

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Radioterapi adalah salah satu dari tiga prinsip modalitas yang digunakan dalam pengobatan penyakit keganasan (kanker), selain pembedahan dan kemoterapi (Podgorsak, 2005). Para pakar medis telah mengobati pasien dengan radioterapi secara aman dan efektif selama lebih dari 100 tahun (ASTRO, 2011). Sekitar 70 persen pasien kanker akan mendapatkan radioterapi pada beberapa stadium selama perjalanan penyakitnya. Radioterapi berperan penting dalam pengobatan kanker, diupayakan dapat memberikan efek yang signifikan dengan efek samping dan komplikasi sekecil mungkin (Martinez-Rovira, 2012).

Dewasa ini, salah satu jenis radiasi elektromagnetik yang sering digunakan dalam pengobatan kanker adalah radiasi sinar gamma. Sinar gamma salah satu jenis jenis dari radioterapi eksterna. Radioterapi eksterna diberikan dari luar tubuh. Sebuah mesin penghasil sinar gamma akan memproduksi sinar gamma yang kemudian akan di arahkan kepada bagian organ yang terkena keganasan (Schmitz, 2010)

Sinar gamma merupakan hasil disintegrasi inti Cobalt-60 radioaktif dan termasuk gelombang elektromagnetis yang dapat menembus jaringan tubuh sedalam beberapa sentimeter. Ketika berkas radiasi, seperti sinar gamma, melewati jaringan tubuh, energi radiasi akan memasuki sistem biologis. Interaksi pertama yang akan terjadi adalah tumbukan foton dan elektron dalam tubuh. Tumbukan ini menghasilkan hamburan berupa radiasi dan gerak elektron yang

dipercepat. Selama perjalanan gerak dipercepat, terjadi peristiwa ionisasi, eksitasi, kalor, dan pemecahan ikatan-ikatan molekul. Peristiwa ini mengakibatkan perubahan kimiawi dalam jaringan tubuh. Perubahan ini akan diikuti oleh rusaknya sistem biologis jaringan yang terkena radiasi (Sandi, 2001).

Dikenal dua macam pemberian radiasi ionisasi yaitu dosis tunggal dan dosis fraksinasi. Pada protokol terapi pada radiasi kanker dosis fraksinasi, beragam dosis dapat digunakan. Dosis awal berupa 3 sesi penyinaran dengan dosis total 18 Gy dan dapat di naikkan hingga dosis standar yakni 30 sesi penyinaran selama 6 minggu dengan dosis 1,8 – 2 Gy per sesi dengan dosis total 50 - 60 Gy (Diaz *et al.*, 2011).

Apoptosis dikenal dengan proses kematian sel yang terprogram. Apoptosis dapat dianggap sebagai proses fisiologis maupun patologis. Apoptosis terjadi secara normal selama masa perkembangan dan penuaan, sebagai mekanisme homeostatik sel untuk mempertahankan populasi sel dalam jaringan (Elmore, 2007). Secara patologis, apoptosis terjadi sebagai mekanisme pertahanan pada reaksi imun atau ketika sel mengalami kerusakan akibat suatu penyakit atau agen berbahaya contohnya radiasi (Norbury dan Hickson, 2001).

Apoptosis terjadi ketika sel sudah tidak lagi dibutuhkan atau menjadi suatu ancaman bagi organisme. Proses ini melibatkan kaskade proteolitik khusus yang menyebabkan sel mengerut dan memadat, merusak sitoskeletonnya, dan mengubah permukaan selnya sehingga sel fagositik yang berdekatan, seperti makrofag, dapat menempel pada membran sel dan mencerna sel tersebut (Guyton dan Hall, 2006: 41). Beberapa contoh penyebab apoptosis adalah kerusakan DNA karena radiasi, suhu yang ekstrim, dan hipoksia (Kumar *et al.*, 2007: 20).

Apoptosis juga dikenal sebagai suatu proses yang sangat teratur, ditandai dengan sifat morfologi dan biokimia tertentu. Proses apoptosis dimulai dengan rangsangan fisik-biologis dan patologis, dan ekspresi penuh apoptosis memerlukan kaskade sinyal dimana aktivasi caspase memerankan fungsi yang penting. Morfologi dan proses apoptosis sangat bergantung pada caspase, dan penyimpangan apapun dari jalur pathogenesis ini akan mengakibatkan kematian sel melalui proses nekrosis. Nekrosis juga menyebabkan sel mengalami lisis, dan sel juga mengalami disintegrasi struktural. Nukleus pada sel yang mengalami nekrosis juga sulit terlihat. Hal ini menyebabkan perhitungan jumlah sel nekrosis secara akurat sulit dilakukan (Baba, 2009). Hal inilah yang menyebabkan penghitungan sel apoptosis melalui ekspresi caspase-3 dapat dilakukan.

Pada prinsipnya radioterapi memanfaatkan radiasi pengion sinar gamma yang berasal dari disintegrasi inti Cobalt-60 radioaktif. Saat mengenai sel kanker, radiasi pengion akan menimbulkan ionisasi air dan oksigen ekstraseluler dan intraseluler sehingga menjadi ion H^+ , OH^- dan ion oksigen. Semua ion ini tidak stabil dan dapat bersifat radikal. Radikal ini akan bereaksi dengan DNA dan menyebabkan kerusakan DNA sehingga sel kanker akan mati (dr.Irwan *dkk*, 2010). Kematian sel tidak hanya terjadi pada sel kanker saja namun dapat juga menyebabkan kematian sel normal disekitarnya. Kematian sel normal ini yang menjadi efek samping dalam radioterapi (Kreshnamurti *dkk.*, 2005).

Sinar gamma merupakan hasil disintegrasi inti Cobalt-60 radioaktif dan termasuk gelombang elektromagnetis yang dapat menembus jaringan tubuh sedalam beberapa sentimeter. Ketika berkas radiasi, seperti sinar gamma, melewati jaringan tubuh, energi radiasi akan memasuki sistem biologis. Interaksi pertama yang akan terjadi adalah tumbukan foton dan elektron dalam tubuh.

Tumbukan ini menghasilkan hamburan berupa radiasi dan gerak elektron yang dipercepat. Selama perjalanan gerak dipercepat, terjadi peristiwa ionisasi, eksitasi, kalor, dan pemecahan ikatan-ikatan molekul. Peristiwa ini mengakibatkan perubahan kimiawi dalam jaringan tubuh. Perubahan ini akan diikuti oleh rusaknya sistem biologis jaringan yang terkena radiasi (Sandi, 2001).

Retina adalah selapis jaringan yang terdiri atas 10 lapis sel yang terletak pada bagian belakang bola mata vertebrata dan cephalopoda. Retina merupakan bagian mata yang mengubah cahaya menjadi sinyal syaraf (Rozanowska,M, et all, 2009).

Retina memiliki sel fotoreseptor ("rods" dan "cones") yang menerima cahaya. Sinyal yang dihasilkan kemudian mengalami proses rumit yang dilakukan oleh neuron retina yang lain, dan diubah menjadi potensial aksi pada sel ganglion retina. Retina tidak hanya mendeteksi cahaya, melainkan juga memainkan peran penting dalam persepsi visual. Pada tahap embrio, retina dan syaraf optik berkembang sebagai bagian dari perkembangan luar otak (Rozanowska,M, et all, 2009).

Dalam penelitian yang dilakukan oleh Borges dan Linden, 1999, apoptosis yang diinduksi oleh radiasi terjadi dalam zona proliferasi retina yang sedang berkembang. Radiasi menyebabkan dua gelombang kematian sel yang mempengaruhi populasi sel yang terpisah pada waktu yang berbeda setelah pemaparan. Yang termasuk dalam gelombang awal apoptosis adalah sel dalam fase proliferasi dan post-mitosis diluar fase S. Sel yang berada dalam fase S saat terjadi radiasi adalah komponen utama dari gelombang akhir apoptosis. Sel-sel ini akan mati dalam satu putaran fase mitosis, dan mati lagi saat berada dalam fase sintesis DNA.

Menurut salah satu penelitian, fraksi tunggal dosis tinggi Leksell gamma knife radiosurgery untuk penanganan melanoma Choroidal dengan dosis 50 Gy sangat berhubungan dengan retinopati radiasi awal dan dengan neovaskular glaukoma (NVG). Selama rata-rata tindak lanjut dari 38 bulan (kisaran, 6-81 bulan) ditemukan kasus retinopati radiasi dalam 84% dari pasien. Temuan yang paling umum pada pasien ini adalah perdarahan intraretinal dengan kejadian 70%, makula edema dan kapiler non perfusi di 63%, dan eksudat keras dalam 52% dari pasien. Kurang umum adalah mikroaneurisma di 30% dan neovaskularisasi retina pada 22%. Waktu onset dari perubahan retina terkait radiasi berkisar antara 1 dan 22 bulan. Empat puluh tujuh persen dari semua pasien mengalami glaukoma neovaskular. Radiasi ke seluruh saraf optik dan intraconal kepala saraf optik akan menunjukkan respon yang berbeda karena mereka berisi arteri dan vena centralis retina. Jika arteri dan vena centralis retina yang rusak, baik karena terkena jaringan rusak yang berdekatan atau dari radiasi itu sendiri, darah okular aliran akan sangat terganggu, dan berbagai tingkat sitokin, seperti faktor pertumbuhan endotel vaskular, akan meningkat, suatu kondisi yang diketahui menyebabkan neovaskular glaukoma. Volume diiradiasi juga merupakan faktor penting dalam pengembangan neovaskular glaukoma. Baru-baru ini, ditemukan kerusakan radiasi ke segmen anterior mata dan optik disk menjadi faktor risiko untuk NVG berdasarkan dosis-volume analisis histogram (Jeon, et all, 2010).

Caspase-3 merupakan protease yang menjadi mediator utama apoptosis pada sel mamalia, karena itu ekspresinya dapat digunakan sebagai parameter terjadinya apoptosis. Protein CASP3 adalah anggota dari sistein-aspartic acid protease keluarga (caspase). aktivasi sekuensial dari caspases memainkan

peran sentral dalam tahap eksekusi-apoptosis sel. Caspases ada sebagai proenzymes aktif yang mengalami proses proteolitik pada residu aspartat dilestarikan untuk menghasilkan dua subunit, besar dan kecil, yang menjalani dimerisasi untuk membentuk enzim aktif (Agniswamy J,2007).

Dengan melihat fakta-fakta di atas, mengingat besarnya fungsi retina pada proses penglihatan dan pengaruh sinar radiasi yang buruk bagi sel, penulis ingin meneliti efek radiasi sinar gamma Cobalt-60 terhadap apoptosis sel retina *Rattus norvegicus* var. wistar jantan yang diberi radiasi dosis tunggal 10 Gy dan dosis fraksinasi 5 x 2 Gy (dosis fraksinasi dengan total 10 Gy) dengan parameter gambaran caspase 3. Dosis 10 Gy dipilih karena dosis ini merupakan dosis tengah yang tidak secara langsung mengakibatkan kematian sel sehingga fungsi dari sel masih bisa diamati (Astuti, 2005).

1.2 Masalah Penelitian

Apakah pemberian radiasi sinar gamma Cobalt-60 pada *Rattus norvegicus* var. wistar jantan menyebabkan apoptosis sel retina dengan jumlah sel apoptosis yang lebih banyak pada dosis tunggal (1 x 10 Gy) daripada dosis fraksinasi (5 x 2 Gy) ?

1.3 Tujuan Penelitian

Untuk membuktikan bahwa pemberian radiasi sinar gamma Cobalt-60 pada *Rattus norvegicus* var. wistar jantan menyebabkan apoptosis sel retina dengan jumlah sel apoptosis yang lebih banyak pada dosis tunggal (1 x 10 Gy) daripada dosis fraksinasi (5 x 2 Gy)

1.4 Manfaat Penelitian

- Akademik

Identifikasi perbedaan efek cara pemberian radiasi sinar gamma Cobalt-60 terhadap morfologi apoptosis sel retina *Rattus norvegicus* var. wistar jantan dengan parameter sediaan caspase 3 dapat digunakan sebagai data dasar untuk penelitian lebih lanjut dan dapat digunakan untuk menyempurnakan pengetahuan penyakit retina akibat efek samping terapi radiasi dengan sinar gamma Cobalt-60.

- Klinik Praktis

Identifikasi efek radiasi sinar gamma Cobalt-60 terhadap proses apoptosis pada sel retina *Rattus norvegicus* var. wistar jantan dengan dosis tunggal (1 x 10 Gy) dan dosis fraksinasi 10 Gy (5 x 2 Gy) digunakan dalam klinik untuk penentuan dosis dan cara pemberian radiasi pada radioterapi.

