

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Radiasi Sinar Gamma Cobalt-60

2.1.1 Radiasi Ionisasi

Radiasi merupakan salah satu mekanisme perpindahan energi melalui pancaran dalam bentuk partikel atau gelombang. Ditinjau dari massa partikelnya, radiasi dikategorikan menjadi radiasi elektromagnetik dan radiasi partikel. Radiasi partikel adalah radiasi yang memiliki massa terukur misalnya partikel alfa, beta, dan neutron. Sedangkan radiasi elektromagnetik adalah radiasi yang tidak memiliki massa (BATAN, 2005).

Radiasi elektromagnetik merupakan kombinasi medan listrik yang berosilasi dan medan magnet yang berosilasi dan merambat lewat ruang dan membawa energi dari satu tempat ke tempat yang lain. Setiap muatan listrik yang memiliki percepatan memancarkan radiasi elektromagnetik. Bergantung pada situasi, gelombang elektromagnetik dapat bersifat seperti partikel ataupun gelombang. Sebagai gelombang, radiasi elektromagnetik dicirikan oleh kecepatan (kecepatan cahaya), panjang gelombang, dan frekuensi. Cahaya tampak, gelombang radio, gelombang mikro, sinar-X, sinar gamma dan sinar kosmik merupakan bentuk gelombang elektromagnetik (Anies, 2006)

Di samping massa, radiasi juga dapat dikelompokkan berdasarkan kriteria lain, yaitu muatan listrik. Berdasarkan muatan listriknya, radiasi dapat dibagi menjadi radiasi ionisasi dan radiasi non-ionisasi. Radiasi ionisasi adalah radiasi yang memiliki cukup energi untuk melepaskan elektron dari atom ketika menumbuk suatu benda. Artinya, radiasi ionisasi akan menghasilkan partikel

bermuatan listrik yang dinamakan ion ketika berinteraksi dengan suatu materi. Beberapa contoh radiasi ionisasi adalah sinar-x, sinar gamma, sinar kosmik, serta partikel alfa, beta, dan neutron. Radiasi non-ionisasi adalah radiasi yang tidak dapat menghasilkan ion ketika bertumbukan dengan materi tertentu. Gelombang radio, gelombang mikro, inframerah, cahaya tampak, dan sinar ultraviolet termasuk ke dalam radiasi non-ionisasi (BATAN, 2005). Pada tinjauan pustaka ini, yang akan dibahas secara detail adalah radiasi pengion.

Salah satu sumber radiasi ionisasi adalah inti atom yang tidak stabil. Apabila suatu inti atom tidak stabil, maka inti memiliki kelebihan energi yang dapat dilepaskan (BATAN, 2005). Atom yang tidak stabil disebut dengan atom radioaktif atau radionuklida atau radioisotop, sedangkan proses pelepasan energi dari atom radioaktif disebut dengan peluruhan radioaktif (EPA, 2007).

Radiasi ionisasi dapat mengionisasi suatu bahan baik secara langsung maupun tidak. Radiasi ionisasi langsung memisahkan energi suatu medium melalui interaksi Coulomb langsung dengan partikel pengion bermuatan langsung dan elektron orbital atom dalam suatu medium. Partikel bermuatan yang termasuk dalam radiasi pengion langsung antara lain proton, elektron, dan partikel alfa. Sementara itu radiasi ionisasi tak langsung memisahkan energi suatu bahan melalui 2 tahap. Pada tahap pertama, partikel bermuatan dari sebuah medium dilepaskan (foton melepaskan elektron atau positron, neutron melepaskan proton atau ion yang lebih berat). Kemudian dilanjutkan tahap kedua yakni partikel bermuatan yang terlepas memisahkan energi melalui interaksi Coulomb langsung dengan elektron orbital dari atom dalam medium tersebut. Partikel yang tergolong dalam radiasi ionisasi tak langsung antara lain foton (sinar-X dan sinar gamma) serta neutron (Podgorsak, 2005).

2.1.2 Sinar Gamma

Sinar gamma awalnya ditemukan oleh seorang fisikawan Prancis pada tahun 1896 yang dapat menghitamkan plat fotografi meskipun telah dilapisi oleh kertas buram tebal. Sinar gamma tidak memiliki massa dan muatan, memiliki panjang gelombang paling kecil dengan energi terbesar dibandingkan spektrum gelombang elektromagnetik yang lain. Selain itu, sinar gamma juga memiliki daya ionisasi yang paling rendah namun jangkauan tembusnya yang paling besar bila dibandingkan sinar alfa maupun sinar beta. Sinar gamma muncul dari inti atom yang tidak stabil karena memiliki energi yang tidak sesuai dengan kondisi dasarnya (Tedy, 2009).

Sinar gamma diproduksi oleh objek paling panas dan paling energik di jagat raya, seperti bintang neutron dan pulsar, ledakan supernova, dan area di sekitar *black holes*. Di bumi, gelombang gamma dihasilkan oleh ledakan nuklir, kilat, dan aktivitas peluruhan radioaktif (NASA, 2011). Radioaktif atau radioisotop atau radionuklida adalah sebutan untuk atom yang tidak stabil (EPA, 2007).

Sinar gamma adalah salah satu bentuk radiasi elektromagnetik berenergi sangat tinggi dengan panjang gelombang yang sangat pendek. Juga, sinar gamma mampu berpindah secepat cahaya dan menjangkau ratusan bahkan ribuan meter di udara sebelum energinya (EPA, 2007). Maka dari itulah sinar gamma memiliki daya penetrasi jauh lebih tinggi daripada partikel beta atau alfa sehingga mampu menembus berbagai jenis material, termasuk tubuh manusia (CDC, 2005). Bahan sangat padat seperti besi dan beton merupakan bahan yang sering digunakan untuk memperlambat atau menghentikan radiasi sinar gamma. Sinar gamma tidak memiliki massa maupun muatan listrik sehingga disebut sebagai energi elektromagnetik murni (EPA, 2007).

Emisi radiasi gamma terjadi ketika nukleus dari radionuklida (atom tak stabil) mengalami transisi dari titik berenergi tinggi ke yang lebih rendah untuk menjadi atom yang stabil (CDC, 2005). Biasanya emisi tersebut disertai oleh emisi partikel beta. Meskipun sinar gamma mampu menembus berbagai macam bahan, tetapi tidak menyebabkan bahan yang ditembusnya menjadi radioaktif. Tiga radionuklida yang paling banyak digunakan adalah cobalt-60, cesium-137, dan technetium-99m (EPA, 2007).

2.1.3 Radioisotop Cobalt-60

Cobalt-60 memiliki waktu paruh 5,27 tahun (CDC 2005). Radioisotop ini tidak dapat ditemukan di alam, tapi dapat terbentuk dari reaksi nuklir buatan (Wikispaces, 2009). Perlu kewaspadaan ketika menempatkan material non-radioaktif, seperti gumpalan/butiran Cobalt-59 ke dalam reaktor nuklir karena dapat membentuk Cobalt-60 yang tak stabil. Juga, dari waktu ke waktu, Cobalt-59 menyerap neutron sehingga menjadi Cobalt-60. Cobalt-60 secara alamiah tidak stabil, sehingga mengemisikan 2 sinar gamma dengan energi masing-masing 1.17 MeV dan 1.33 MeV, dan luruh pada kisaran 1% per bulannya untuk kembali stabil. Radiasi elektromagnetik Cobalt-60 terbentuk dari pemecahan Cobalt-60 oleh beta negatif menjadi nikel-60, yang merupakan bentuk stabilnya (IIA, 2006).

Radioisotop ini banyak dimanfaatkan pada proses sterilisasi melalui efeknya dalam merusak DNA sehingga menyebabkan bakteri pada peralatan maupun bahan makanan tersebut mati. Sektor industri pangan dan obat-obatan melibatkan Cobalt-60 pada proses pasteurisasi beberapa bahan makanan, pengawetan makanan, dekontaminasi produk kemasan, sanitasi kosmetik, reduksi mikroba pada obat-obatan, dan sebagainya. Tak hanya itu, sterilisasi

berbagai peralatan medis seperti suntik, kateter, sarung tangan bedah, perban, tirai rumah sakit, dan pakaian operasi juga menggunakan Cobalt-60 (IIA, 2006).

2.1.4 Radiasi Eksternal

Setiap pelepasan bahan radioaktif merupakan sumber potensial dari paparan radiasi ionisasi bagi manusia. Paparan radiasi ionisasi dapat berasal dari sumber eksternal maupun internal (EPA, 2007). Paparan radiasi eksternal adalah paparan yang terjadi apabila terdapat jarak antara sumber radiasi dengan individu terpapar. Sedangkan paparan radiasi internal adalah paparan yang terjadi apabila tidak terdapat jarak antara sumber radiasi dengan individu terpapar, sehingga paparan radiasi internal ini sering disebut juga dengan kontaminasi (Zubaedah, 2006). Pada tinjauan pustaka ini, penulis memilih radiasi eksternal sebagai fokus pembahasan.

Radiasi dari sumber yang terletak di luar tubuh dapat memberikan penyinaran secara lokal maupun seluruh tubuh. Pada paparan radiasi eksternal ini, partikel alfa dan partikel beta dengan energi rendah (kurang dari 65 KeV) tidak cukup kuat untuk menembus lapisan kulit sehingga tidak berbahaya. Partikel beta (lebih dari 65 KeV), neutron, sinar-x, dan sinar gamma dapat menembus lapisan kulit dan dapat meradiasi jaringan dan organ dalam tubuh. Beberapa faktor yang berpengaruh terhadap tingkat keparahan kerusakan akibat paparan radiasi eksternal antara lain adalah jenis radiasi, dosis serap, distribusi penyinaran pada tubuh, distribusi waktu penyinaran (dosis tunggal atau dosis fraksinasi), dan usia (Zubaedah, 2006).

Dalam modalitasnya untuk mengobati keganasan, radiasi juga dapat diberikan secara eksternal maupun internal. Radiasi eksternal berasal dari mesin yang terletak di luar tubuh, sedangkan radiasi internal dilakukan dengan cara

menempatkan bahan radioaktif ke dalam tubuh di dekat sel kanker. Terapi dengan radiasi internal disebut juga dengan *brachytherapy* (NCI, 2010). Pada tinjauan pustaka ini, modalitas pengobatan keganasan dengan radiasi eksternal akan dibahas dengan lebih detail.

Terapi yang efektif dengan radiasi eksternal memerlukan energi tinggi yang mampu mencapai tumor yang terletak jauh di dalam tubuh dengan aliran yang cukup untuk menciptakan kemungkinan bahwa deposisi dosis akan membunuh sel ganas. Untuk meminimalkan terkenanya jaringan normal dan memaksimalkan target terapi terhadap sel ganas, radiasi diatur agar mengalir masuk ke tubuh pasien dari berbagai arah dan memotong di pusat tumor (*treatment isocenter*). Salah satu alat yang digunakan dalam terapi radiasi eksternal adalah emitor sinar gamma dengan sumber radioisotop (Lawrence, *et al.*, 2008: 319).

Emitor sinar gamma berbasis radioisotop adalah sumber radiasi yang paling sering digunakan (EPA, 2011). Di samping itu, emitor sinar gamma berbasis radioisotop mampu menghasilkan energi yang tinggi sehingga mampu menjangkau tumor yang terletak jauh di dalam tubuh dan akhirnya memberikan efek terapi yang efektif, seperti yang telah disebutkan di atas. Awalnya, radium adalah radioisotop yang digunakan sebagai sumber radiasi, tetapi akhirnya radium digantikan oleh Cobalt-60 (WCR, 2003). Selain untuk mengobati keganasan, Cobalt-60 memiliki banyak fungsi lain, yaitu (EPA, 2011):

1. Untuk sterilisasi peralatan medis di rumah sakit.
2. Untuk pasteurisasi makanan tertentu dan rempah-rempah.
3. Untuk mengukur ketebalan logam di pabrik baja.

2.1.5 Radiosensitivitas

Radiosensitivitas adalah ukuran kepekaan sel terhadap cedera yang ditimbulkan oleh radiasi ionisasi (Schwartz, 2000). Radiosensitivitas juga bisa didefinisikan sebagai derajat respon sel terhadap radiasi. Sel-sel yang berada pada fase G2 dan mitosis pada siklus sel paling sensitif terhadap radiasi ionisasi (Mitchell, 2006). Besarnya dosis merupakan faktor penting terhadap timbulnya efek pada jaringan yang diradiasi. Dosis tunggal dapat menimbulkan jejas yang lebih besar dari pada dosis terbagi atau terpecah yang memberikan waktu kepada sel untuk memperbaiki diri. Selain sifat-sifat bahan dan dosis radioaktif yang diberikan, terdapat beberapa faktor lain yang memengaruhi efek radiasi terhadap jaringan (Mitchell, 2006).

Faktor-faktor lain yang memengaruhi efek radiasi terhadap suatu jaringan antara lain jenis histologi jaringan asal, kecepatan mitosis, kematian sel, absorpsi, oksigenasi jaringan, vaskularitas tumor, dan lokasi anatomis. Sehingga sel yang cepat membelah seperti jaringan limfoid, sumsum tulang, vili usus, testis, dan ovarium paling sensitif. Sebaliknya, otot, tulang, kartilago, dan neuron matang relatif radiosensitif. Radiosensitivitas sel ganas juga berhubungan dengan derajat oksigenasi jaringan. Sel tumor yang teroksigenasi penuh kurang lebih 2,5 x lebih radiosensitif daripada sel tumor yang hipoksia. Penentu utama radiosensitivitas klinik adalah pengerutan tumor (Sabiston, 1987).

Dianggap bahwa radiasi dengan dosis fraksinasi bisa memperbaiki kemanjuran terapi secara keseluruhan dibandingkan dengan radiasi dosis tunggal. Secara teoritis, tiap radiasi akan lebih mudah membunuh sel yang teroksigenasi baik pada setiap pemaparannya. Radiasi dosis fraksinasi memberikan kesempatan pada sel yang hipoksia untuk mengalami reoksigenasi

dengan mendapatkan jalan lebih untuk kapiler. Di samping itu, sel yang berada dalam fase siklus relatif resisten, selama 1 fraksi bisa “meredistribusi” ke fase yang lebih berbahaya. Sehingga dalam teori, fraksionasi memperkecil toksisitas pada jaringan normal dan meningkatkan jumlah total sel tumor yang dapat dibunuh dengan memungkinkan “reoksigenasi” dan “redistribusi” (Sabiston, 1987).

2.1.6 Manfaat Radiasi Ionisasi dan Interaksinya Terhadap Organ Tubuh

Saat ini radiasi memiliki banyak dampak positif terhadap kehidupan manusia baik secara biologis maupun kimia. Penggunaan radioisotop dapat digunakan sebagai perunut didasarkan pada ikatan isotop radioaktif yang sifat kimianya sama dengan ikatan isotop stabil. Sebagai perunut, radioisotop ini ditambahkan ke dalam suatu sistem untuk mempelajari sistem tersebut baik secara kimia, fisika maupun biologi. Beberapa jenis radioisotop yang digunakan sebagai perunut untuk mendeteksi berbagai jenis penyakit seperti Teknesium (Tc-99), Talium (Ti-201), Iodin (I-131) dan Senon (Xe-133). Radioisotop ini disuntikkan ke dalam pembuluh darah dan akan diserap oleh organ tertentu tergantung jenis radioisotop yang digunakan. Sedangkan penggunaan radioisotop sebagai sumber radiasi didasarkan pada radiasi yang dihasilkan oleh bahan radioaktif yang dapat mempengaruhi materi maupun makhluk (Arma, 2004).

Di dalam dunia kedokteran terdapat beberapa manfaat penting dari radiasi ionisasi. Manfaat yang pertama sebagai sterilisasi alat kedokteran, radiasi dalam dosis tertentu dapat mematikan mikroorganisme. Sterilisasi menggunakan radiasi ini tidak menimbulkan residu bahan kimia dan alat tidak akan tercemar mikroorganisme sebelum digunakan lagi. Manfaat yang kedua, radioisotop

digunakan sebagai modalitas terapi tumor atau kanker karena dengan radiasi dapat mematikan sel ganas. Pada dasarnya semua sel baik sel normal ataupun sel kanker dapat mengalami kematian apabila diberi radiasi, namun sel kanker lebih sensitif terhadap radiasi apabila diarahkan tepat pada sel kanker tersebut (Arma, 2004).

Radiasi yang ditujukan pada organ tubuh makhluk hidup memberikan beragam pengaruh. Pengaruh radiasi pada terhadap organ tubuh tergantung pada jumlah/dosis radiasi, lamanya pemaparan, kecepatan pemaparan, banyaknya bagan tubuh yang terkena radiasi, dan penyebarluasan radiasi di dalam tubuh. Jika radiasi disebarluaskan ke seluruh permukaan tubuh, radiasi yang besar dapat menyebabkan kematian. Tetapi jika hanya diarahkan pada sebagian kecil permukaan tubuh (contohnya pada terapi kanker), maka 3-4 kali jumlah tersebut bisa diberikan tanpa menimbulkan efek yang berbahaya bagi tubuh. Bagian tubuh di mana sel-sel membelah dengan cepat (contohnya usus, sumsum tulang, dan fetus) akan lebih mudah mengalami kerusakan akibat radiasi daripada sel-sel yang membelah secara lebih lambat (misalnya otot dan tendon). Beberapa perubahan yang berpotensi terjadi akibat paparan radiasi terhadap organ tubuh adalah kerusakan dasar nukleotida, kerusakan *strand* DNA, maupun kerusakan *cross-linkage* (Noviana, 2011).

Secara umum interaksi radiasi pengion dengan suatu sistem biologi seperti tubuh kita dapat menyebabkan berbagai macam efek. Jika radiasi memiliki cukup energi untuk mengusir satu atau lebih elektron orbital dari atom atau molekul disebut ionisasi dan radiasi tersebut disebut radiasi ionisasi (pengion) dimana karakteristiknya yang penting adalah pelepasan secara lokal sejumlah besar energi. Efek biologik radiasi menghasilkan kerusakan pada sel yang secara lebih

mendetail berupa kerusakan DNA yang merupakan sasaran utama pajanan radiasi. Ketika suatu bentuk radiasi, contohnya sinar gamma mengenai atau berada dalam suatu jaringan tubuh organisme, maka ada kemungkinan akan berinteraksi langsung dengan sel atau sub seluler dengan sasaran kritis dalam sel seperti inti sel yang mengandung kromosom. Radiasi juga dapat berinteraksi dengan atom atau molekul lain seperti air untuk menghasilkan radikal bebas yang dapat berdifusi ke dalam sel dan merusaknya (Lusiyanti dan Syaifudin, 2007).

Efek radiasi pada tubuh manusia bergantung dari jumlah dosis yang diberikan. Efek radiasi dapat langsung dilihat apabila dosisnya melebihi batas ambang radiasi berupa kematian sel secara langsung ataupun kematian secara keseluruhan. Apabila radiasi diberikan secara gradual tubuh masih dapat mengkompensasi dan melakukan regenerasi sel yang mengalami kerusakan. Efek radiasi dapat merusak materi genetik seperti DNA yang terdapat dalam sel tubuh berupa tumbuhnya sel kanker yang dapat terjadi dalam makhluk itu sendiri ataupun diturunkan ke generasi berikutnya apabila mengenai sel reproduksi. Efek lain dari radiasi adalah terjadinya mutasi yaitu perubahan fenotip ataupun genetik yang dapat diturunkan juga (BATAN, 2005).

2.2 Retina

2.2.1 Anatomi dan Histologi Retina

Mata adalah organ fotosensitif yang sangat berkembang dan rumit, yang memungkinkan analisis cermat dari bentuk, intensitas cahaya, dan warna yang dipantulkan objek. Mata terletak dalam struktur bertulang yang protektif di tengkorak, yaitu rongga orbita. Setiap mata terdiri atas sebuah bola mata fibrosa yang kuat untuk mempertahankan bentuknya, suatu sistem lensa untuk

memfokuskan bayangan, selapis sel fotosensitif, dan suatu sistem sel dan saraf yang berfungsi mengumpulkan, memproses, dan meneruskan informasi visual ke otak (Junqueira, 2007).

Retina adalah suatu membran yang tipis dan bening, terdiri atas penyebaran serabut saraf optik, letaknya antara badan kaca dan koroid. Bagian anterior berakhir pada ora serata. Di bagian retina yang letaknya sesuai dengan sumbu penglihatan yang terdapat makula lutea (bintik kuning) kira-kira berdiameter 1-2 mm yang berperan penting untuk penglihatan (James B, 2005).

Kira-kira 3 mm ke arah nasal kutub belakang bola mata terdapat daerah bulat putih kemerah-merahan, disebut papil saraf optik, yang di tengahnya agak melekuk dinamakan ekskavasi faali. Arteri retina sentral bersama venanya masuk ke dalam bola mata di tengah papil saraf optik. Arteri retina merupakan pembuluh darah terminal (James B, 2005).

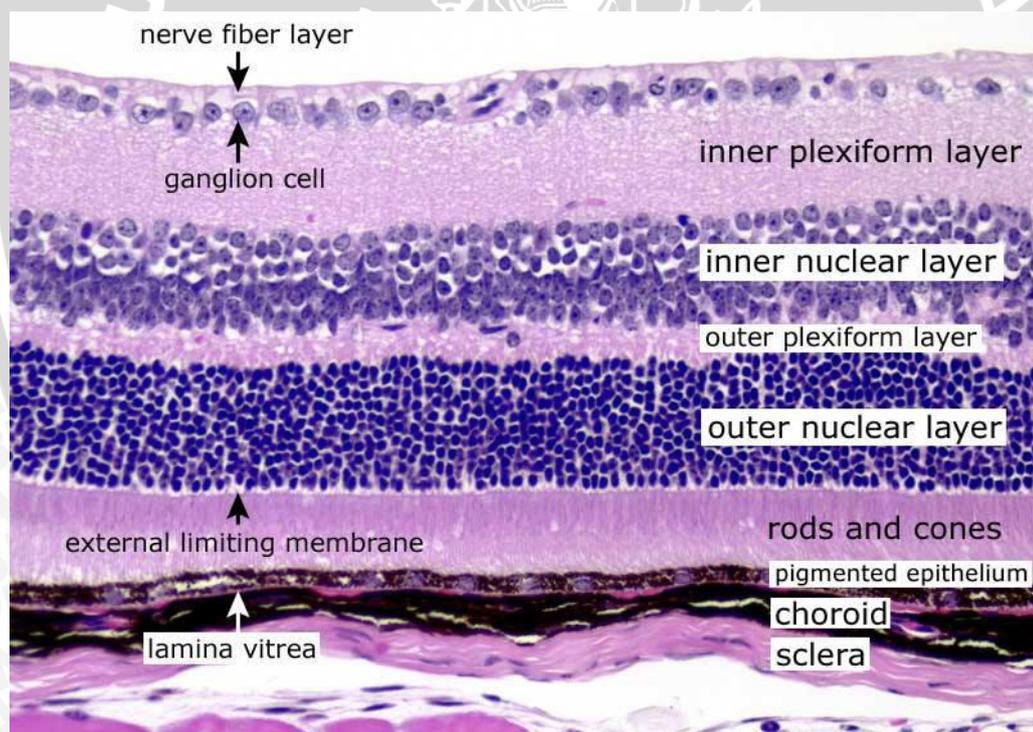
Menurut Ilyas S, retina mempunyai ketebalan sekitar 1 mm, terdiri atas lapisan:

- Lapisan fotoreseptor merupakan lapis terluar retina terdiri atas sel batang dan sel kerucut dan merupakan lapisan penangkap sinar.
- Membran limitan eksterna merupakan membrane ilusi.
- Lapisan nukleus luar terutama terdiri atas nuklei sel-sel visual atau sel kerucut dan batang. Ketiga lapis diatas avaskular dan mendapat metabolisme dari kapiler koroid.
- Lapisan pleksiform luar, merupakan lapis aselular dan merupakan tempat sinapsis sel fotoreseptor dengan sel bipolar dan sel horizontal.
- Lapisan nukleus dalam merupakan tubuh sel bipolar, sel horizontal dan sel Muller.

Lapis ini mendapat metabolisme dari arteri retina sentral.

- Lapisan pleksiform dalam merupakan lapis aselular merupakan tempat sinaps sel bipolar, sel amkrin dengan sel ganglion.
- Lapisan sel ganglion merupakan lapisan sel saraf bercabang.
- Lapisan serabut saraf merupakan lapis akson sel ganglion menuju ke arah saraf optik dan di dalam lapisan ini dapat terletak sebagian besar pembuluh darah retina.
- Membran limitan interna merupakan membrane hialin antara retina dan badan kaca.

Untuk lebih jelasnya dapat dilihat pada gambar 2.1



© Deltagen Inc.

Gambar 2.1 Lapisan Retina

Retina memiliki dua komponen utama yakni pigmented retina dan sensory retina. Pada pigmented retina, terdapat sel-sel yang berisi pigmen melanin yang bersama-sama dengan pigmen pada koroid membentuk suatu

matriks hitam yang mempertajam penglihatan dengan mengurangi penyebaran cahaya dan mengisolasi fotoreseptor-fotoreseptor yang ada. Pada sensory retina, terdapat tiga lapis neuron yaitu lapisan fotoreseptor bipolar dan ganglionik. Badan sel dari setiap neuron ini dipisahkan oleh plexiform layer dimana neuron dari berbagai lapisan bersatu. Lapisan pleksiform luar berada diantara lapisan sel bipolar dan ganglionik sedangkan lapisan pleksiformis dalam terletak diantara lapisan sel bipolar dan ganglionik (Seeley, 2006).

2.2.2 Fisiologi Retina

Retina merupakan lapisan paling dalam pada mata, merupakan lapisan penerima cahaya. Retina terdiri dari membran lunak, rapuh, tipis. Tebal dari 0,4 mm dekat masuknya saraf optikus sampai 0,1 mm pada orra serata. Warna merah ungu karena adanya rodopsin. Retina mempunyai bintik kuning (makula lutea). Elemen peka cahaya mengandung sel-sel batang dan kerucut (Seeley, 2006).

Sel batang untuk intensitas cahaya rendah, sedangkan sel kerucut digunakan pada penglihatan cahaya terang untuk penglihatan warna. Letak di pusat retina. Sistemnya adalah dengan mengubah rangsang cahaya menjadi impuls listrik yang berjalan sepanjang serabut saraf sensoris menuju pusat penglihatan di otak (Seeley, 2006).

Retina berfungsi menerima gambar yang diubah oleh lensa, dan mengirimkannya melalui saraf optik ke otak sehingga dapat diumpamakan seperti film (Junqueira, 2007).

Bagian retina yang mengandung fotoreseptor sebenarnya adalah perluasan dari sistem saraf pusat dan bukan merupakan organ terpisah. Cahaya

harus melewati lapisan ganglion dan bipolar sebelum mencapai fotoreseptor di semua daerah retina kecuali fovea. Di fovea, yaitu cekungan sebesar pangkal jarum pentul dan terletak tepat di tengah retina, lapisan bipolar dan ganglion tertarik ke samping, sehingga cahaya secara langsung mengenai fotoreseptor. Sifat ini, ditambah dengan kenyataan bahwa hanya sel kerucut yang dijumpai di tempat ini, menyebabkan fovea adalah titik untuk penglihatan tajam (Sherwood, 2001).

Fotoreseptor terdiri dari 3 bagian: (1) sebuah segmen luar, yang terletak paling dekat dengan eksterior mata, menghadap koroid, dan mendeteksi rangsangan cahaya; (2) sebuah segmen dalam yang mengandung perangkat metabolik sel; dan (3) sebuah terminal sinaps yang terletak paling dekat dengan interior mata, menghadap ke neuron bipolar, dan menyalurkan sinyal yang dihasilkan di fotoreseptor setelah mendapat rangsangan cahaya ke sel berikutnya. Pada disk fotoreseptor, cahaya mengenai molekul fotosensitif dan mengaktifkan molekular kaskade yang tujuannya adalah mengontrol konsentrasi cGMP sel untuk memodulasi pelepasan neurotransmitter fotoreseptor (glutamate) (Sherwood, 2001).

Ketika cahaya menghiperpolarisasi fotoreseptor, sinyalnya akan mengaktifkan terjadinya hiperpolarisasi dan depolarisasi di sel bipolar dan sel ganglion. Fotoreseptor bersinaps dengan sel bipolar. Sel ini kemudian berhubungan dengan sel ganglion, yang aksonnya membentuk saraf optikus untuk menyalurkan sinyal ke otak. Zat yang dikeluarkan oleh terminal sinaps fotoreseptor memiliki efek inhibisi terhadap sebagian besar sel bipolar. Penurunan pengeluaran zat perantara yang menyertai hiperpolarisasi reseptor yang diinduksi cahaya tersebut mengurangi efek inhibisi pada sel bipolar.

Penghilangan inhibisi menimbulkan efek yang sama seperti eksitasi langsung sel bipolar. Semakin besar iluminasi sel reseptor, semakin besar penurunan inhibisi terhadap sel bipolar dan semakin besar efek eksitasi pada sel-sel berikutnya di jalur penglihatan ke otak (Sherwood, 2001).

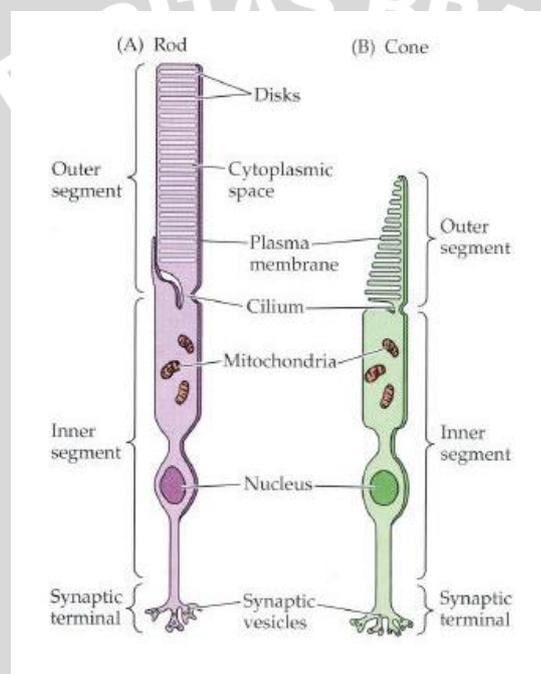
2.2.3 Sel Rod dan Cone

Ada dua macam fotoreseptor, sel batang dan sel kerucut, di retina. Sel batang mengandung pigmen visual rhodopsin yang sensitif ke cahaya biru-hijau. Sel kerucut mengandung pigmen visual yang berbeda yang sangat sensitif terhadap panjang gelombang yang panjang (cahaya merah), medium (cahaya hijau) dan pendek (cahaya biru). Sel batang dan kerucut juga berbeda dalam konvergensinya ke sel ganglion. Input cahaya dari banyak sel batang dapat mengumpul ke satu sel ganglion, sedangkan sel kerucut hanya mengirimkan satu atau sedikit input ke satu sel ganglion. Konvergensi membuat sel batang lebih baik untuk mendeteksi cahaya, tapi mengurangi resolusi spasialnya, sedangkan sel kerucut yang umumnya mempunyai saluran khusus yang menghubungkannya ke sel ganglion tertentu lebih baik dalam hal detail halus, atau disebut ketajaman visual. Sel batang juga tiga puluh kali lipat lebih banyak dari sel kerucut (100 juta sel batang dibandingkan dengan 3 juta sel kerucut per mata). Sel kerucut terutama ditemukan di bagian tengah retina retina di macula, sedangkan sel batang paling banyak ditemukan di bagian perifer (Sherwood, 2001).

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.

Berikut merupakan gambar sel batang dan sel kerucut:



Gambar 2.2 Sel Batang dan Sel Kerucut

2.2.4 Efek Radiasi Terhadap Retina

Pada mata, energi radiasi pada panjang gelombang < 280 nm (UV-C) dapat diserap seluruhnya oleh kornea. Energi radiasi UV-B ($280 - 315$ nm) sebagian besar diserap kornea dan dapat pula mencapai lensa. Sedangkan energi UV-A ($315-400$ nm) secara kuat diserap dalam lensa dan hanya sebagian kecil energi saja ($< 1\%$) yang dapat mencapai retina. Untuk mata aphakic (mata

yang telah mengalami operasi katarak), penetrasi radiasi UV pada 300 – 400 nm dapat mencapai retina (BATAN, 2004).

Penetrasi radiasi cahaya tampak dan IR-A (400 – 1400 nm) dapat mencapai retina dan menimbulkan fotoretinitis, peradangan pada retina. Kerusakan pada retina timbul khususnya akibat pajanan cahaya tampak biru (400 – 550 nm) sehingga dikenal pula sebagai blue light retinal injury (BATAN, 2004).

Diketahui bahwa fotoretinitis yang biasanya disertai dengan scotoma (blind spot), terjadi akibat menatap sumber cahaya yang sangat tajam dan terang seperti matahari dalam waktu yang sangat singkat ataupun cahaya terang dari laser untuk waktu yang lebih lama. Peningkatan suhu pada retina yang hanya beberapa derajat lebih tinggi dari suhu yang terjadi ketika demam diyakini dapat menimbulkan kerusakan retina yang permanen (BATAN, 2004).

2.3 Apoptosis

2.3.1 Definisi Apoptosis

Apoptosis dapat dipahami sebagai kematian sel terprogram, diatur secara genetik, serta merupakan proses penting dalam pengaturan homeostasis normal. Proses ini menghasilkan keseimbangan sel suatu jaringan dalam jumlah tertentu melalui eliminasi sel yang rusak dan proliferasi fisiologis. Sehingga dengan demikian dapat memelihara fungsi jaringan normal (Cotran, *et.al*, 1999)(Kresno, 2001). Apoptosis merupakan proses aktif yang melibatkan kerja sel itu sendiri, dan namanya diambil dari bahasa Yunani yang berarti “mencium” seperti menguncupnya sebuah bunga (Corwin, 2008).

Apoptosis dapat didefinisikan sebagai karakteristik morfologis yang mencolok dan mekanisme biokimiawi yang bergantung energi. Apoptosis

dianggap sebagai komponen vital dari berbagai proses termasuk pergantian sel normal, ketepatan fungsi dan perkembangan sistem imunitas, *hormone-dependent atrophy*, perkembangan embrionik, dan kematian sel terinduksi-bahan kimia. Apoptosis yang tidak tepat (terlalu sedikit atau bahkan berlebihan) merupakan salah satu faktor yang berkontribusi pada kondisi tubuh tertentu yakni penyakit neurodegenerative seperti Alzheimer, kerusakan iskemia, gangguan autoimun, dan berbagai jenis kanker (Elmore, 2007)(Guyton dan Hall, 2008)

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 (Baba, 2009)..

Nekrosis adalah suatu kematian sel akibat adanya jejas akut yang menyebabkan sel membengkak dan pecah akibat hilangnya integritas membran. Karena pecahnya sel, menyebabkan semua isi sel keluar sehingga mengaktifkan agen-agen inflamasi menuju sel yang mengalami nekrosis (Guyton dan Hall, 2008: 41). Berbagai macam perubahan dapat terjadi pada sel yang mengalami nekrosis ataupun apoptosis. Keduanya dapat dibedakan berdasarkan beberapa hal yang diuraikan pada tabel berikut.

Tabel 2.1 Perbedaan Apoptosis dan Nekrosis

	Apoptosis	Nekrosis
Rangsang	Faktor fisiologik dan patologik	Hipoksia, toksin
Mekanisme	<ul style="list-style-type: none"> - Aktivasi gen - Endonuklease - Protease 	<ul style="list-style-type: none"> - Depleksi ATP - Jejas membran - Kerusakan radikal bebas
Ukuran sel	Mengecil	Membesar
Nukleus	Fragmentasi menjadi bagian-bagian kecil seukuran nukleosom, pemecahan DNA terjadi internukleosomal	Piknosis → karioreksis → kariolisis, pemecahan DNA terjadi acak atau difus
Membran plasma	Tetap utuh, tetapi bisa mengalami perubahan, terutama pada orientasi lipid	Terganggu dan tidak utuh
Isi sel	Tetap utuh, dapat dilepaskan ke badan apoptotic	Mengalami pencernaan enzimatik, dapat bocor keluar sel
Inflamasi	Tidak terjadi	Sering terjadi
Kondisi terjadinya	Sering karena faktor fisiologik, tetapi dapat juga terjadi pada kondisi patologik	Sering karena faktor patologik

2.3.2 Penyebab dan Mekanisme Apoptosis

Apoptosis terjadi secara normal selama perkembangan dan penuaan serta mekanisme homeostasis untuk mempertahankan populasi sel dalam jaringan. Apoptosis juga merupakan mekanisme pertahanan sel seperti halnya dengan reaksi imun atau ketika sel dirusak oleh suatu penyakit atau agen-agen berbahaya. Meskipun ada beragam rangsangan dan kondisi, baik itu fisiologis maupun patologis, yang dapat memicu terjadinya apoptosis, tidak semua sel

akan mati karena stimulus yang sama (Elmore, 2007). . Proses ini, menurut Lummongga,2008, diperlukan untuk :

1. Terminasi sel

Apoptosis dapat terjadi pada sel yang mengalami kerusakan parah sehingga tidak dapat di perbaiki kembali. Kematian sel adalah pilihan yang diambil karena adanya radiasi ionisasi maupun karena bahan toxic. Keputusan apoptosis dapat berasal dari sel itu sendiri, dari jaringan sekitarnya ataupun dari sistem imun sel tersebut. Pada keadaan ini fungsi dari apoptosis adalah mencegah kerusakan sel yang lebih parah, penyebaran penyakit ke sel sehat lain, dan mencegah kelemahan sel.

2. Mempertahankan homeostasis

Pada organism dewasa, apoptosis dibutuhkan untuk mempertahankan jumlah sel yang relatif konstan. Homeostasis dalam tubuh diperlukan untuk mempertahankan lingkungan internalnya. Keseimbangan ini terjadi apabila jumlah dan kecepatan mitosis sel seimbang dengan kematian sel. Apabila mitosis lebih cepat daripada kematian sel, akan terbentuk tumor. Sedangkan bila kematian sel lebih cepat daripada mitosis, akan mengakibatkan berkurangnya jumlah sel yang nantinya akan mempengaruhi fungsi sel itu sendiri.

3. Perkembangan embrional

Kematian sel yang terprogram merupakan bagian dari perkembangan jaringan. Pada masa embrio, perkembangan suatu jaringan didahului dengan pembelahan sel dan diferensiasi yang besar besaran namun

nantinya akan disempurnakan melalui apoptosis apabila sel tersebut sudah tidak dibutuhkan lagi.

4. Interaksi limfosit

Perkembangan limfosit B dan limfosit T pada tubuh manusia merupakan suatu proses yang kompleks, yang akan membuang sel yang berpotensi rusak. Sitotoksik sel T dapat menginduksi apoptosis pada sel melalui terbukanya suatu celah pada target membran dan melepaskan zat kimia untuk mengawali proses apoptosis. Celah ini dapat terjadi melalui adanya sekresi perforin, granul yang berisi granzim B, serin protease yang dapat mengaktifasi caspase melalui pemecahan residu aspartat.

5. Involusi hormonal pada usia dewasa

Apoptosis dapat terjadi misalnya pada pelepasan sel endometrium selama siklus menstruasi, regresi pada payudara setelah masa menyusui dan atresia folikel ovarium saat menopause.

Irradiasi atau obat-obatan yang digunakan pada terapi kanker menyebabkan kerusakan DNA pada beberapa sel, yang kemudian dapat memicu kematian apoptosis melalui jalur yang bergantung p-53. Beberapa hormon seperti hormon steroid juga dapat menyebabkan apoptosis pada beberapa jenis sel, contohnya timosit/sel kelenjar timus, padahal sel lain tidak terpengaruh oleh hormon tersebut (Elmore, 2007). Rangsang yang menimbulkan apoptosis bukan hanya isyarat hormon namun juga rangsangan antigen, peptida imun, dan sinyal membran yang mengidentifikasi sel yang menua atau bermutasi bisa memicu apoptosis (Corwin, 2008).

Beberapa hal yang berpengaruh terhadap terjadinya apoptosis dijelaskan pada rincian sebagai berikut (Carson dan Riberto, 1993)(Cotran, *e.al*, 1999)(D'amico dan MacKenna, 1994):

a. Peran aktivitas

Mekanisme terjadinya apoptosis untuk tiap sel berbeda-beda. Aktivasi mekanisme apoptosis untuk tiap sel tertentu disebabkan oleh aktivitas yang berbeda-beda pula.

b. Kadar ion kalsium

Apabila terjadi aktivitas stimulus terhadap sel dan aktivitas apoptosis, akan terjadi peningkatan kadar ion Ca^{2+} di dalam inti sel. Ion Ca^{2+} ini mengaktifkan enzim kalsium-dependen nuklear endonuklease yang terdiri dari endonuklease, protease, dan transglutaminase.

c. Reseptor makrofag

Proses fagositosis terhadap *apoptotic bodies* atau sel lain ditentukan oleh reseptor yang ada di permukaan makrofag atau sel fagosit tersebut. Contohnya adalah sel makrofag yang mengandung viktonektin reseptor, suatu beta 3 integrin, memudahkan fagositosis *apoptotic neutrophils*.

d. Regulasi genetik

Beberapa gen bila distimulasi akan menyebabkan apoptosis, seperti *heat-shock protein* dan proto-onkogen (contoh: gen p-53). Tetapi stimulasi gen ini tidak berhubungan langsung dengan proses lainnya apoptosis.

Apoptosis diinisiasi oleh aktivasi keluarga protease yang disebut dengan *caspase*. Enzim ini disintesis dan disimpan di dalam sel sebagai *inactive procaspase*. Mekanisme aktivasi kaspase sangat kompleks, namun sekali

teraktivasi, enzim akan terus membelah dan mengaktivasi *procaspase* lainnya, mencetuskan kaskade yang menghancurkan protein dengan cepat di dalam sel. Sel tersebut kemudian membongkar dirinya sendiri dan sisanya dicerna dengan cepat oleh sel fagositik yang berdekatan (Guyton dan Hall, 2006).

2.3.3 Morfologi Sel Apoptosis

Apoptosis biasanya melibatkan satu atau sekelompok sel yang terlihat dengan potongan yang diwarnai caspase-3 sebagai massa bulat atau oval dengan sitoplasma yang sangat eosinofilik dan berwarna coklat. Pada tahap awal proses apoptosis, sel akan kehilangan kontak dengan sel-sel normal di sekitarnya dan mengalami pengkerutan oleh karena sitoplasma dan organel sel yang memadat. Kromatin inti juga mengalami pemadatan dan beragregasi di perifer (di bawah membran inti) membentuk struktur yang menyerupai cincin. Pada tahap akhir proses apoptosis, inti sel menjadi semakin padat dan akhirnya pecah menjadi beberapa fragmen yang pada tingkat molekular, keadaan ini tercermin pada fragmentasi DNA menjadi kepingan berukuran nukleosom, agaknya melalui aktivasi endonuklease. Sel-sel melisut dengan cepat, membentuk kuncup sitoplasmik (*cytoplasmic buds*), dan fragmen menjadi badan-badan apoptotik yang terdiri atas vesikel sitosol dan organel yang dibungkus oleh membran (Elmore, 2007; Kumar *et al.*, 2003: 29; Ziegler dan Groscurth, 2004).

Secara singkat, dapat diketahui bahwa struktur khas pada sel yang mengalami apoptosis meliputi pemadatan dan fragmentasi pada nukleus, segregasi dari organel dan sitoplasma menjadi beberapa bagian, pembentukan *blebs* pada membran plasma, serta pembentukan fragmen sel yang masih diselubungi oleh membran (Strayer dan Rubin, 2009: 13).

2.4 Caspase

2.4.1 Struktur Caspase

Caspase ada pada setiap organ bernukleus yang berperan dalam proses apoptosis sel. Caspase merupakan suatu gen bagian dari protein *cystein aspartate specific protease* yang aktif pada perkembangan sel dan berfungsi mengaktifkan proses apoptosis (Lumongga, 2008). Secara struktural, caspase merupakan zimogen (prekursor enzim inaktif yang membutuhkan perubahan biokimiawi agar dapat menjadi enzim aktif) yang terdiri atas sebuah prodomain N-terminal yang diikuti oleh subunit besar bernama p20 dengan berat molekul sekitar 20 kDa dan subunit kecil bernama p10 dengan berat molekul sekitar 10 kDa. Pada sejumlah procaspase, subunit p20 dan p10 dipisahkan oleh sekuens penghubung yang kecil (Lavrik *et al.*, 2005). Caspase yang belum aktif disebut procaspase. Agar dapat berfungsi, caspase harus mengalami aktivasi dengan cara pemotongan sisi karboksil dan pemotongan sisi terminal amino sehingga sisinya dapat menempel sehingga pada akhirnya procaspase menjadi caspase aktif (Wane, 2011).

Apabila satu molekul caspase telah aktif, molekul ini dapat mengaktifkan caspase yang lain yang disebut *snow ball effect*. Caspase yang berbeda memiliki fungsi yang berbeda pula. Apabila semua caspase telah aktif, selanjutnya akan terbentuk vesikel lalu diikuti degradasi DNA (Wane, 2011).

Secara umum, saat terjadi kerusakan sel, apoptosome yaitu kompleks oligomer yang terbentuk dari Apaf 1, akan mengaktifkan inisiator caspase-9. Kemudian caspase yang telah aktif akan berikatan dan mengaktifkan

holoenzim. Ikatan antara caspase-9 dengan holoenzim akan merangsang aktivasi efektor caspase-3 dan caspase-7. Aktivasi efektor caspase inilah yang menyebabkan pembelahan substrat intramolekul yang mengakibatkan apoptosis (Lukitasari, 2006).

2.4.2 Fungsi Caspase 3

Caspase-3 memiliki peran penting dalam perkembangan normal otak. Caspase-3 juga merupakan protease penyebab kematian sel yang paling sering diaktifkan. Secara singkat, caspase-3 merupakan enzim yang berperan penting dalam menjalankan beberapa proses tertentu yang terkait dengan apoptosis (Porter dan Janicke, 1999).

Sebagai caspase efektor, caspase-3 bekerja dengan memecah berbagai substrat yang berperan dalam pemeliharaan dan/atau perbaikan sel. Beberapa contoh substrat tersebut adalah poly(ADP-ribose) polymerase, p21-activated kinase 2, gelsolin, dan DNA-dependent protein kinase (Sulpizi *et al.*, 2003). Gelsolin merupakan salah satu substrat kunci yang penting bagi caspase-3 dalam menjalankan fungsinya sebagai eksekutor apoptosis.

Pemecahan gelsolin yang diperantarai oleh caspase-3 akan menimbulkan perubahan morfologi yang terkait dengan kematian sel secara apoptosis. Sel yang mengekspresikan fragmen gelsolin akibat pemecahan oleh caspase-3 akan terlepas dari sel-sel di sekitarnya dan akan mengalami fragmentasi nukleus. Selain itu, pembentukan *bleb* pada membran sel juga dapat terjadi (Porter dan Janicke, 1999). Gelsolin juga akan memecah filamen aktin yang berakibat pada rusaknya sitoskeleton serta terganggunya transport intraselular, pembelahan sel, dan transduksi sinyal (Elmore, 2007).

Secara spesifik, caspase-3 juga dapat mengaktifkan endonuklease Caspase-Activated DNase (CAD). CAD ini mampu mendegradasi DNA kromosom di dalam nukelus dan menyebabkan kondensasi kromatin. Peran lain caspase-3 dalam proses apoptosis adalah menimbulkan reorganisasi sitoskeleton dan menyebabkan disintegrasi sel menjadi badan apoptotik (Elmore, 2007).

2.4.3 Mekanisme Kerja Caspase 3

Proses kerja caspase-3 sangat berhubungan dengan proses apoptosis. Hal utama yang mendasari terjadinya apoptosis adalah aktivasi dari caspase itu sendiri. Proses aktivasi caspase-3 melalui dua cara sebagaimana proses terjadinya apoptosis yaitu melalui jalur ekstrinsik menggunakan ikatan antara ligan dengan reseptor dan jalur intrinsik menggunakan perantara mitokondria. Pada jalur ekstrinsik terdapat dua caspase inisiator yaitu caspase-8 dan caspase-10. Sedangkan pada jalur intrinsik diperantarai oleh caspase-9 sebagai inisiator. Kedua proses tersebut dijelaskan sebagai berikut :

1. Pada mekanisme aktivasi caspase-3 melalui ikatan ligan dengan reseptor, transduksi sinyal untuk kedua reseptor dilaksanakan dengan perantara caspase-8. Pada awalnya procaspase-8 berikatan dengan domain kematian Fas *associated death domain* (FADD) yang telah teraktivasi akibat ikatan ligan dengan reseptor. Procaspase-8 yang inaktif kemudian berubah menjadi caspase-8 yang aktif. TNFR₁ *associated death domain* (TRADD) juga dapat mengaktifkan procaspase-8 secara tidak langsung dengan ikatannya pada FADD. Selanjutnya, caspase-8 yang aktif akan

merubah procaspase-3 menjadi caspase-3. Caspase inilah yang memiliki peran penting dalam menimbulkan morfologi khas sel apoptosis (Van Cruchten dan Van den Broeck, 2002).

2. Beberapa agen sitotoksik, seperti nitrogen monoksida dan radiasi, dapat menyebabkan apoptosis melalui mekanisme lain yang melibatkan mitokondria dan protein yang ada dalam mitokondria, yaitu sitokrom c. Sitokrom c terdapat di bagian luar membran mitokondria dalam dan di ruang antarmembran. Selama apoptosis berlangsung, sitokrom c akan keluar menembus membran mitokondria menuju sitosol, dimana sitokrom c berikatan dengan *Apoptosis protease activating factor* (Apaf-1). Sitokrom c dan Apaf-1 membentuk kompleks dengan dATP, yang selanjutnya mengaktifkan procaspase-9 menjadi caspase-9. Caspase-9 yang telah aktif akan merubah procaspase-3 menjadi caspase-3 yang memiliki peran penting dalam menimbulkan morfologi sel apoptosis. Dari penjelasan diatas maka terlihat bahwa caspase-3 bertindak sebagai eksekutor dari proses apoptosis sel. Caspase lain yang menjadi eksekutor adalah caspase-6 dan caspase-7.