
- Maebayashi, K., Mitsuhashi, N., Takahashi, T., Sakurai, H., & Niibe, H. (1999). p53 mutation decreased radiosensitivity in rat yolk sac tumor cell lines. *International Journal of Radiation Oncology, Biological Physics*, 44, 677–682.
- Malu, S., Malshetty, V., Francis, D., & Cortes, P (2012). Role of non-homologous end joining in V(D)J recombination. *Immunology Research*, 54, 233–246.
- Mason, K. A., Hunter, N. R., Milas, M., Abbruzzese, J. L., & Milas, L. (1997). Docetaxel enhances tumor radioresponse in vivo. *Clinical Cancer Research*, 3, 2431–2438.
- Mayr, G. A., Reed, M., Wang, P, Wang, Y., Schwedes, J. E., & Tegymeyer, P (1995). Serine Phosphorylation in the NH2 Terminus of p53 Facilitates Transactivation. *CancerResearch*, 55, 2410–2417.
- Mc.Kusick, V.A. (2000). *On-line Mendelian inheritance in man (OMIM) National Center for Biotechnology Information*. Nat Inst of Health.
- McBride, W H., Chiang, C. S., Olson, J. L., Wang, C. C., Hong, J. H., Pajonk, E, Dougherty, G. J., Iwamoto, K. S., Pervan, M., & Liao, Y. P (2004). A sense of danger from radiation. *Radiation Research*, 162, 1–9.
- McDarby, M. (2009–2015). *Introduction to Biology, Molecules and Cells*, 2009–2015.
- Medlineplus. *What is a Chromosome?*. (1 November, 2016). RT. <https://medlineplus.gov/genetics/understanding/basics/chromosome/>.

- Miller, C., Mohandas, T., Wolf, D., Prokocimer, M., Rotter, V., & Koeffler, H. P. (1986). Human *p53* gene localized to short arm of chromosome 17. *Nature*, 319, 783–784.
- Mitchell, J. B., Russo, A., Cook, J. A., Straus, K. L., & Glatstein, E. (1989). Radiobiology and clinical application of halogenated pyrimidine radiosensitizers. *International Journal of Radiation Biology*, 56(5), 827–836.
- Mitsuhashi, N., Takahashi, T., Sakurai, H., Nozaki, M., Akimoto, T., Hasegawa, M., Saito, Y., Matsumoto, H., Higuchi, K., Maebayashi, K., & Niibe, N. (1996). A radioresistant variant cell line, NMT-1R, isolated from a radiosensitive rat yolk sac tumour cell line, NMT-1: Differences of early radiation-induced morphological changes, especially apoptosis. *International Journal of Radiation Biology*, 69, 329–336.
- Moding, E. J., Kastan, M. B., & Kirsch, D. G. (2013). Strategies for optimizing the response of cancer and normal tissues to radiation. *Nature Review of Drug Discovery*, 12(7), 526–542.
- Mohammadi, S., Dehaghani, M. T., Gharaati, M. R., Masoomi, R., & Nejad, M. G. (2006). Adaptive response of blood lymphocytes of inhabitants residing in high background radiation areas of Ramsar-micronuclei, apoptosis and Comet assays. *Journal of Radiation Research*, 47, 279–285.
- Monti, P., Menichini, P., Speciale, A., Cutrona, G., Fais, F., Taiana, E., Neri, A., Bomben, R., Gentile, M., Gattei, V., Ferrarini, M., Morabito, F., & Fronza, G. (2020). Heterogeneity of TP53 mutations and P53 protein residual function in cancer: does it matter?, *Frontiers in Oncology*, 10, 3389.
- Muller, W. U. & Streffer, C. (1991). Biological indicators for radiation damage, *International Journal of Radiation Biology*, 59, 863–873.
- Mulyadi, B. (1998). *Cancer Control Programme in Indonesia*. Ministry of Health. Presented at the 4th Continuing Medical Education on Early Detection and Prevention of Cancer. Medical Faculty, University of Indonesia, Jakarta, September 23–25.
- Naderi, N. J. (2018). Reporting an experience: improving the feulgen staining technique for better visualizing of nucleus. *Iranian Journal of Pathology*, 13(1), 106–107.

- Nadin, S. B., Roig, L. M. V., & Ciocca, D. R. (2001). A Silver staining method for single-cell gel assay. *The Journal of Histochemistry & Cytochemistry*, 49(9), 1183–1186.
- Natarajan, A. T & Kesavan, P (2005). Cytogenetics for dosimetry in cases of radiation accidents and assessing the safety of irradiated food material. *Current Science*, 89(2), 360–365.
- National Library of Medicine. (2021). What is a chromosome?. *MedlinePlus*. <https://medlineplus.gov/genetics/understanding/basics/chromosome/>
- Newmeyer, D. D. & Ferguson, M. S. (2003). Mitochondrial releasing power for life and unleashing the machineries of death. *Cell* 112, 481–490.
- Nikjoo, H., Uehara, S., & Ewfietzoglou, D. (2012). *Radiation Interactions with Matter*, Taylor & Francis Group, Boca Raton, FL, pp. 544.
- Nishida, N., Yano, H., Nishida, T, Kamura, T, & Kojiro, M. (2006). Angiogenesis in Cancer. *Vascular Health and Risk Management*, 2(3), 213–219.
- Nosaki, M. (1992). Biological and histological characteristics of experimental yolk sac tumor developed by fetectomy and their usefulness in radiotherapeutic experiments, *J. Jpn. Soc. Ther. Radiat. Oncol.* 4, 33–43.
- Nurhayati, S., Syaifudin, M., Lusiyanti, Y, & Lubis, M. (1994). Efek substan protektif sistein dan ampisilin terhadap kandungan glukosa darah tikus sehat dan diiradiasi gamma. *Prosiding Seminar Aplikasi Isotop dan Radiasi*. PAIR BATAN.
- Olive, P L. & Banath, J. P (2006). The comet assay: a method to measure DNA damage in individual cells. *Nature Protocol*, 1(1), 23–27.
- Ono, K., Kim, O. O., & Han, J. (2003). Susceptibility of lysosomes to rupture is determinant for plasma membrane disruption in tumor necrosis factor alpha-induced cell death. *Mol. Cell Biol.*, 23, 665–676.
- Ostrander, E.A. (2023). Cancer. National Human Genome Institute. <https://www.genome.gov/genetics-glossary/Cancer>
- Pajonk, E, Vlashi, E., & McBride, W. H. (2010). Radiation Resistance of Cancer Stem Cells: The 4 R's of Radiobiology Revisited. *Stem Cells*, 28(4), 639–648.

- Pantelias, G. E. & Maillie, H. D. (1984). The use of peripheral blood mono-nuclear cell prematurely condensed chromosomes for biological dosimetry. *Radiation Research*, 99, 140–150.
- Paumier, A. & Le Péchoux, C. (2013). Post-operative radiation therapy. *Translation Lung Cancer Research*, 2(5), 423–432.
- Pedersen-Bjergaard, J., Pedersen, M., Myhre, J., & Geisler, C. (1997). High risk of therapy-related leukemia after BEAM chemotherapy and autologous stem cell transplantation for previously treated lymphomas is mainly related to primary chemotherapy and not to the BEAM-transplantation procedure. *National Library of Medicine*. 11(10), 1654–1660.
- Peraturan Kepala Badan Pengawas Tenaga Nuklir Nomor 4 Tahun 2013 tentang Proteksi dan Keselamatan Radiasi dalam Pemanfaatan Tenaga Nuklir. (2013). <https://elira.batan.go.id/asset/download/Peraturan%20Kepala%20Badan%20Pengawas%20Tenaga%20Nuklir%20Nomor%204%20Tahun%202013%20Tentang%20Proteksi%20dan%20Keselamatan%20Radiasi%20Dalam%20Pemanfaatan%20Tenaga%20Nuklir.pdf>
- Peraturan Kepala BAPETEN No.01/Ka-BAPETEN/I-10 tentang Kesiapsiagaan dan Penanggulangan Kedaruratan Nuklir. (2011). <https://jdih.bapeten.go.id/unggah/dokumen/peraturan/67-full.pdf>
- Peraturan Pemerintah Republik Indonesia No. 58 tahun 2015 tentang Keselamatan Radiasi dan Keamanan dalam Pengangkutan Zat Radioaktif. (2015). [https://jdih.bapeten.go.id/unggah/dokumen/peraturan/333-1_\(PERATURAN\)-1557815343.pdf](https://jdih.bapeten.go.id/unggah/dokumen/peraturan/333-1_(PERATURAN)-1557815343.pdf).
- Pérez-Mancera, P. A. & Tuveson, D. A. (2006). Physiological analysis of oncogenic K-ras. *Methods in Enzymology*, 407, 676–690.
- Pierce, B. A. (2010). *Genetics: A Conceptual Approach*, 5-th edition. W.H. Freeman & Company.
- Podgorsak, E. B. (2005). *Radiation Oncology Physics: a handbook for teachers and students*. International Atomic Energy Agency.
- Pollard, T. D., Earnshaw, W. C., Schwartz, J. L., & Johnson, G. T. (2017). *Cell Biology (Third Edition)* (317–350). Elsevier Inc.
- Potten, C. S., Geng, L., & Taylor, P. (1990). Hair medullary cell counts: a simple and sensitive indicator of radiation exposure. *International Journal of Radiation Biology*, 57, 13–21.

- Prasad, K. N. (1995). *Handbook of Radiobiology (Second edition)*, CRC Press.
- Prieur-Carillo, G., Chu, K., Lindqvist, J., & Dewey, W.C. (2003). Computerized video time-lapse (CVTL) analysis of the fate of giant cells produced by x-irradiating EJ30 human bladder carcinoma cells. *Radiation Research*, 159, 705–712.
- Purnami, S. (2015). Perkembangan teknik fluorescence in situ hybridization (fish) di BATAN sebagai biodosimetri dan prediksi risiko akibat paparan radiasi. *Buletin ALARA*. 17(1): 1–7.
- Purwanto, R., Retnowati, E., Sofyan, J.E, Dewi, N.K., Yestina, R., & Daniati, I. (2016). Top No 1 UN SMP/MTS 2016 *Seri Pendalaman Materi*, PT Bintang Wahyu, hlm. 284.
- Putra, D. (2010). *Pengolahan Citra Digital*. Andi.
- Radiologypics. (2015). Radiology Physics – Deterministic effects. Diakses 20 Juni 2016, dari <https://radiologypics.com/2015/06/03/radiology-physics-deterministic-effects/>
- Ramadhani, D., Purnami, S., & Tetriana, D. (2014). Deteksi kerusakan deoxyribonucleic acid (DNA) pada sel limfosit darah tepi manusia akibat paparan radiasi pengion dengan teknik tes komet (*Comet assay*). *Buletin ALARA*, 16(2).
- Ramadhani, D., Tetriana, D., & Suvifan, V. A. (2016). Optimalisasi tes komet untuk penentuan tingkat kerusakan DNA akibat paparan radiasi pengion. *Jurnal Sains dan Teknologi Nuklir Indonesia*. 17(1): 37–48.
- Ramsay, J., Ward, R., & Bleehen, N. M. (1992). Radiosensitivity testing of human malignant gliomas. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 24, 675–680.
- Rana, S., Kumar, R., Sultana, S., & Sharma, R. K. (2010). Radiation-induced biomarkers for the detection and assessment of absorbed radiation dose, *J. Pharm Bioallied Sci.*, 2(3), 189–196.
- Rao, B. S. & Natarajan, A. T (2001). Retrospective biological dosimetry of absorbed radiation. *Radiation Protection Dosimetry*, 95, 17–23.
- Rao, S. S. (2018). Chapter 13-Formulation and Solution Procedure. The Finite Element Method in Engineering (Sixth edition) (505–522). Butterworth-Heinemann.
- Rastogi, R. P, Kumar, A., Tyagi, M. B., & Sinha, R. P (2010). Molecular mechanisms of ultraviolet radiation-induced DNA damage and repair. *Journal of Nucleic Acids*, 592980.

- Rasyid, A., (2000). Karsinoma nasofaring: penatalaksanaan radioterapi, *Majalah Kedokteran Nusantara*, XXXIII (1), 52–58.
- Ricoul, M., Gnana-Sekaran, T., Piqueret-Stephan, L., & Laure Sabatier, L. (2017). *Cytogenetics for Biological Dosimetry. Methods in Molecular Biology*, 1541, 189–208.
- Riesterer, O., Honer, M., Jochum, W., Oehler, C., Ametamey, S., & Pruschy, M. (2006). Ionizing radiation antagonizes tumor hypoxia induced by antiangiogenic treatment. *Clinical Cancer Research*, 12, 3518–3524.
- Rivlin, N., Brosh, R., Oren, M., & Rotter, V. (2011). Mutations in the p53 tumor suppressor gene: important milestones at the various steps of tumorigenesis. *GenesCancer*, 2(4), 466–474.
- Robinson, T R. (2010). *Genetics for Dummies*, 2nd Ed. Wiley Publishing.
- Rogers, J. (2012). Excitation and Ionization. Diakses pada 1 September 2022. dari <https://prezi.com/rivftlhfn-ml/excitation-ionisation/>
- Rojas, E., Lopez, M.C., & Valverde, M. (1999). Single cell gel electrophoresis assay: methodology and applications. *Journal of ChromatographyB*, 722, 225–254.
- Rosin, M. P & Ochs, H. D. (1986). In vivo chromosomal instability in ataxia-telangiectasia homozygotes and heterozygotes. *Human Genetics*, 74, 335–340.
- Rossenfeld, C. (t.t.). Effects of Radiation on the Human Body. Diakses 11 Maret 2016. <http://www.atomicarchive.com/Effects/radeffects.shtml>.
- Rubbi, C. P & Milner, J. (2007). *P53gatekeeper, caretaker or both?*, In: 25 Years of p53 Research (P Hainant and KG. Wiman eds), Springer, pp. 232–253.
- Rukstalis, D. B. (2002). Treatment options after failure of radiation therapy—a review. *Review of Urology*, 4(Suppl 2), S12–S17.
- Sachs, R. K., Chan, M., Hlatky, L., & Hahfeldt, P (2005). Modeling intercellular interactions during carcinogenesis, *Radiation Research*, 164, 324–331.
- Sachs, R. K., Chen, A. M., & Brenner, D. J. (1997). Review: proximity effects in the production of chromosome aberration by ionizing radiation. *International Journal of Radiation Biology*, 71(1), 1–19.

- Sancar, A., Lindsey-Boltz, L. A., Unsal-Kaçmaz, K., & Linn, S. (2004). Molecular mechanisms of mammalian DNA repair and the DNA damage checkpoints. *Annual Review of Biochemistry*, 73, 39–85.
- Sankaranarayanan, K. & Chakraborty, R. (1995). Cancer Predisposition, Radiosensitivity and the Risk of Radiation-induced Cancer I. Background. *Radiation Research*, 143, 121–123.
- Sasai, K., Evans, J. W, Kovacs, M. S., & Brown, J. M. (1994). Prediction of human cell radiosensitivity: comparison of clonogenic assay with chromosome aberrations scored using premature chromosome condensation with fluorescence in situ hybridization. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, and Physics*, 30(5), 1127–1132.
- Sawey, M. J., Hood, A. T, Burns, F. J., & Garte, S. J. (1987). Activation of c-myc and c-K-ras oncogenes in primary rat tumors induced by ionizing radiation. *Molecular dan Cellular Biology*, 7(2), 932–935.
- Schaffer, M., Ertl-Wagner, B., Schaffer, P. M., Kulka, U., Hofstetter, A., Duhmke, E., & Jori, G. (2003). Porphyrins as radiosensitizing agents for solid neoplasms. *Current Pharmaceutical Design*, 9(25), 2024–2035.
- Schatz, G. (2007). The magic garden. *Annu. Rev. Biochem.*, 76, 673–678.
- Schuler, M., Herrmann, R., De Greve, J. L. P., Stewart, A. K., Gatzemeier, U., Stewart, D. J., Laufman, L., Gralla, R., Kuball, J., Buhl, R., Hessel, C. P., Kommos, F., Perruchoud, A. P., Shepherd, F.A., Fritz, M. A., Horowitz, J. A., Huber, C., & Rochlitz, C. (2001). Adenovirus-Mediated Wild-Type p53 Gene Transfer in Patients Receiving Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Results of a Multicenter Phase II Study. *Journal of Clinical Oncology*, 19(6), 1750–1758.
- Seong, C. H., Kiat, Y. S., Qinwei, X., Hai, C. Z. C., Zee, W. L. (t.t.). Types of DNA Damage. Diakses pada 1 November 2016, dari <https://sites.google.com/site/bi6101dnarepair/damage-detection-response/type-sof-dna-damage>
- Simon, S.L., Bouville, A., & Kleinerman, R. (2010). Current use and future needs of biodosimetry in studies of long-term health risk following radiation exposure. *Health Physics*, 98(2), 109–117.
- Singh, N. P., McCoy, M. T, Tice, R. R., & Schneider, E. L. (1988). A simple technique for quantitation of low levels of DNA damage in individual cells. *Experimental Cell Research*, 175, 184–191.

- Singh, N. P & Khan, A. (1995). Acetaldehyde: genotoxicity and cytotoxicity in human lymphocytes. *Mutation Research*, 337(1), 9–17.
- Slowinski, J., Bierzynska-Macyszyn, G., Mazurek, U., Widel, M., Latocha, M., Stomal, M., Snietura, M., & Wrowka, R. (2004). Cytokinesis block micronucleus assay in human glioma cells exposed to radiation. *ImageAnal Stereol.*, 23, 159–165.
- Solomon, E. P, Berg, L. R., & Martin, D. W (2002). *Biology*. Edisi 6, Brooks/ Cole Thompson Learning, USA.
- Solomon, V. R. & Lee, H. (2009). Chloroquine and its analogs: A new promise of an old drug for effective and safe cancer therapies. *European Journal of Pharmacology*, 625, 220–233.
- Sorger, T, Vaslet, C. A., Marsella, J. M., & Kane, A. B. (1996). Spontaneous p53 mutation increases sensitivity of murine mesothelial cells to DNA damage induced by asbestos and ionizing radiation. *Lung Cancer*, 15(2), 263–263.
- Soussi, T & Beroud, C. (2003). Significance of TP53 mutations in human cancer: a critical analysis of mutations at CpG dinucleotides. *Human Mutation*, 21, 192–200.
- Soussi, T (2010). The history of p53: A perfect example of the drawbacks of scientific paradigms. *EMBO Reports*, 11(11), 822–826.
- Sprawls, P (2016). Energy and Radiation. Diakses 12 November, 2016, dari <http://www.sprawls.org/ppmi2/ERAD/>
- Steeg, P. S. (2006). Tumor metastasis: mechanistic insights and clinical challenges. *Nature Medicine*, 12(8), 895–904.
- Stephens, T & Pantridge, K. (2011). Dosimetry, personal monitoring film. *Philosophy of Photography*, 2(1), 153–158.
- Suhartati, G. (1999). *Terapi radiasi dalam penanganan penyakit keganasan*. Buku Kursus penyegaran ke-V dan Lokakarya pencegahan dan deteksi dini penyakit keganasan. FKUI Jakarta, 19–29.
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F (2021). Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3), 209–249.
- Surjana, D., Halliday, G.M., & Damian, D. L. (2010). Role of Nicotinamide in DNA Damage, Mutagenesis, and DNA Repair. *Journal of Nucleic Acids*, 2010, 157591.

- Susilawati & Bachtiar, N. (2018). *Biologi Dasar Terintegrasi*. Pekan baru: Kreasi Edukasi. hlm. 12.
- Suzuki, M., Nakamatsu, K., Kanamori, S., Masunaga, S.I., & Nishimura, Y. (2003). Additive effects of radiation and docetaxel on murine SC-CVII tumors in vivo: special reference to changes in the cell cycle. *Radiation Research*, 159, 799–804.
- Suzuki, Y., Nakano, T., Arai, T., Kato, S., Niibe, Y., Morita, S., & Tsujii, H. (2000). Progesterone receptor is a favorable prognostic factor of radiation therapy for adenocarcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 47, 1229–1234.
- Syahrum, M. H., Suhana, N., Sudarmo, S., Tjokronegoro, A., & Hendrikus, H. (1984). Pengaruh radiasi terhadap system pertahanan tubuh seluler pada penderita kanker nasopharynx. *Majalah Kedokteran Indonesia*, 34(5), 219–224.
- Syaifudin, M. & Lusiyanti, Y. (2014). *Prosiding Seminar Nasional Keselamatan Kesehatan dan Lingkungan IX: Urgensi Studi Efek Sitogenetik pada Penduduk yang Tinggal di Daerah dengan Paparan Radiasi Alam Tinggi* (203–214). BATAN. <http://repo-nkm.batan.go.id/9675/1/URGENSEI%20MAMUJU.pdf>
- Syaifudin, M, Purnami, S., Rahardjo, T, Kurnia, I., Rahajeng, N., Darlina, D., Nurhayati, S., Ramadhani, D., & Pudjadi, E. (2018). Cytogenetic and molecular damages in blood lymphocyte of inhabitants living in high background radiation area of Botteng Village, Mamuju, West Sulawesi. *Radiation Environment Medicine*(REM), 7(2).
- Syaifudin, M. (2008). Pemanfaatan teknik Premature Chromosome Condensation and uji mikronuklei dalam dosimetri biologi. *Prosiding Seminar Nasional Keselamatan, Kesehatan dan Lingkungan IV dan International Seminar on Occupational Health and Safety I*, 61–66.
- Syaifudin, M. (2012). Perubahan molekuler gen penekan tumor *p53* akibat pajanan radiasi pengion. *Jurnal Forum Nuklir*, 6(1), 20–28.
- Syaifudin, M. (2005). Gen *p53* sebagai pelindung integritas genome manusia. *Journal Medika*, XXXI, 625–630.
- Syaifudin, M. (2006). *P53* gene mutation as biomarker of radiation induced cell injury and genomic instability. *Atom Indonesia*, 32(2), 103–116.
- Szumel, I. (1994). Ionizing radiation-induced cell death. *Int. J. Radiat Biol.*, 66(4), 329–341.

- Taleei, R. & Nikjoo, H. (2013). The Non-homologous end-joining (NHEJ) pathway for the repair of DNA double-strand breaks: i. a mathematical model. *Radiation Research*, 179(5), 530–539.
- Taylor, J. A., Watson, M. A., Devereux, T. R., Michels, R. Y., Saccomanno, G., & Anderson, M. (1994). P53 mutation hotspot in radon-associated lung cancer. *Lancet*, 343, 86–87.
- Tetty, S. (2007). *Biologi Interaktif kelas XII*. Azka Press.
- Thacker, J. (1992). Radiation-induced mutation in mammalian cells at low doses and dose rates. *Advances in Radiation Biology*, 16, 77–124.
- Thariat, J., Hannoun-Levi, J.M., Sun Myint, A., Vuong, T., & Gerard, J. P (2013). Past, present, and future of radiotherapy for the benefit of patients. *Nature Review Clinical Oncology*, 10, 52–60.
- The TP53 Website. (2022). P53 gene. Diakses 18 Oktober 2022, dari http://p53.free.fr/p53_info/p53_gene.html
- The 1000 Genomes Project Consortium. (2015). A global reference for human genetic variation. *Nature*, 526, 68–74.
- The Basic Structural and Functional Unit of Life: The Cell. (2019). LibreTexts.
- The International Commission on Radiological Protection (ICRP). (2003). *Annals of the ICRP: Early and late effects of radiation in normal tissues and organs: threshold doses for tissue reactions and other non-cancer effects of radiation in a radiation protection context*, The International Commission on Radiological Protection.
- Thomas, P, Umegaki, K., & Fenech, M. (2003). Nucleoplasmic bridges are a sensitive measure of chromosome rearrangement in the cytokinesis-block micronucleus assay. *Mutagenesis*, 18(2), 187–194.
- Tice, R. R., Agurell, E., Anderson, D., Burlinson, B., Hartmann, A., Kobayashi, H., Miyamae, Y, Rojas, E., Ryu, C. J., & Sasaki, Y F (2000). Single cell gel/Comet assay: guidelines for in vitro and in vivo genetic toxicology testing. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 35, 206–221.
- Tjindarbumi, D. & Mangunkusumo, R. (2002). Cancer in Indonesia, present and future. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 32(suppl 1), S17–S21.
- Tjokronagoro, S. M. (2004, 24 April). *Peranan radioterapi dalam penanggulangan penyakit kanker*. Pidato Pengukuhan Jabatan Guru Besar pada Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada Yogyakarta.

- Tomilin, N. V. (2008). Regulation of mammalian gene expression by retro-elements and non-coding tandem repeats, *Bioessays*, 30(4), 338–48.
- Trapani, J. A. (1995). Target cell apoptosis induced by cytotoxic T cells and natural killer cells involves synergy between the pore-forming protein, perforin, and the serine protease, granzyme B. *Australia and New Zealand Journal of Medicine*, 25(6), 793–799.
- Tsoufanidis, N. (1983). *Measurement and Detection of Radiation*. Hemisphere Publishing Corp.
- Tsuda, H., Jiko, K., Tsugane, S., Yajima, M., Yamada, T., Tanemura, K., Tsunematsu, R., Ohmi, K., Sonoda, T., & Hirohashi, S. (1995). Prognostic value of p53 protein accumulation in cancer cell nuclei in adenocarcinoma of the uterine cervix. *Japanese Journal of Cancer Research*, 86, 1049–1053.
- Turner, J. E. (2007). *Atoms, Radiation, and Radiation Protection* (edisi ketiga), Wiley-VCH, USA.
- United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR). (2000). *Annex B: Sources and Effects of Ionizing Radiation, vol. 1*. United Nations, p. 121.
- United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR) to the General Assembly. (2000). *Sources and Effects of Ionizing Radiation*, A Report of the, Volume II: Effects.
- United States Department of Labor. (2021). Occupational Safety and Health Administration. Washington, DC. Diakses dari <https://www.osha.gov/>
- Ushijima, T., Makino, H., Nakayasu, M., Aonuma, S., Takeuchi, M., Segawa, K., Sugimura, T., & Nagao, M. (1994). Presence of p53 mutation in 3Y1-B clone 1-6: A rat cell line widely used as a normal immortalized fibroblast. *Japanese Journal of Cancer Research*, 85, 455–458.
- Utami, S. N. (2021). Contoh perpindahan panas secara radiasi yang terjadi di sekitar kita. Dari <https://www.kompas.com/skola/read/2021/02/23/175717369/contoh-perpindahan-panas-secara-radiasi-yang-terjadi-di-sekitar-kita>
- Van Laarhoven, H. W. M., Jussink, J., Lok, J., Verhagen, I., Punt, C. J. A., Heerschap, A., Kaanders, J. H. A. M., & Van Der Kogel, A. J. (2005). Modulation of hypoxia in murine liver metastases of colon carcinoma by nicotinamide and carbogen. *Radiation Research*, 164, 245–249.

- Viani, G. A., Manta, G. B., Fonseca, F. C., De fendi L. I., Afonso, S. L., & Stefano, E. J. (2009). Whole brain radiotherapy with radiosensitizer for brain metastases. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 28(1).
- Vodicka, P., Musak, L., Vodickova, L., Vodenkova, S., Catalano, C., Kroupa, M., Naccarati, A., Polivkova, Z., Vymetalkova, V., Försti, A., & Hemminki, K. (2018). Genetic variation of acquired structural chromosomal aberrations. *Mutat. Res. Genet. Toxicol. Environ. Mutagen.* 836(Pt A), 13–21.
- Vogelstein, B., Lane, D., & Levine, A. J. (2000). Surfing the p53 network. *Nature*, 408, 307–310.
- Vogelstein, B., Sur, S., & Prives, C. (2010). P53: the most frequently altered gene in human cancers. *Nature Education*, 3(9), 6.
- Vousden, K. H. (2000). P53: death star, *Cell*, 103, 691–694.
- Vral, A., Thierens, H., & De Ridder, L. (1997). In vitro micronucleus centromere assay to detect radiation damage induced by low doses in human lymphocytes. *International Journal of Radiation Biology*, 71, 61–68.
- Vrhovac, V. G. & Zeljezic, D. (2004). Comet assay in the assessment of the human genome damage induced by γ -radiation in vitro. *Radiology and Oncology*, 38(1), 43–47.
- Vrhovac, V. G. & Kopjar, N. (2003). The alkaline Comet assay as biomarker in assessment of DNA damage in medical personnel occupationally exposed to ionizing radiation. *Mutagenesis*, 18(3), 265–271.
- Wang, J. & Yang, J. (2010). Interaction of tumor suppressor p53 with DNA and proteins. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 11(1), 122–127.
- Wang, Z. Z., Li, W. J., Zhang, H., Yang, J. S., Qiu, R., & Wang, X. (2006). Comparison of clonogenic assay with premature chromosome condensation assay in prediction of human cell radiosensitivity. *World Journal of Gastroenterology*, 12(16), 2601–2605.
- Ward, J. F. (1985). Biochemistry of DNA lesions. *Radiation Research*, 104(Suppl. 8), S103-S111.
- Weinberg, R. & Hanahan, D. (2000). The Hallmarks of Cancer, *Cell*, 100(1), 57–70.
- Weisstein, E. W. (2007). Radiation. Eric Weisstein's World of Physics. *Wolfram Research*, (Retrieved 2014-01-11).

- Wen, J., Tao, W., Kuiatse, I., Lin, P., Feng, Y., Jones, R.J., Orlowski, R. Z., & Zu, Y. (2015). Dynamic balance of multiple myeloma clonogenic side population cell percentages controlled by environmental conditions. *International Journal of Cancer*, 136(5), 991–1002.
- Wen, S.E., Mahavni, V., Quijano, E., Shinoda, J., Grace, M., Musco-Hobkinson, M.L., Yang, T.Y., Chen, Y., Runnenbaum, I., Horowitz, J.A., Maneval, D., Hutchins. B., & Buller, R. (2003). Assessment of p53 gene transfer and biological activities in a clinical study of adeno- virus-p53 gene therapy for recurrent ovarian cancer. *Cancer GeneTherapy*, 10, 224–238.
- Williams, J. R., Zhang, Y., Zhou, H., Gridley, D. S., Koch, C.J., Slater, J. M., & Little, J. B. (2008). Overview of radiosensitivity of human tumor cells to low-dose rate irradiation. *International Journal of Radiation Oncology. Biology Physics*, 72(3), 909–917.
- William, G.T. (1991). Programmed cell death: apoptosis and oncogenesis. *Cell*, 65, 1097–1098.
- Wilson, J. (2002). *Molecular biology of the cell: a problems approach*. Garland Science.
- Wojcik, A., Stephen, G., Sommer, S., Buraczewska, I., Kuszewski, T., Wieczorek, A., & Gozdz, S. (2003). Chromosomal aberration and micronuclei in lymphocytes of breast cancer patients after an accident during radiotherapy with 8 MeV electrons. *Radiation Research*, 160, 677–683.
- World Cancer Research Fund (WCRF). (2016). Second Floor, 22 Bedford Square, London, United Kingdom, dari <https://www.uicc.org/membership/world-cancer-research-fund-international-wcrf>.
- World Health Organization (WHO). (2010). *Improving cancer control in developing countries*. Geneva.
- Wu, C., Guo, E., Ming, J., Sun, W., Nie, X., Sun, L., Peng, S., Luo, M., Liu, D., Zhang, L., Mei, Q., Long, G., Hu, G., & Hu, G. (2020). Radiation-induced DNMT3B promotes radioresistance in nasopharyngeal carcinoma through methylation of p53 and p21. *Molecular Therapy – Oncolytics*, 17, 306–319.
- Wyllie, A.H., Kerr, J.F.R., & Currie, A.R. (1980). Cell death: significance of apoptosis. *International Review of Cytology*, 68, 251–306.
- Yang, J., Dungalwala, H., Hua, H., Manukyan, A., Abraham, L., Lane, W., Mead, H., Wright, J., & L Schneider, B. (2011). Cell size and growth rate are major determinants of replicative lifespan. *Cell Cycle*, 10(1), 144–155.

- Yip, K. W & Reed, J. C. (2008). Bcl-2 family proteins and cancer. *Oncogene*, 27, 6398–6406.
- Zamaraev, A.V, Zhivotovsky, B., & Kopeina, G. S. (2020). Viral infections: Negative regulators of apoptosis and oncogenic factors. *Biochemistry(Mosc)*, 85(10), 1191–1201.
- Zhang, W, Becciolin, A., Biggeri, A., Pacini P, & Muirhead, C. R. (2011). Second malignancies in breast cancer patients following radiotherapy: a study in Florence, Italy. *BreastCancer Research*, 13(2), R38.
- Zhang, W, Becciolin, A., Biggeri, A., Pacini P, & Muirhead, C. R. (2012). Region of treatment in radiotherapy and second malignancies in breast cancer patients. *Journal of Cancer Therapy*, 3, 768–776.
- Zhao, H., Cai, Y, Santi, S., Lafrenie, R., & Lee, H. (2005). Chloroquine-mediated radiosensitization is due to the destabilization of the lysosomal membrane and subsequent induction of cell death by necrosis. *Radiation Research*, 164, 250–257.

INDEKS

- adenosin tripospat, 8, 11
ALARA, 38, 202, 221
alfa, 29, 30, 32, 38, 39, 40, 41, 42,
46, 47, 48
anafase, 18, 19, 20, 69, 102, 103
aparap golgi, 8, 16
Apoptosis, 21, 22, 23, 25, 125, 126,
205, 208
asam nukleat, 6, 10, 70
atom, xvii, 30, 31, 37, 39, 40, 42, 43,
45, 46, 47, 49, 50, 51, 53, 56,
73, 84, 96, 132
Atom, xv, 51, 84, 217, 225, 240
bahaya radiasi, 195
Bcl-2, 24, 126, 131, 230
Becquerel, 39, 43
beta, 29, 31, 38, 39, 40, 41, 42, 46,
47, 48, 81, 131, 191
binucleated cell, 98
Biodosimetri, iv, 86, 239
Biokimia, 116
Biologi, iv, xiii, 1, 3, 49, 83, 85, 159,
205, 225, 226, 239, 240
biomarker, 84, 97, 100, 106, 107,
113, 114, 197, 207, 225, 228
Bisnis, iv
BNC, 98, 99, 104
Caspase, 22, 125, 126
cincin, 16, 71, 88, 91, 93, 102, 113
CT-scan, 53
Curie, 39, 43
Cytochalasin-B, 98
cytokinesis-block, 213
Dalton, 13
delesi, 74, 96, 122, 127, 128, 133,
134, 144, 180, 181, 182
Deteksi Radiasi, 31
detektor, 31, 32
deterministik, 52, 54, 55, 57, 58,
59, 91
dinding sel, 16, 21
disentrik, 71, 84, 88, 89, 90, 91, 92,
93, 94, 95, 96, 102, 104, 105,
108, 109, 112, 131, 160, 197

- DNA, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 15, 16,
17, 18, 21, 22, 25, 48, 50, 51,
52, 57, 69, 70, 71, 72, 73, 74,
75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 84,
85, 93, 102, 104, 108, 112,
113, 114, 120, 121, 122, 123,
124, 126, 127, 130, 131, 132,
134, 138, 139, 142, 144, 147,
148, 149, 150, 152, 157, 159,
160, 161, 162, 163, 164, 165,
168, 169, 170, 171, 172, 173,
174, 175, 176, 177, 180, 182,
183, 185, 193, 197, 198, 201,
202, 203, 205, 206, 207, 208,
209, 211, 212, 213, 215, 216,
217, 219, 221, 223, 224, 226,
228
- Dosimetri, 85, 86, 87, 91, 240
- dosis, xvi, xviii, 25, 31, 32, 33, 34,
35, 36, 37, 38, 39, 43, 50, 52,
53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60,
61, 65, 67, 68, 70, 71, 73, 74,
75, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87,
88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95,
96, 98, 103, 104, 105, 106,
107, 108, 109, 110, 112, 113,
114, 115, 116, 117, 133, 142,
143, 146, 147, 148, 150, 151,
152, 154, 155, 156, 160, 161,
162, 174, 175, 176, 177, 184,
185, 186, 187, 189, 191, 192,
197, 198, 199
- Dosis efektif, 35, 36, 39
- dosis ekuivalen, 33, 34, 35, 36, 37, 43
- dosis kolektif, 33, 37
- dosis serap, 33, 34, 35, 36, 43, 88,
91, 93, 197
- Dosis terikat, 36
- double strand breaks, 72, 84, 88,
157, 202
- DSB, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 79, 85,
102, 131, 161, 165, 169, 197
- efek biologi, xvii, 34, 35, 48, 50, 65,
86, 131, 164, 197, 202
- eksitasi, 31, 42, 46, 47, 49, 52
- ekspresi gen, 6, 16, 70, 113, 120,
130, 133
- elektron, 16, 30, 31, 37, 38, 40, 41,
42, 45, 46, 47, 48, 51, 75,
107, 130
- eritema, 54, 58, 60
- eritropoietik, 66, 67, 68
- Eukariot, 15
- film badge, 83, 86
- FISH, 96, 97, 112, 113, 163
- flow cytometry, 77
- foton, 27, 29, 30, 37, 41, 42, 75, 130
- Foton, 30
- fragmen, 20, 23, 38, 71, 79, 91, 92,
103, 131, 164
- gelombang, 27, 28, 29, 30, 39, 41, 45
- gelombang elektromagnetik, 27, 28,
29, 30, 39, 45
- gen, xviii, 6, 14, 16, 18, 23, 24, 49,
60, 69, 70, 73, 76, 79, 80, 81,
113, 119, 120, 121, 122, 123,
124, 125, 126, 127, 128, 129,
130, 131, 132, 133, 134, 135,
136, 137, 138, 139, 140, 141,
142, 144, 146, 147, 148, 149,
163, 181, 182, 183, 191, 193,
194, 196, 225
- genetik, 7, 8, 10, 14, 15, 16, 20, 21,
25, 50, 52, 59, 60, 62, 69, 70,
71, 74, 75, 78, 81, 84, 115,

- 119, 120, 128, 134, 137, 141,
180, 192, 193, 194, 197, 199
- genom, xviii, 10, 70, 77, 79, 81, 84,
104, 122, 132, 177, 197, 198
- genotoksik, 77, 79, 126, 159
- germinal, 63
- germline, 77, 201
- giemsa, 94
- Giemsa, 93, 104, 111
- Gray, 33, 43, 188, 210
- H2AX, 114
- Hematopoietik, 114
- Hidup, 1, 3, 208
- hipoksia, 121, 147, 149, 150, 153
- homeostasis, 2, 74
- IAEA, 51, 74, 85, 89, 90, 91, 93, 108,
112, 197, 198, 211, 212
- ICRP, 31, 34, 35, 53, 54, 56, 63, 211,
212, 226
- Indeks mitotik, 87
- interaksi radiasi dengan materi, xiii,
xvi, xviii, 46, 49
- interfase, 16, 18, 20, 25, 87, 110,
112, 113, 114
- International Atomic Energy Agen-
cy, 90, 211, 212, 220
- inti sel, 7, 12, 14, 15, 17, 18, 19, 48,
50, 69, 84, 90, 99, 104, 115,
182, 183
- inversi, 88
- ionisasi, 29, 30, 31, 37, 38, 40, 41,
43, 45, 46, 47, 49, 52, 60, 75,
108, 182, 183
- jaringan, xiii, xviii, 3, 6, 14, 21, 33,
34, 35, 38, 40, 41, 48, 50, 54,
55, 57, 58, 59, 63, 64, 81, 82,
84, 89, 119, 120, 121, 129,
130, 133, 135, 142, 144, 145,
146, 147, 148, 157, 183, 185,
189, 191, 192, 196, 199
- jejak, 6, 38, 74, 108
- kanker, xvii, xviii, 21, 24, 44, 49, 52,
53, 55, 57, 58, 59, 60, 61, 74,
75, 79, 80, 81, 82, 86, 105,
106, 109, 112, 120, 121, 122,
123, 126, 127, 128, 129, 130,
131, 132, 133, 134, 135, 139,
140, 141, 142, 143, 144, 145,
146, 147, 148, 149, 150, 151,
152, 153, 154, 156, 157, 159,
177, 179, 180, 181, 182, 183,
184, 185, 186, 187, 188, 189,
190, 191, 192, 193, 194, 196,
198, 199, 213, 225, 226
- karbohidrat, 5, 6, 10, 11, 155
- katarak, 54, 58, 60
- kemandulan, 54, 55, 57, 58
- ketidakstabilan genom, 81
- kilodalton, 12, 122
- klonogen, 142
- kloroplast, 9, 14, 15, 16
- kodon, 132, 137, 138, 139
- kontaminasi, 44
- kromosom, xiii, xviii, 14, 16, 17, 18,
19, 20, 21, 48, 49, 50, 60, 66,
69, 70, 71, 74, 81, 84, 85, 86,
87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94,
95, 96, 97, 98, 102, 103, 104,
105, 106, 107, 108, 110, 111,
112, 113, 114, 115, 122, 123,
127, 131, 136, 144, 149, 175,
182, 183, 188, 193, 197, 198
- lemak, 6, 9, 10, 11, 81
- LET, 38, 40, 41, 51, 74, 81, 94, 95,

- 104, 108, 110
- ligand, 24, 139
- limfosit, 25, 56, 63, 66, 85, 87, 88,
90, 91, 92, 93, 95, 96, 97, 98,
100, 104, 106, 107, 110, 112,
114, 155, 156, 175, 176, 203,
221
- linear energy transfer, 38, 81, 108,
110
- lisosom, 8, 15, 16, 153, 154
- lymphocyte, 201, 203, 206, 217, 225
- materi genetik, 7, 8, 15, 16, 69, 71,
197
- meiosis, 17, 69, 74
- membran, 3, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12,
13, 14, 15, 16, 19, 62, 99, 100,
110, 144, 154, 181, 182
- metabolisme, 2, 11, 14, 48, 56, 76,
155
- micronucleus, 208, 214, 215, 216,
224, 226, 228
- mielopoietik, 66, 67, 68
- Mikronuklei, 97, 99
- mikrotubulus, 8, 19, 20
- mitokondria, 4, 8, 9, 11, 12, 15, 22,
23, 154
- Mitosis, 16, 18, 20, 21, 22, 61
- MN, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103,
104, 105, 106, 107, 108, 110,
112, 156
- mRNA, 13, 14, 15, 124, 205
- mutagen, 75, 120, 132, 228
- mutasi, 12, 24, 49, 50, 60, 70, 73, 74,
76, 77, 78, 80, 81, 84, 104,
113, 119, 120, 122, 124, 126,
127, 128, 129, 132, 133, 134,
135, 136, 137, 138, 139, 140,
144, 145, 147, 148, 149, 180,
181, 182, 188, 191, 194, 197,
198
- nekrosis, 23, 25, 54, 58, 104, 141,
154, 182, 183
- neutron, 29, 31, 32, 38, 40, 41, 42,
46, 47, 48, 113, 137, 138, 215
- nuclear bud, 101, 208
- Nuclear Division Index, 100
- nucleoplasmic bridge, 101, 103, 208
- Nukleolus, 7, 19, 20
- nukleus, 7, 12, 15, 19, 20, 48, 90
- nuklir, xiii, xv, xvi, xvii, xix, 27, 28,
36, 60, 73, 83, 180, 195, 196,
197, 198, 214, 220, 221, 225,
239, 240
- oksigen, 4, 6, 8, 11, 12, 24, 76, 141,
143, 144, 147, 148, 150, 152,
182
- organ, xiii, xviii, 3, 7, 21, 33, 34, 35,
44, 48, 50, 54, 56, 57, 56, 58,
59, 64, 65, 86, 89, 129, 133,
146, 188, 192, 207
- organel, 3, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14,
15, 48, 86, 154
- p21, 120, 124, 125, 131, 134, 135,
137, 205, 208, 214, 229
- p53, xviii, 24, 79, 119, 120, 121, 122,
123, 124, 125, 126, 127, 128,
129, 130, 131, 132, 133, 134,
144, 147, 148, 149, 181, 182,
191, 196, 203, 204, 205, 207,
209, 211, 214, 215, 216, 217,
218, 222, 223, 224, 225, 226,
227, 228, 229
- pajanan radiasi, xvii, xviii, 22, 25,
36, 44, 52, 53, 54, 56, 58, 59,
61, 66, 72, 74, 75, 83, 84, 86,

- 87, 89, 90, 91, 92, 93, 96, 98,
104, 107, 112, 114, 116, 117,
121, 130, 131, 132, 136, 137,
155, 159, 173, 174, 175, 176,
177, 191, 195, 197, 198, 225
- partikel alfa, 29, 38, 40, 42, 46, 48
- Patahan kromosom, 114
- patahan untai ganda, 84, 88, 175,
183
- patahan untai tunggal, 84, 164, 175
- PCC, 109, 110, 111, 112, 113, 114,
160, 215
- PCR, 77, 113, 130, 133, 159, 191
- Peluruhan Radioaktif, 42
- peripheral blood, 203, 208, 213, 220
- plasma, 3, 7, 10, 11, 90, 154, 219
- plasmid, 16
- polymerase chain, 113, 130, 159
- polymerase chain reaction, 113,
130, 159
- Premature Chromosome Conden-
sation, 109, 225
- profase, 18, 20, 62
- Prokariot, 15
- prometafase, 18, 19, 20
- protein, xviii, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12,
13, 14, 15, 16, 18, 19, 24, 59,
69, 70, 72, 75, 76, 79, 80, 84,
103, 114, 119, 120, 121, 122,
123, 124, 125, 127, 128, 130,
133, 134, 135, 138, 139, 141,
144, 149, 161, 181, 182, 183,
193, 211, 217, 218, 227
- Proteksi Radiasi, 34, 201, 204, 214,
240
- radiasi, xiii, xv, xvi, xvii, xviii, 15,
22, 25, 27, 28, 29, 30, 31, 32,
33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40,
41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48,
49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56,
57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 65,
66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73,
74, 75, 76, 78, 79, 80, 81, 82,
83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90,
91, 92, 93, 94, 95, 96, 98, 103,
104, 105, 106, 107, 108, 109,
110, 112, 113, 114, 115, 116,
117, 120, 121, 126, 127, 129,
130, 131, 132, 133, 134, 136,
137, 138, 141, 142, 143, 145,
146, 147, 148, 149, 150, 152,
153, 154, 155, 156, 157, 159,
160, 161, 162, 173, 174, 175,
176, 177, 180, 182, 183, 184,
185, 186, 187, 188, 189, 190,
191, 192, 193, 194, 195, 196,
197, 198, 201, 202, 203, 204,
213, 214, 215, 219, 220, 221,
224, 225, 227, 239, 240
- radiasi non-pengion, 29, 30
- Radiasi Pengion, 59
- radikal, 45, 48, 49, 50, 51, 73, 84,
130, 138, 155, 181, 182, 183
- Radioaktif, 42, 220
- radiosensitivitas, 57, 63, 105, 108,
109, 110, 114, 126, 127, 142,
143, 147, 148, 149, 150, 152,
153, 154, 156, 157
- Radiosensitizer, 147
- radioterapi, xiii, xviii, xix, 56, 60,
105, 106, 109, 116, 117, 128,
142, 143, 146, 147, 148, 149,
152, 156, 157, 160, 176, 182,
183, 184, 185, 186, 187, 188,
189, 190, 191, 192, 193, 194,
198, 202, 213, 222, 226
- Radium, 42

ras, xviii, 119, 120, 121, 124, 134,
 135, 136, 137, 138, 139, 140,
 191, 196, 203, 204, 206, 207,
 210, 214, 220, 223
 RBE, 198
 reactive oxygen species, 76, 114
 Relative Biological Effectiveness,
 198
 rem, 35, 38, 43, 44, 56, 57, 121
 replikasi, 9, 16, 19, 20, 22, 63, 64,
 70, 74, 75, 76, 78, 79, 93,
 102, 121, 131, 165
 reproduksi, 2, 5, 7, 57, 65
 reseptor, 22, 24, 139, 140, 144, 147
 retikulum endoplasma, 13
 ribosom, 7, 8, 11, 12, 13, 14, 15, 181
 risiko, xvii, xviii, 39, 53, 56, 82, 83,
 86, 96, 115, 132, 134, 143,
 148, 159, 177, 180, 188, 189,
 190, 192, 193, 194, 197, 198,
 199, 221
 Rontgen, 40
 rRNA, 13, 14
 Sel, 2, 3, 6, 9, 14, 15, 16, 17, 18, 21,
 24, 25, 48, 57, 59, 60, 61, 62,
 63, 64, 65, 67, 70, 78, 87, 99,
 100, 101, 115, 120, 122, 124,
 126, 127, 138, 143, 144, 148,
 149, 152, 160, 164, 165, 168,
 175, 180, 185, 186, 196
 sel binukleat, 99, 100, 104, 105, 106
 sel sperma, 57, 58, 59, 62, 114, 115,
 175
 sel T, 23, 24, 155
 sentrosom, 19, 20
 Siklus Sel, 16, 17
 sinar-gamma, 37
 sinar-X, 28, 29, 30, 31, 37, 38, 40,
 41, 43, 46, 51, 77, 82, 106,
 107, 108, 109, 115, 152, 174
 sindrom radiasi akut, 55
 single strand break, 72, 85
 sintesis, 7, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 22,
 72, 76, 80, 142, 149
 sitochalasin-B, 98, 103, 105
 sitoplasma, 6, 7, 10, 13, 14, 16, 17,
 25, 48, 61, 97, 98, 99, 100,
 101, 128, 153
 SSB, 72, 73, 74, 77, 85, 163, 165, 169
 SSCP, 133, 139, 191
 stokastik, 52, 53, 54, 55, 58, 59, 91,
 115
 sumber radiasi, 27, 29, 31, 44, 107
 sumsum tulang, 55, 56, 57, 64, 65,
 66, 67, 68, 114, 155
 Sv, 35, 37, 43, 53, 54
 tampilan mikroskopis, 25
 telofase, 18, 20
 teratogenesis, 55, 197
 Teratogenesis, 55
 Thermoluminescence dosimeter, 83
 transkripsi, 7, 14, 61, 70, 74, 75, 76,
 119, 120, 122, 123, 124, 127,
 181
 translokasi, 53, 71, 74, 75, 88, 95,
 96, 131
 tRNA, 13
 trombopoietik, 66, 68
 untai DNA, 72, 73, 74, 75, 77, 108,
 130, 152, 160
 usaha, 194
 vakuola, 6, 8, 16
 waktu pajanan, 36
 wild type, 24, 126, 130, 133, 139,
 148

BIOGRAFI PENULIS



Mukh Syaifudin lahir di Purworejo, Jawa Tengah, 1 Juni 1965. Memperoleh gelar Sarjana Kimia dari Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam (FMIPA), Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, tahun 1988. Bekerja sebagai Peneliti sejak 1989 pada Pusat Teknologi Keselamatan dan Metrologi Radiasi, Badan Tenaga Nuklir Nasional (BATAN) yang saat ini telah berintegrasi menjadi Badan Riset dan Inovasi Nasional (BRIN) di Pusat Riset Teknologi Radioisotop, Radiofarmaka dan Bidosimetri.

Memperoleh gelar Doktor dari *Department of Radiation Biology and Medical Genetics, Graduate School of Medicine, Osaka University*, Jepang, tahun 2002. Pernah menduduki jabatan Kepala Kelompok Radiobiologi di BATAN. Saat ini memiliki gelar Profesor Riset bidang Biologi Radiasi.

Buku ini tidak diperjualbelikan.

Pernah mengikuti beberapa pelatihan, antara lain Diklat Keahlian Dasar (DKD) di BATAN (1989); *Internal Dosimetri Service* di Environmental Radiation and Toxicology Laboratory (ERTL), Utah University, Amerika Serikat (1995); Teknik *imaging* untuk uji resistensi bakteri tuberkulosis (TB) berbasis nuklir di Department of Microbiology, Seoul National University, Korea Selatan (2005); The RCA Post-Doctoral Fellowship Program on “*Establishment and Development of Multiple Biodosimetry System*” di Radiobiology Laboratory, Korean Institute of Radiological and Medical Sciences (KIRAMS), Korea Selatan (2007); Training *Sporozoite as Vaccine Candidate for Malaria* di Jichi Medical University Jepang (2010); *Genetics of Malaria Parasites and its Culture* di University of Malaya, Malaysia, 2014.

Menjadi pembimbing kedua untuk sejumlah mahasiswa S1 dan S2 dari Universitas Indonesia, Universitas Negeri Semarang, Institut Sains dan Teknologi Nasional, Universitas Brawijaya, Universitas Al-Azhar, Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah, dan Institut Teknologi Bandung. Menjadi ko-promotor beberapa kandidat Doktor di Universitas Indonesia dan Universitas Padjadjaran. Menjadi editor dan reviewer beberapa jurnal seperti *Atom Indonesia* dan *Dose-Response*. Saat ini menjadi pengajar mata kuliah Nuklir Biologi Kimia (Nubika) di Sekolah Tinggi Intelijen Negara (STIN) dan pengajar mata kuliah Proteksi Radiasi pada Program S-2 Radiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia. Menjadi ko-promotor kandidat Doktor (S3) di Universitas Indonesia dan Universitas Padjadjaran.

Buku ini tidak diperjualbelikan.

Biologi Radiasi

Dasar-dasar dan Aplikasi

Buku ini termasuk bagian dari upaya mendiseminasikan perihal pengertian radiasi, bagaimana radiasi berinteraksi dengan materi dan hasil-hasil riset lain dalam bidang khusus yang disebut biologi radiasi. Menilik dari cakupan buku ini, maka bagi pembaca yang ingin mengetahui tentang elemen dasar radiasi, buku ini memberikan informasi yang sangat baik tentang apa itu radiasi, dosis radiasi, bagaimana pengukuran, dan perhitungan dosis radiasi serta efeknya pada manusia. Di sisi lain, bagi mahasiswa dan praktisi yang belajar dan bergelut dengan bidang biologi radiasi, buku ini juga memberikan uraian dan pembahasan tentang riset terkait aplikasi di bidang medis dilengkapi dengan status terkini.

Selamat Membaca!

Buku ini tidak diperjualbelikan.



Diterbitkan oleh:
Penerbit BRIN, anggota Ikapi
Direktorat Repositori, Multimedia, dan Penerbitan Ilmiah
Gedung B.J. Habibie, Jln. M.H. Thamrin No. 8,
Kl. Sireh, Kec. Menteng, Kota Jakarta Pusat,
Daerah Khusus Ibukota Jakarta 10340
E-mail: penerbit@brin.go.id
Website: penerbit.go.id

DOI 10.55981/brin.563



e- I SBN 978-623-8052-56-1



9 786238 052561