

Buletin

ALARRA

- **Aberasi kromosom metafase dan interfase sel limfosit pada awak penerbangan, suatu kajian awal**
 - **Biomarker kerusakan sel akibat radiasi pengion di bidang medik**
 - **Potensi pemanfaatan biomarker γ -H2AX dalam biodosimetri medis**
 - **Keselamatan radiasi pada pasien yang menjalani terapi kanker dengan LINAC energi tinggi**
 - **Peran instrumen pencitraan hewan coba pada perkembangan kedokteran nuklir di Indonesia**
 - **Menghadirkan unsur-unsur transuranium dengan teknik transmudasi inti**

**Pusat Teknologi Keselamatan dan Metrologi Radiasi
Badan Tenaga Nuklir Nasional**



TIM REDAKSI

Penanggung Jawab

Kepala PTKMR

Pemimpin Redaksi

Dr. Mukh Syaifudin

Penyunting/Editor & Pelaksana

Prof. Drs. Eri Hiswara, M.Sc

Dr. Heny Suseno

Drs. Hasnel Sofyan, M.Eng

Drs. Gatot Wurdianto, M.Eng

dr. Fadil Nazir, Sp.KN

Sekretariat

Setyo Rini, SE

Salimun

Alamat Redaksi/Penerbit :

PTKMR – BATAN

⇒ Jl. Lebak Bulus Raya No. 49
Jakarta Selatan (12440)

Tel. (021) 7513906, 7659512 ;

Fax. (021) 7657950

⇒ PO.Box 7043 JKSKL,
Jakarta Selatan (12070)

**e-mail : ptkmr@batan.go.id
alara_batan@yahoo.com**

Dari Redaksi

Radiasi pengion dapat menginduksi sejumlah kerusakan pada *deoxyribonucleic acid* (DNA) dari yang paling ringan seperti kerusakan pada basa nitrogen sampai kerusakan yang paling parah yaitu *double strand breaks* (DSB) dan *complex clustered DSBs*. Sebagai kerusakan yang kompleks DSB dapat mengakibatkan terjadinya kerusakan atau aberasi pada struktur kromosom dan juga kematian sel khususnya apoptosis (*programmed cell death*).

Para astronot yang terpapar radiasi pengion selama eksplorasi ruang angkasa telah menjadi perhatian yang serius untuk dikaji. Kebanyakan studi untuk mempelajari radiasi LET tinggi yang menginduksi kerusakan kromosom pada sel tahap metaphase yang dikumpulkan pada suatu waktu setelah menerima paparan. Perkiraan risiko kesehatan dapat dilakukan dengan pengukuran dosis serap menggunakan dosimeter pasif. Berdasarkan studi sitotoksitas aberasi kromosom dan transformasi onkogenik yang diinduksi oleh ion berat telah dilaporkan oleh beberapa peneliti untuk digunakan dalam mengkaji risiko kesehatan yang diakibatkan oleh paparan radiasi. Bukti dari studi sitogenetik menunjukkan bahwa dosis radiasi terakumulasi selama penerbangan panjang dapat menginduksi peningkatan frekuensi kerusakan kromosom disentrik limfosit perifer.

Pada bagian lain juga dibahas tentang Potensi pemanfaatan biomarker γ -H2AX dalam biodosimetri medis, Keselamatan radiasi pada pasien yang menjalani terapi kanker dengan LINAC energi tinggi. Peran instrumen pencitraan hewan coba pada perkembangan kedokteran nuklir di Indonesia dan Menghadirkan unsur-unsur transuranium dengan teknik transmudasi inti

Akhirnya disampaikan ucapan selamat membaca, semoga apa yang tersaji dalam Buletin ini dapat menambah wawasan yang lebih luas mengenai ilmu dan teknologi nuklir serta menggugah minat para pembaca yang budiman untuk menekuni iptek ini. Jika ada kritik dan saran yang menyangkut tulisan dan redaksional untuk meningkatkan mutu Buletin Alara, akan kami terima dengan senang hati.

redaksi

Buletin ALARA terbit pertama kali pada Bulan Agustus 1997 dan dengan frekuensi terbit 3 kali dalam setahun (Agustus, Desember dan April) ini diharapkan dapat menjadi salah satu sarana informasi, komunikasi dan diskusi di antara para peneliti dan pemerhati masalah keselamatan radiasi dan lingkungan di Indonesia.



IPTEK ILMIAH POPULER

- 51 - 57** Aberasi kromosom metafase dan interfase sel limfosit pada awak penerbangan, suatu kajian awal
Yanti Lusiyanti
- 61 - 68** Biomarker kerusakan sel akibat radiasi pengion di bidang medik
Zubaidah Alatas
- 69 - 73** Potensi pemanfaatan biomarker γ -H2AX dalam biodosimetri medis
Iin Kurnia dan Yanti Lusiyanti
- 75 - 84** Keselamatan radiasi pada pasien yang menjalani terapi kanker dengan LINAC energi tinggi
Hasnel Sofyan

INFORMASI IPTEK

- 87 - 92** Peran instrumen pencitraan hewan coba pada perkembangan kedokteran nuklir di Indonesia
Nur Rahmah Hidayati dan Teja Kisananto
- 93 - 100** Menghadirkan unsur-unsur transuranium dengan teknik transmudasi inti
Mukhlis Akhadi

LAIN - LAIN

- 58** Informasi SERIR-2 & SPERA
- 60** Kontak Pemerhati
- 74** Tata cara penulisan naskah/makalah

Tim Redaksi menerima naskah dan makalah ilmiah semi populer yang berkaitan dengan *Keselamatan radiasi dan keselamatan lingkungan dalam pemanfaatan iptek nuklir untuk kesejahteraan masyarakat*. Sesuai dengan tujuan penerbitan buletin, Tim Redaksi berhak untuk melakukan *editing* atas naskah/makalah yang masuk tanpa mengurangi makna isi. Sangat dihargai apabila pengiriman naskah/makalah disertai dengan CD-nya.

POTENSI PEMANFAATAN BIOMARKER γ -H2AX DALAM BIODOSIMETRI MEDIS

Iin Kurnia dan Yanti Lusiyanti

- Pusat Teknologi Keselamatan dan Metrologi Radiasi – BATAN
Jalan Lebak Bulus Raya 49, Jakarta – 12440
PO Box 7043 JKSKL, Jakarta – 12070
- kurnia@batan.go.id

PENDAHULUAN

Sejak penemuan sinar-X dan radionuklida, peranan radiasi pengion semakin terasa untuk perbaikan kehidupan manusia, peranan ini semakin terasa dengan adanya aplikasi nuklir dalam sejumlah sektor seperti pertanian, kedokteran serta teknologi listrik. Di sisi lain teknologi lainnya teknologi nuklir tidak sepenuhnya dapat menimbulkan risiko. Disisi lain juga timbul ancaman yang lebih kompleks seperti perang, bencana alam seperti yang terjadi di Fukushima beberapa waktu yang lalu. Risiko ini semakin besar seiring dengan meningkatnya permintaan pemakaian sumber radiasi dalam bidang industri yang sekaligus berpotensi timbulnya kesalahan prosedur penggunaan sehingga dapat menyebabkan efek radiasi pengion yang merugikan.

Di antara efek yang merugikan akibat pajanan radiasi pengion pada masyarakat adalah efek pajanan radiasi pengion pada DNA yang berpotensi menimbulkan ketidakstabilan genom. Semakin rumitkan risiko efek stokastik, efek ini di samping efek yang terjadi dengan dosis terukur seperti mandul, eritema cenderung menimbulkan kekhawatiran dan ketakutan yang lebih tinggi di kalangan masyarakat karena efek seperti ini tidak dapat diprediksi secara langsung.

Perbaikan DNA merupakan mekanisme biologi yang sangat penting dalam memeriksa dan memperbaiki kerusakan atau ketidaknormalan pada genom. Satu kerusakan DNA seperti patahan untai ganda atau *double strand break* (DSB) sangat sitotoksik dan jika tidak dapat diperbaiki sempurna dapat menginisiasi

ketidak stabilan genom, aberasi kromosom dan mutasi yang bahkan dapat menyebabkan kanker. DSB dapat diinduksi secara linear seiring dengan peningkatan dosis radiasi, secara total dapat terbentuk 20 – 40 DSB tiap sel sel per 1 Gy pajanan radiasi sinar-X atau sinar- γ . Selain pajanan radiasi pengion seperti sinar-X atau sinar- γ hanya sedikit faktor luar lain yang dapat menginduksi terjadinya DSB yang bermakna.

Apabila terjadi kerusakan DSB maka H2AX sebagai bagian dari histon (suatu protein yang ada di sekitar DNA) akan membentuk suatu struktur tertentu berupa fosforilasi H2AX asam amino Ser-139 membentuk foci disekitar kromosom tempat DSB itu terjadi. Jumlah foci γ -H2AX setelah pajanan radiasi pengion juga disepakati sama dengan jumlah DSB yang terbentuk. Foci γ -H2AX akan menghilang setelah DSB yang terbentuk dapat diperbaiki.

Pembentukan dan hilangnya foci γ -H2AX telah diketahui setelah pajanan radiasi pengion 1 mGy dan meningkat secara linier seiring peningkatan dosis dan juga mempunyai asosiasi dengan radiosensitifitas pada pasien yang menerima pajanan radiasi pengion dalam tindakan medis untuk diagnosis penyakit atau tindakan pengobatan kanker.

Dengan demikian di samping dapat mendeteksi adanya kerusakan DSB akibat pajanan radiasi pengion, foci γ -H2AX juga dapat digunakan sebagai biomarker untuk mengetahui dosis pajanan radiasi pengion yang diterima oleh manusia serta mempunyai asosiasi dengan radiosensitifitas sel dalam tindakan medis. Pada tulisan berikut ini akan dibahas lebih lanjut

tentang fungsi biologik, potensi aplikasi pengamatan foci γ -H2AX secara umum, biodosimeter dan radiosensitifitas sel pada aplikasi medis.

FUNGSI BIOLOGIK DAN DETEKSI γ -H2AX

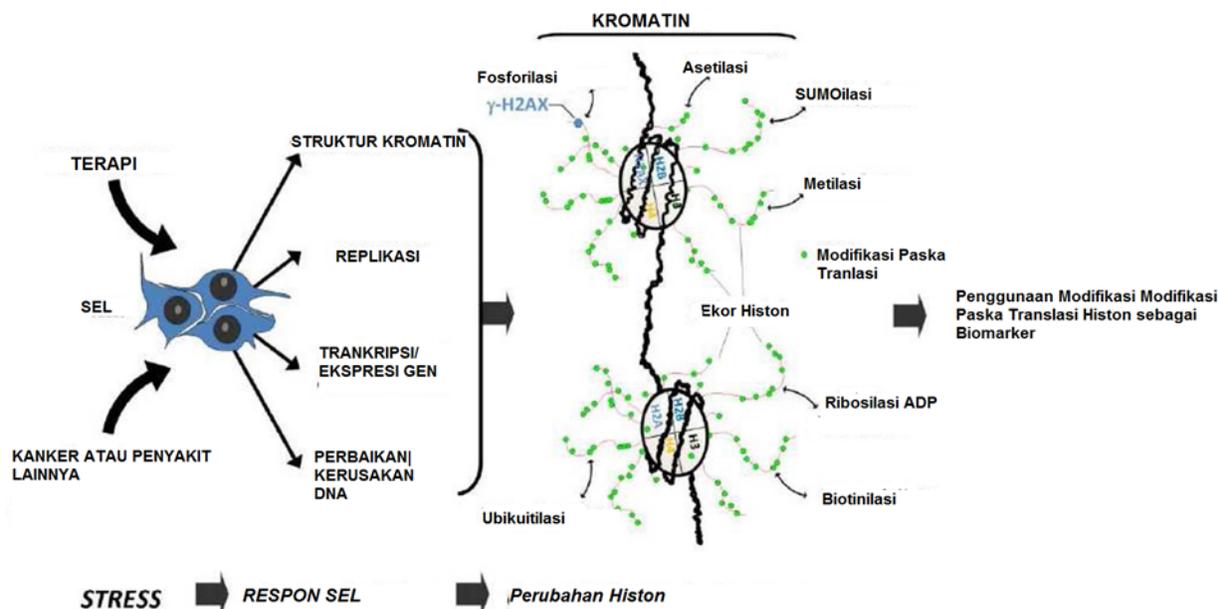
Histon merupakan protein yang mengikat DNA. Histon terdiri dari kelompok H2A, H2B, H3 dan H4 yang terkait dengan H1. Masing masing kelompok histon terdiri dari sejumlah gen yang menyandi protein yang hamper sama, perbedaan proteinnya lebih disebabkan proses seleksi pada tahap transkripsi RNA dibanding perbedaan fungsi. Yang menarik H2AX dan H2AZ dari kelompok histon H2A dapat ditemukan dari ragi sampai eukariot walau jumlahnya sedikit pada mamalia. Konsentrasi protein ini sekitar 2% pada limfosit dan sel HeLa, 20% pada sel glioma manusia. Histon in berfungsi sebagai bagian dari sensor biologis akibat perubahan atau cekaman atau stress yang bersifat endogen atau eksogen. Stress ini akan menyebabkan adanya modifikasi paska translasi pada histon seperti terlihat pada Gambar 1.

Modifikasi histon paska translasi (PTM) dapat disebabkan oleh sejumlah stress yang juga

berhubungan dengan sejumlah penyakit seperti kanker maka deteksi ekspresi histon ini akan menjadi petanda atau biomarker dapat juga menjadi informasi klinik atau pengobatan yang sedang berlangsung. Peningkatan ekspresi PTM menandakan adanya aktifitas kromatin yang terkait dengan replikasi DNA, transkripsi, perbaikan kerusakan DNA, dan siklus sel.

Karena begitu pentingnya peran fosforilasi γ -H2AX (foci H2AX) maka ekspresi protein ini yang paling banyak diketahui sebagai bagian utama dari proses terjadinya PTM.

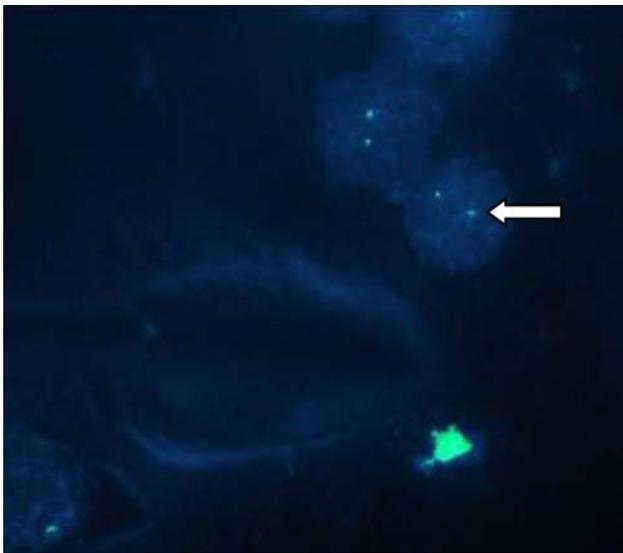
Kehilangan salah satu alel H2AX pada tikus p53-/- dapat menyebabkan pertumbuhan dramatis sel tumor, hal ini membuktikan bahwa respon terhadap kerusakan DNA mempunyai peranan yang kritis yang ditampilkan dengan ekspresi H2AX. Sel yang tanpa (*knock out*) H2AX bersifat radiosensitif dan menunjukkan penurunan kapasitas perbaikan DSB. Selanjutnya fungsi biologik H2AX diantaranya pada : sinyal kerusakan dan perbaikan DSB, amplifikasi sinyal penghentian siklus sel pada G2, kohesi pada proses rekombinasi kromosom, pengolahan DSB dan mencegah pemisahan kromosom pada saat perbaikan DSB. γ -H2AX merupakan bagian dari protein histon yang berfosforilasi akibat adanya



Gambar 1. Penggunaan biomarker modifikasi histon paska translasi [Redon].

kerusakan DNA dari total komponen protein H2A (bagian protein histon).

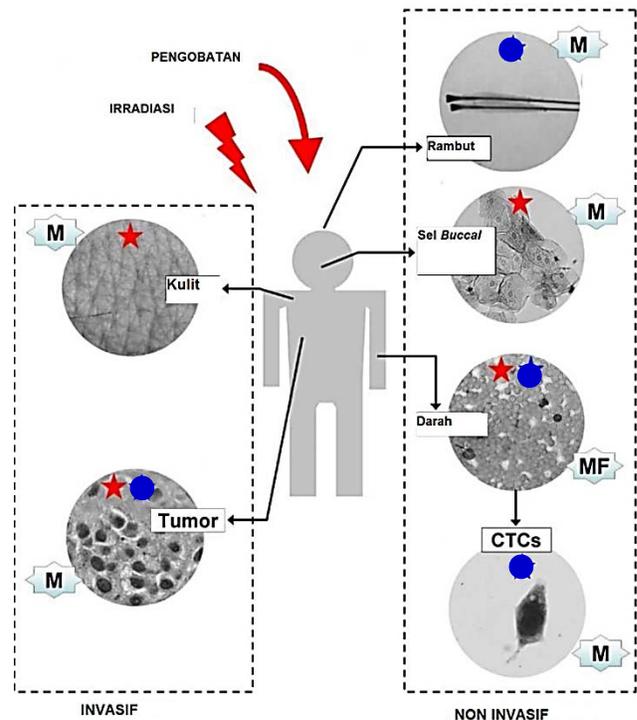
Saat ini γ -H2AX dapat diamati dengan teknik immunositokimia, *western blot* dan dengan menggunakan flow-sitometri. Pengamatan γ -H2AX ini difokuskan pada darah perifer limfosit. Ini disebabkan karena limfosit merupakan bagian tubuh yang sensitif terhadap radiasi sehingga dapat dijadikan sebagai biomarker pajanan radiasi pada tubuh. Ekspresi foci γ -H2AX pada limfosit yang dideteksi dengan teknik immunofloresen dapat dilihat pada Gambar 2.



Gambar 1. Foci γ -H2AX pada limfosit pekerja radiasi, magnifikasi 100x (Kurnia, I dkk, 2015)

Di samping pengambilan limfosit sebagai sumber sampel deteksi foci γ -H2AX dapat diamati dari sumber jaringan atau organ lain seperti terlihat pada Gambar 3.

Pada Gambar 3, jaringan tumor yang dianggap sebagai sumber paling potensial untuk mengamati perubahan selama pemberian pengobatan namun akan menjadi susah diperoleh apalagi dengan pengabihan biopsi berulang. Untuk mengatasi kondisi seperti ini dapat dilakukan pengambilan sampel yang berasal dari darah atau sel tumor yang ditemukan dalam sirkulasi (CTC), sel bukkal, rambut atau biopsi kulit.



Gambar 3. Sampel jaringan atau organ deteksi γ -H2AX, M=mikroskopi, ● = untuk biodosimetri, ★=untuk pengembangan obat [Redon dkk, 2013]

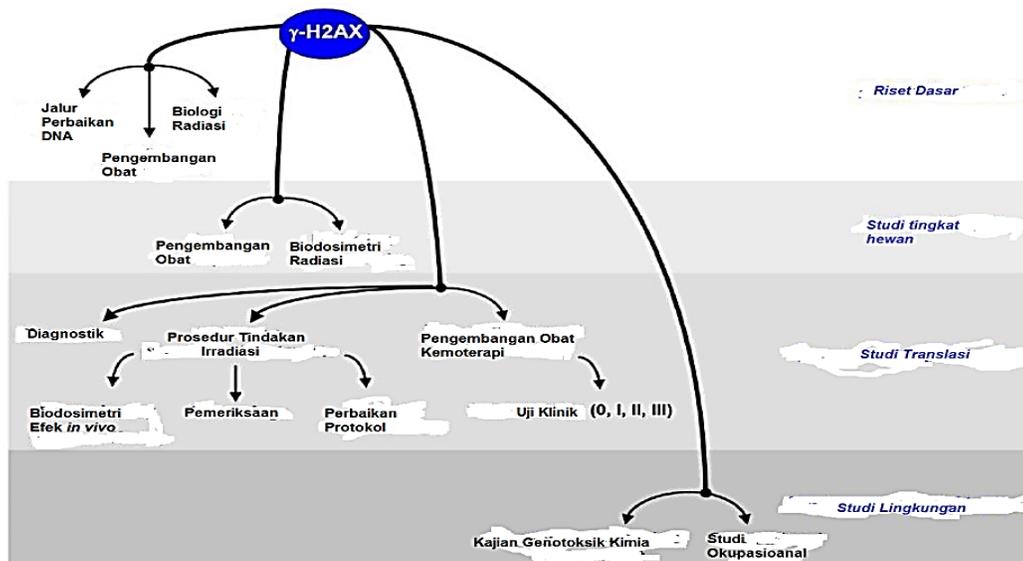
APLIKASI γ -H2AX SECARA UMUM

Secara umum tren aplikasi deteksi biomarker γ -H2AX dapat dilihat pada Gambar 4.

Seperti pada Gambar 4 tren penelitian dan aplikasi biomarker γ -H2AX yang berawal dari penelitian dasar yang ekstensif meliputi perbaikan kerusakan DNA, mekanisme kerja obat, biologi radiasi dan lain lain. Pengamatan biomarker γ -H2AX dilanjutkan pada studi tingkat hewan meliputi baik untuk penelitian biologi radiasi maupun pengembangan obat. Dalam rangka menunjang aplikasi klinik juga sedang dikembangkan untuk menunjang diagnostic, biodosimetri radiasi, serta pengembangan obat. Dengan sensitifnya γ -H2AX untuk mendeteksi kerusakan DNA sehingga berpotensi juga untuk mendeteksi kerusakan DNA baik akibat bahan kimia atau factor yang terkait dengan pekerjaan atau okupasional

γ -H2AX DALAM BIODOSIMETRI MEDIS

Seperti teknologi lainnya, resiko pada pemakaian paparan radiasi pengion dapat



Gambar 4. Tren penelitian dan aplikasi deteksi biomarker γ -H2AX secara umum [Redon dkk, 2013] .

diminimalkan dengan ketelitian dalam penggunaan dan aturan yang jelas, misalnya dengan membatasi paparan maksimal yang boleh diterima. Menurut Komite Internasional Perlindungan Radiologi dosis akumulasi yang boleh diterima pekerja radiasi adalah 20 mSv/tahun dan masyarakat umum 1 mSv/tahun. Akumulasi dosis ini dipantau dengan dosimeter fisik seperti *thermoluminescence dosimeter* dan film badge. Penerapan batasan di atas tidak akan menjadi permasalahan apabila pajanan radiasi pengion dari sumber pada situasi yang terkondisikan, sebaliknya jika terjadi suatu kecelakaan mulai dari skala kecil seperti kebocoran radioaktif atau penyinaran yang berlebih pada tindakan medis yang berpotensi menimbulkan efek toksisitas atau tertunda seperti kanker primer atau sekunder. Di antara efek tertunda itu adalah ketidak stabilan genom yang dapat bermuara menjadi penyakit kanker yang diawali dengan terjadinya DSB yang tidak dapat diperbaiki. Memperkirakan dosis yang diterima selama disengaja kondisi dan pengelolaan individu terpapar, dengan tidak adanya perangkat monitoring personil isu penting terhadap manajemen medis; biomarker menjadi bagian yang penting untuk digunakan.

Timbulnya foci γ -H2AX sebagai respon terjadinya DSB dalam beberapa jam setelah

paparan radiasi, menyebabkan biomarker ini berpotensi untuk digunakan sebagai biodosimeter pada penggunaan radiasi medis yang dikelompokkan seperti berikut:

a. Radiasi Eksternal

Dengan meningkatnya secara tajam pejanan radiasi pengion sebagai bagian prosedur medis maka biodosimetri radiasi menjadi prioritas untuk digunakan. Sebelumnya penghitungan dosis radiasi yang mengenai pasien dihitung dengan menggunakan model matematika dan atau pengukuran fisika dan belum ada alat atau metode untuk mengukur dosis sekaligus memperkirakan efek biologis pada pasien.

Timbulnya foci γ -H2AX diharapkan sekaligus dapat berfungsi untuk mengevaluasi resiko kesehatan akibat pajanan radiasi pengion, dan menentukan dosis yang diterima pasien sekaligus efek biologis yang terjadi pada individu tersebut serta dapat berkontribusi membantu klinisi memperbaiki prosedur penggunaan radiasi ionik baik untuk pengobatan ataupun diagnostik. Sejumlah penelitian klinis membuktikan bahwa foci γ -H2AX dapat digunakan untuk menghitung terjadinya DSB, secara mikroskopi jumlah γ -H2AX setelah iradiasi sama dengan jumlah DSB.

Penelitian yang pertama dilakukan dengan menghitung foci γ -H2AX dari biopsi jaringan kanker prostat yang menerima radioterapi. Dari

penelitian ini ditemukan bahwa γ -H2AX selain menunjukkan dosis radiasi yang diterima juga dapat digunakan untuk mengetahui efek biologi secara *in vivo* radiasi. Pada pengamatan limfosit pasien yang menerima tindakan CT-Scan diketahui hubungan antara pembentukan dan hilangnya foci γ -H2AX limfosit dengan dosis radiasi yang diterima. Selanjutnya juga ada hubungan secara liner antara dosis serap tubuh dengan foci γ -H2AX pada pasien yang menerima radioterapi, walaupun hal ini dipengaruhi oleh faktor distribusi limfosit pada organ yang menjadi target radiasi contohnya antara pembuluh kapiler dan vessel.

b. Radiasi Internal

Sebagaimana radiasi eksternal, penggunaan γ -H2AX pada terapi dengan menggunakan radioisotop yang diberikan secara infuse atau ingesti oral. Dari pengujian secara *in vitro* pemberian radioisotop dapat menyebabkan peningkatan jumlah foci γ -H2AX sebagai biomarker terjadinya DSB. Karena adanya sirkulasi limfosit dalam tubuh diketahui puncak foci γ -H2AX dapat diamati setelah 2 jam pemberian radioisotop, namun foci γ -H2AX masih dapat diamati sampai 6 hari. Kemunculan dan hilangnya γ -H2AX berarti kemunculan dan terjadinya proses perbaikan DSB serta adanya korelasi antara γ -H2AX dengan dosis serap selama pemberian radioisotop.

Pada pengamatan foci γ -H2AX pada pasien yang menerima angiografi, kateter jantung pada anak-anak dan dewasa juga ditemukan adanya korelasi foci γ -H2AX dengan dosis radiasi, tetapi yang menarik foci γ -H2AX pada anak-anak lebih besar pada dosis rendah yang diterima, walaupun dalam penelitian awal pada pasien CT-Scan foci γ -H2AX juga terkait dengan hipersensitifitas akibat radiasi.

PENUTUP

Adanya keterkaitan terbentuknya foci γ -H2AX dengan dosis, dosis serap serta hipersensitifitas akibat radiasi dengan diketahui lama terbentuknya, puncak dan penurunan

jumlah foci γ -H2AX selama proses pemberian radiasi dalam tindakan medis semoga dapat menjadi tambahan informasi dalam memperkirakan terjadinya DSB dan waktu yang dibutuhkan untuk proses pemulihannya, ini sekaligus berpotensi menjadi salah satu bahan pertimbangan dalam pemberian radiasi pada tindakan medis.

DAFTAR PUSTAKA.

- HORN S, ROTHKAMM K. Candidate protein biomarkers as rapid indicators of radiation exposure. *Radiat Meas* 46: pp. 903–906, 2011
- KURNIA, I., DAN LUSIYANTI, Y. Studi Awal Ekspresi γ -H2ax dan mikro nukleus pada pekerja radiasi. Seminar Nasional Sains dan Teknologi Nuklir 2015 Aula Timur ITB - Bandung, 3 Desember 2015.
- LOBRICH, M., RIEF, N., KUHNE M., et al In vivo formation and repair of DNA double-strand breaks after computed tomography examinations. *PNAS*; 102;25;8985, 2005.
- MOUQUET, J., BARNARD, S. AND ROTKHAMM, K. Gamma-H2AX biodosimetry for use in large scale radiation incidents: comparison of a rapid '96 well lyse/fix' protocol with a routine method. *Peer J*.e282, 2014.
- NOLL, M.,AND KORNBERG, R.D. Action of micrococcal nuclease on chromatin and the location of histone H1. *J Mol Biol.* 109: pp. 393–404, 1977.
- REDON, C., PILCH, D., ROGAKOU, E., et.al., Histone H2A variants H2AX and H2AZ. 2009. *Curr Opin Genet Dev.* 12: pp. 162–169, 2002.
- REDON, C., WEYEMI, U., PAREKH, P.R., et al γ -H2AX and other histone post-translational modifications in the clinic. *Biochim Biophys Acta.*; 1819(7): pp. 743–756, 2012.
- ROTHKAMM, K. AND HORN, S. γ -H2AX as protein biomarker for radiation exposure. *Ann Ist Super Sanità* Vol. 45, No. 3: pp. 265-271, 2009.
- TALBERT, P.B., AND HENIKOFF, S. Histone variants--ancient wrap artists of the epigenome. *Nat Rev Mol Cell Biol.*; 11:264–275, 2010.
- TRIPPUTI, P., EMANUEL, B.S., CROCE. C.M., et al Human histone genes map to multiple chromosomes. *Proc Natl Acad Sci U S A*; 83: pp. 3185–3188, 1986.
- WYRICK JJ, PARRA MA. The role of histone H2A and H2B post-translational modifications in transcription: a genomic perspective. *Biochim Biophys Acta.*; 1789: pp. 37–44.