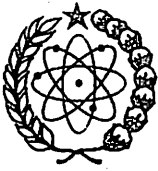


*Buletin*

- ✓ Pemanfaatan radiofarmaka Tc99m MDP untuk diagnosa pada pasien kanker prostat
  - ✓ Fitoremediasi radonuklida pada media terkontaminasi
  - ✓ Dampak radiasi ultra violet terhadap peningkatan risiko kanker kulit
  - ✓ Dampak psikologis kecelakaan radiologis
- Jalan berliku menuju sel kanker:
- ✓ Dimana peranan radiasi pengion di dalamnya?
  - ✓ Energi nuklir untuk desalinasi



PUSAT TEKNOLOGI KESELAMATAN DAN  
METROLOGI RADIASI  
BADAN TENAGA NUKLIR NASIONAL

Buletin Alara

ISSN 1410 - 4652

Volume 13 Nomor 3, April 2012

### **TIM REDAKSI**

#### **Pengarah**

Prof. (Riset) Eri Hiswara, M.Sc

#### **Penanggung Jawab**

Kepala PTKMR

#### **Redaktur**

Dr. Mukh Syaifudin

#### **Penyunting/Editor & Pelaksana**

Hasnel Sofyan, M.Eng  
Gatot Wurdianto, M.Eng  
dr. Fadil Nazir, Sp.KN  
Affan Ahmad, MKKK  
Dr. Johannes R. Dumais

#### **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](mailto:ptkmr@batan.go.id)  
[alara\\_batan@yahoo.com](mailto:alara_batan@yahoo.com)

#### Dari Redaksi

Seiring dengan terjadi pertumbuhan penduduk, peningkatan pertumbuhan ekonomi dan industri, maka muncul permasalahan baru dalam memenuhi kebutuhan energi. Kebutuhan energi menjadi permasalahan global termasuk Indonesia. Dan pemanfaatan energi nuklir merupakan salah satu solusi yang dapat dijadikan alternatif yang dapat dipilih. Negara maju dan beberapa Negara berkembang telah menggunakan pembangkit listrik tenaga nuklir (PLTN) sebagai sumber energi untuk memenuhi kebutuhan listrik negaranya. Namun, radionuklida yang terlepas ke lingkungan akibat kecelakaan nuklir, kegiatan yang tidak sesuai dengan standar, uji coba senjata nuklir dll, menyebabkan terjadinya cemaran bahan radioaktif di lingkungan. Kontaminasi tersebut dapat menimbulkan bahaya terhadap manusia dan lingkungan, sehingga diperlukan tindakan pemulihan untuk menurunkan konsentrasi radionuklida pencemar ke tingkat yang diizinkan. Tingginya biaya proses dekontaminasi, maka proses fitoremediasi merupakan pilihan potensial yang paling efektif, lebih realistis dan efisien.

Pada bagian lainnya, edisi kali dilengkapi juga dengan Pemanfaatan radiofarmaka  $Tc^{99m}$  MDP untuk diagnosa pada pasien kanker prostat, dampak radiasi dari sinar ultra violet terhadap peningkatan risiko kanker kulit dan dampak psikologis dari kecelakaan radiologis.

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.*

# JALAN BERLIKU MENUJU SEL KANKER: DIMANA PERANAN RADIASI PENGION DI DALAMNYA?

**Mukh Syaifudin**

Pusat Teknologi Keselamatan dan Metrologi Radiasi – BATAN

- Jalan Lebak Bulus Raya 49, Jakarta – 12440
- PO Box 7043 JKSKL, Jakarta – 12070
- mukh\_syaifudin@batan.go.id

## PENDAHULUAN

Sel adalah kumpulan materi paling sederhana yang hidup dan merupakan unit penyusun semua makhluk hidup. Sel mampu melakukan semua aktivitas kehidupan dan sebagian besar reaksi kimia untuk mempertahankan kehidupan berlangsung di dalam sel. Kebanyakan makhluk hidup tersusun atas sel tunggal, atau disebut organisme uniseluler, misalnya bakteri dan ameba. Makhluk hidup lainnya, termasuk tumbuhan, hewan, dan manusia, merupakan organisme multiseluler yang terdiri dari banyak jenis sel terspesialisasi dengan fungsinya masing-masing. Tubuh manusia tersusun atas lebih dari  $10^{13}$  sel. Sel-sel pada organisme multiseluler tidak akan bertahan lama jika masing-masing berdiri sendiri. Sel yang sama berkelompok menjadi jaringan, yang membangun organ dan kemudian sistem organ yang membentuk tubuh organisme.

Sel pada dasarnya terdiri dari dua komponen utama yaitu sitoplasma dan inti sel yang keduanya dilindungi oleh suatu membran sel. Sitoplasma mengandung sejumlah organel sel yang mengatur berbagai fungsi metabolisme penting sel, sedangkan inti sel mengandung kromosom sebagai tempat penyimpanan semua informasi genetik dalam bentuk sandi yang spesifik dengan karakteristik dasar setiap manusia. Instruksi genetika dari sebuah sel dikatakan sangat spesifik dan akan diturunkan secara menyeluruh melalui proses pembelahan sel.

Setiap sel berasal dari pembelahan sel sebelumnya, dan pada kebanyakan sel, siklus sel terdiri dari empat proses yang terkoordinasi, yaitu pertumbuhan sel, replikasi DNA, pemisahan DNA yang telah digandakan ke dua calon sel anakan, serta pembelahan sel. Pada bakteri, proses pemisahan DNA ke calon sel anakan dapat terjadi bersamaan dengan replikasi DNA, dan siklus sel yang berurutan dapat bertumpang tindih. Hal ini tidak terjadi pada eukariota yang siklus selnya terjadi dalam empat fase terpisah sehingga laju pembelahan sel bakteri dapat lebih cepat daripada laju pembelahan sel eukariota. Pada eukariota, tahap pertumbuhan sel umumnya terjadi dua kali, yaitu sebelum replikasi DNA (disebut *fase G<sub>1</sub>, gap 1*) dan sebelum pembelahan sel (*fase G<sub>2</sub>*). Siklus sel bakteri tidak wajib memiliki fase *G<sub>1</sub>*, namun memiliki fase *G<sub>2</sub>* yang disebut periode D. Tahap replikasi DNA pada eukariota disebut *fase S* (sintesis), atau pada bakteri ekuivalen dengan periode C. Selanjutnya, eukariota memiliki tahap pembelahan nukleus yang disebut *fase M* (mitosis).

Peralihan antar-tahap siklus sel dikendalikan oleh suatu pengaturan yang lengkap yang tidak hanya mengkoordinasi berbagai kejadian dalam siklus sel, tetapi juga menghubungkan siklus sel dengan sinyal ekstrasel yang mengendalikan perbanyakan sel. Misalnya, sel hewan pada fase *G<sub>1</sub>* dapat berhenti dan tidak beralih ke fase S jika tidak ada faktor pertumbuhan tertentu, melainkan memasuki keadaan yang disebut fase *G<sub>0</sub>* dan tidak

Bila ditinjau dari dosis radiasi seperti untuk kepentingan proteksi radiasi, efek radiasi dibedakan atas efek stokastik dan efek deterministik (non-stokastik). Efek Stokastik adalah efek yang penyebab timbulnya merupakan fungsi dosis radiasi dan diperkirakan tidak mengenal dosis ambang. Efek stokastik terjadi tanpa ada dosis ambang dan baru akan muncul setelah masa laten yang lama. Semakin besar dosis paparan, semakin besar peluang terjadinya efek stokastik, sedangkan tingkat keparahannya tidak ditentukan oleh jumlah dosis yang diterima. Efek Deterministik (non-stokastik) adalah efek yang kualitas keparahannya bervariasi menurut dosis dan hanya timbul bila dosis ambang dilampaui. Efek deterministik timbul bila dosis yang diterima di atas dosis ambang (*threshold dose*) dan umumnya timbul beberapa saat setelah terpapar radiasi. Tingkat keparahan efek deterministik akan meningkat bila dosis yang diterima lebih besar dari dosis ambang yang bervariasi bergantung pada jenis efek. Pada dosis lebih rendah dan mendekati dosis ambang, kemungkinan terjadinya efek deterministik dengan demikian adalah nol. Sedangkan di atas dosis ambang, peluang terjadinya efek ini menjadi 100%.

Hasil penelitian mengindikasikan adanya peran beberapa onkogen dalam karsinogenesis akibat radiasi secara *in vivo* dan transformasi sel secara *in vitro*. Onkogen tertentu mungkin juga terlibat dalam beberapa kasus kanker pada manusia akibat paparan radiasi non pengion dan berperan dalam mekanisme fenomena radio-resistensi seperti terlihat dalam tahap akhir progresi tumor. Mekanisme aktivasi onkogen yang terlihat dalam tumor akibat radiasi meliputi mutasi titik, amplifikasi gen, dan perubahan ekspresi gen. Faktor genetik yang berhubungan dengan spesies sasaran, strain, dan jenis jaringan berperan penting dalam menentukan kekhasan spesifik aktivasi onkogen oleh paparan radiasi. Dengan menggunakan kulit tikus sebagai model untuk induksi kanker oleh radiasi pengion, mereka menemukan aktivasi konkuren gen *K-ras* dan onkogen *c-myc* pada tumor tahap akhir.

Amplifikasi gen *myc* ternyata terjadi selama tahap akhir progresi tumor dan bukan suatu kejadian awal akibat aksi langsung radiasi pada sel sasaran. Dan ternyata spesifisitas jaringan, heterogenitas sel tumor, dan karakteristik fisik paparan radasi juga berperan sangat penting.

### PROSES TRANSFORMASI SEL

Studi *in vitro* karsinogenesis setelah paparan radiasi menunjukkan bahwa paling tidak ada dua proses yang harus berlangsung sebelum terjadinya transformasi sel. Pertama, kejadian yang diinduksi oleh radiasi harus mempengaruhi suatu fraksi yang besar dari sel yang terpapar, dan kedua, kejadian yang jarang harus terjadi hanya dalam sesedikit sel keturunan yang terpapar radiasi. Kejadian berikutnya adalah mutasi yang akan muncul jika sasarannya lebih besar daripada gen tunggal dan lebih kecil daripada kromosom. Kemungkinan ini didukung oleh kenyataan bahwa kerusakan DNA akibat radiasi secara tipikal dimanifestasikan sebagai delesi, translokasi kromosomal dan inversi. Langkah awal, yang mungkin menjadi epigenetik alami atau juga terlibat sejumlah gen berbeda, menghasilkan ketidak stabilan genetik yang dapat ditransmisikan pada sel-sel keturunannya. Sel hematopoietik yang banyak berfungsi untuk meregenerasi sel matang dari sistem imun telah dipelajari secara meluas untuk mengetahui induksi ketidak stabilan genomik oleh radiasi pengion. Ekspresi ketidak stabilan genomik oleh sel-sel tersebut sangat bergantung pada fenotipnya. Diketahui pula bahwa transformasi ganas cenderung melibatkan aktivasi suatu proto-oncogene seperti *c-myc* dan/atau inaktivasi gen penekan tumor seperti *TP53* (Gambar 2).

Studi baru-baru ini menyatakan bahwa naiknya kerusakan akibat radikal bebas dapat berasal dari sel yang mati melalui mekanisme apoptosis atau nekrotik dan bahwa tekanan oksidatif dapat berkontribusi secara tidak langsung pada ketidak stabilan kromosom. Terlebih lagi, telah ditunjukkan pada mencit dan manusia bahwa predisposisi genetik akan menentukan insiden ketidak-stabilan genetik.

DNA-protein. Spesies oksigen dapat juga berinteraksi dengan protein sel tertentu, menghasilkan aktivasi jalur *ceramide-sphingomyelin* dan apoptosis dalam suatu jenis sel seperti limfosit dan sel-sel endotelial. *Shut-down* sintesis DNA, RNA, dan protein, dan proses metabolik lainnya juga dapat terjadi, tetapi pada umumnya memerlukan dosis radiasi yang relatif tinggi.

### RESPON INFLAMASI SEL TERHADAP KERUSAKAN AKIBAT RADIASI

Kerusakan akibat radiasi pada DNA seluler dan biomolekul lainnya dapat terbentuk oleh pengerahan (*recruitment*) sel yang mengalami inflamasi pada sisi yang luka. Kerusakan jaringan, apapun penyebabnya, hampir selalu diiringi oleh pelepasan mediator inflamatori yang memproduksi empat tanda klasik yakni eritema, edema, panas dan sakit (atau kesakitan). Neutrofil dan sel dari *monocyte-macrophage lineage* adalah sel yang berasal dari sumsum tulang yang sangat bertanggung jawab terhadap inflamasi dan merupakan bagian signifikan dari mekanisme pertahanan imun *innate* (halus). Sel-sel tersebut memfagosit dan menghancurkan (mendegradasi) sisa-sisa jaringan yang terluka, bakteri dan bahan partikulat lain. Limfosit juga seringkali terlibat pada tempat terjadinya kerusakan dan berfungsi dalam imunitas adaptif. Limfosit T *helper* mensekresi berbagai macam sitokin yang mengatur respon imun; sel T sitotoksik menyerang sel asing atau aberan secara langsung; sedangkan sel B mensekresi antibodi.

### DERET PERUBAHAN AKIBAT RADIASI DI LINGKUNGAN MIKRO JARINGAN KANKER

Neutrofil (juga dikenal sebagai sel polimorfonuklir, sesuai intinya yang multi-lobus) bersirkulasi di dalam darah, dimana mereka secara normal berkontribusi hampir 40-60% populasi total leukosit. Mereka adalah sel yang berumur pendek yang mati melalui proses apoptotik atau kematian "terprogram" kurang dari 12 jam setelah memasuki aliran darah. Jika terjadi

kerusakan jaringan, neutrofil secara cepat berkumpul di sisi itu dengan berbagai sinyal yang datang dari area yang luka. Mereka merespon pada gradient konsentrasi dari substansi tertentu (yakni kemoatraktan) dengan bermigrasi ke arah konsentrasi yang tertinggi. Infiltrasi neutrofil awal terlihat sedini 30 menit setelah sel terluka dan jumlahnya sangat besar dan mudah terdeteksi dalam 8-12 jam. Sekali fagositosis berlangsung, bahan-bahan yang ditelan dihancurkan oleh enzim pendegradasi (yakni *myeloperoxidase*, *lysozyme*, proteinase, *collagenase* dan elastase) dan faktor lain seperti defensin yang berada dalam granulanya. Akan tetapi yang lebih penting lagi bahan yang tertelan juga dipaparkan pada agensia pengoksidasi potensial yang dihasilkan oleh kompleks multi-protein yang membentuk sistem enzim NADPH-oksidas. Kompleks ini secara cepat disusun ketika neutrofil teraktivasi. Aksi NADPH oksidase menghasilkan anion superoksida ( $O_2^-$ ) yang sangat reaktif dan intermediet hidrogen peroksida ( $H_2O_2$ ).  $H_2O_2$ , dengan adanya *myeloperoxidase*, bergabung dengan ion klorida membentuk asam hipoklorit (HOCl) yang mengoksidasi asam-asam nukleat, protein dan molekul lain. Agensia yang kurang kuat tetapi memiliki waktu hidup lebih lama seperti klor-amin juga terbentuk. Oksida nitrit (NO) dihasilkan melalui berbagai macam deret kejadian yang melibatkan ekspresi NO sintetase (Gambar 3). Secara kolektif, jalur-jalur oksidatif memperbesar konsumsi oksigen secara keseluruhan oleh neutrofil dan generasi yang disebut "oxidative burst". Neutrofil adalah sel tahap akhir (yakni mereka tidak bereplikasi) dan banyak yang mati di tempat terjadinya inflamasi. Jika respon inflamatori kuat atau diperpanjang, maka di sekitar jaringan secara serius dapat terluka oleh pelepasan enzim degradatif dan radikal oksigen reaktif.

Sel dari turunan monosit-makrofag memberikan respon terhadap kerusakan jaringan dengan cara yang sama persis dengan neutrofil. Meskipun mereka juga memiliki granula atau lisosom, jumlah mereka jauh lebih sedikit daripada neutrofil. Setelah meninggalkan

teraktivasi oleh tekanan oksidatif dengan konsekuensi yang meliputi remodeling matriks ekstraseluler dan perubahan regulasi sel sasaran dan keadaan redoksnya. Penemuan ini sangat menyarankan bahwa tekanan oksidatif dari paparan radiasi dapat mengarah ke aliran kejadian *downstream* yang dapat mengarah ke efek tunda dalam jaringan atau kemungkinan besar transformasi sel yang rusak secara oksidatif menjadi sel ganas/malignan. Meskipun TGF- $\beta$  diketahui jelas terimplikasi dalam efek tunda, factor profibrogenik lainnya seperti IL-1, TNF- $\alpha$ , *platelet-derived growth factor* (PDGF) dan *fibroblast growth factor* (FGF) dapat juga terlibat. Ini menjadi mungkin bahwa intervensi awal dengan antioksidan efektif dapat menghentikan sederet kejadian yang mengarah ke efek radiasi akut, subakut dan efek tunda.

Respon masing-masing sel terhadap paparan radiasi sangat bervariasi dan bergantung pada tahap kedewasaan (*immature-mature*) dan berdiferensiasi atau fungsional. Akan tetapi, efektivitas mekanisme perbaikan DNA di dalam suatu jenis sel juga sangat penting. Pada umumnya, sel dewasa yang memiliki fungsi teregulasi lebih resisten daripada sel yang memiliki indeks mitotik lebih tinggi. Radioresistensi sel fungsional dapat disebabkan karena paling tidak sebagian oleh resistensi sitoplasmik mekanisme fungsional. Efek radiasi pada jaringan dan organ fungsional adalah lebih kompleks, karena mereka tampaknya terdiri dari berbagai jenis sel dan sangat bergantung pada struktur lain, seperti *vasculature*, untuk menopang hidup.

Sumsum tulang, saluran gastrointestinal dan paru merupakan bagian tubuh yang paling radiosensitif. Sumsum tulang sangat sensitif dan beberapa derajat kerusakan terjadi pada dosis radiasi berapa pun. Untuk lebih mudahnya, tulisan ini dibatasi pada efek radiasi pada sistem imun, yang meliputi sel-sel sumsum tulang, darah, nodus limpa dan timus. Sistem imun berperan penting dalam pengaturan homeostasis untuk merespon gangguan luar, termasuk radiasi, yang menyebabkan kerusakan jaringan. Sistem

ini juga sangat radiosensitif. Depresi nyata cacah limfosit dalam darah telah dicatat setelah paparan seluruh tubuh pada 0,25 Gy. Perubahan morfologi dan mobilitas limfosit telah dicatat pada dosis serendah 0,02 to 0,05 Gy. Hal ini dan temuan lain menyiratkan bahwa perubahan imunologik segera setelah paparan radiasi dapat bertindak sebagai biomarker kuantitatif paparan radiasi. Juga penting untuk dicatat bahwa radiasi pengion dapat menginduksi ekspresi banyak gen, termasuk diantaranya yang mengkode sitokin. Lekosit merupakan penghasil utama dan responder terhadap molekul tersebut. Dengan demikian, sel-sel itu berkomunikasi tak langsung atau langsung dengan sejumlah besar jenis sel lain dalam merespon iradiasi. Beberapa sitokin merekrut pertahanan imunologik melawan agen infeksius seperti bakteri dan virus, menstimulasi apoptosis dan memodulasi promosi dan progresi karsinogenesis. TGF- $\beta$ 1, TNF- $\alpha$ , IL-2 dan interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) adalah sejumlah sitokin paling penting dalam respek modulasi sistem imun, induksibilitas radiasi dan pengontrolan progresi kanker.

## PENUTUP

Pembelahan dan diferensiasi sel dibawah kendali positif dan negatif. Dari uraian di atas diketahui bahwa tumorigenesis atau karsinogenesis dapat terjadi akibat aktivasi suatu onkogen, hilangnya gen suppressor, atau kombinasi keduanya. Proto-onkogen berada di dalam setiap sel dan sebagian besar berfungsi mengatur pertumbuhan atau diferensiasi sel. Radiasi atau senyawa kimia dapat mengaktivasi proto-onkogen normal indigenus ini pada suatu sel. Atau retrovirus dapat menyisipkan suatu onkogen teraktivasi dari genomnya sendiri ke dalam sel mamalia. Onkogen bertindak seperti biasa yakni adanya kopi tunggal cukup untuk memunculkan fenotip ganas. Sekitar 50 onkogen sejauh ini telah teridentifikasi. Onkogen ras teraktivasi telah teridentifikasi dalam 10-15% kanker manusia tetapi dapat lebih tinggi dalam leukemia dan limfoma serta lebih rendah dalam tumor padatan. Proto-onkogen teraktivasi oleh