

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).

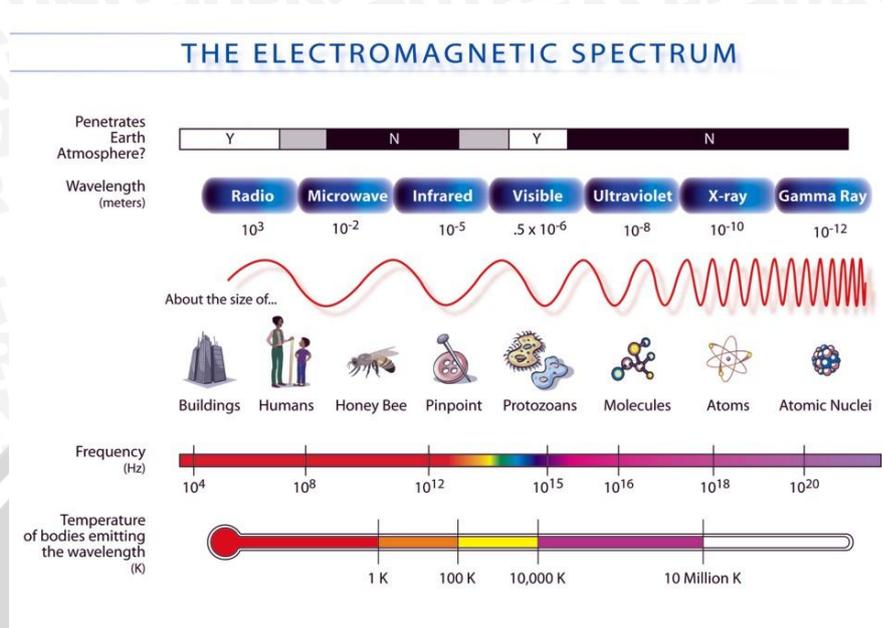
Radiasi elektromagnetik merupakan kombinasi medan listrik yang berosilasi dan merambat lewat ruang dan membawa energi dari satu tempat ke tempat yang lain. Setiap muatan listrik yang memiliki percepatan memancarkan radiasi elektromagnetik. Bergantung pada situasi, gelombang elektromagnetik dapat bersifat 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).

Gelombang elektromagnetik termasuk jenis gelombang transversal (Shevgaonkar, 2005). Radiasi elektromagnetik memiliki jangkauan energi yang luas sehingga memunculkan spektrum elektromagnetik yang diklasifikasikan

menjadi 2 kategori berdasarkan kemampuannya mengionisasi suatu bahan yaitu radiasi pengion/ionisasi dan radiasi non-pengion/non-ionisasi. Radiasi non-pengion merupakan radiasi yang tidak dapat mengionisasi suatu bahan, sedangkan radiasi ionisasi dapat mengionisasikan suatu bahan (EPA, 2007).

Pada saat menembus materi, sebagian radiasi pengion diteruskan, sebagian dihamburkan dan sebagian lainnya diserap. Apabila energi radiasi radiasi cukup kuat akan terjadi reaksi ionisasi, yaitu terlepasnya elektron dari atom atau molekul sehingga menghasilkan suatu partikel bermuatan listrik yang disebut ion. Apabila energi radiasi hanya cukup untuk memindahkan elektron dari orbit dalam ke orbit yang lebih luar maka tidak akan terjadi ionisasi, tetapi hanya terjadi eksitasi (Purdue, 2012) (BATAN, 2005).

Radiasi ionisasi dapat mengionisasi suatu bahan baik secara langsung maupun tidak. Radiasi ionisasi langsung memisahkan energi suatu medium melalui interaksi 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 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).



Gambar 2.1 Spektrum Panjang Gelombang (NASA, 2011)

2.1.2 Sinar Gamma

Sinar gamma diproduksi oleh objek paling panas dan 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).

Sinar-X dan sinar gamma merupakan bagian dari spektrum elektromagnetik. Kedua sinar tersebut sangat mirip namun berbeda jika ditinjau dari asalnya (CDC, 2005). Sinar gamma berasal dari nukleus, sedangkan sinar-X berasal dari elektron di sekitar nukleus (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 juga 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).

Sterilisasi dengan cara radiasi mempunyai beberapa keunggulan jika dibandingkan dengan sterilisasi konvensional yang menggunakan bahan kimia, yaitu (Arma, 2004):

1. Sterilisasi radiasi lebih sempurna dalam mematikan mikroorganisme;
2. Sterilisasi radiasi tidak meninggalkan residu bahan kimia;
3. Karena pengemasan peralatan medis dilakukan terlebih dahulu sebelum proses sterilisasi, maka peralatan tersebut hampir tidak mungkin tercemar oleh mikroorganisme sampai kemasan terbuka. Berbeda dengan cara konvensional, yaitu proses sterilisasi dilakukan terlebih dahulu sebelum pengemasan, maka dalam proses pengemasan masih ada kemungkinan tercemar oleh bakteri.

Pada sektor pertambangan, penggunaan cobalt-60 adalah untuk mengukur ketebalan logam di penggilingan baja (EPA, 2007). Dan pada berbagai sektor industri lain, cobalt-60 banyak dimanfaatkan untuk proses modifikasi berbagai material melalui mekanisme crosslinking rantai polimer sehingga membentuk ikatan atau rantai molekul yang lebih kuat dan lebih pendek sehingga memberi hasil akhir mutu produk yang lebih baik (IIA, 2006).

Tak hanya sebagai penunjang proses sterilisasi peralatan medis, pada bidang kedokteran cobalt-60 juga berperan sebagai salah satu modalitas yang turut andil dalam menegakkan diagnosis (*radioimaging*) yakni melalui adanya alat yang disebut MVCT *imaging* (*Megavoltage Computed Tomography Imaging*) (Schreiner, *et.al*, 2009). Kemampuan MVCT untuk menghasilkan gambaran rekonstruksi 3 dimensi dijadikan *image guidance* radioterapi (MacDonald, 2010).

Contoh lain pemanfaatan cobalt-60 pada bidang kedokteran adalah sebagai suatu modalitas tindak pembedahan (*radiosurgery*), yakni pisau bedah gamma Leksell (*Leksell Gamma Knife*) yang bersifat non-invasif dan digunakan untuk menangani gangguan otak (CDC, 2005). Salah satu modalitas terapi kanker juga menggunakan radiasi sinar gamma atau bisa disebut dengan radioterapi utamanya menggunakan cobalt-60 sebagai sumber sinarnya.

2.1.4 Dosis dan Satuan Radiasinya

Dosis adalah kuantisasi dari proses yang ditinjau sebagai akibat dari radiasi yang mengenai suatu materi. Ilmu yang mempelajari berbagai besaran dan satuan dosis radiasi disebut dengan dosimetri. Dalam dosimetri, beberapa faktor yang perlu diperhatikan adalah jenis radiasi dan bahan yang dikenainya. Apabila yang terkena radiasi adalah benda hidup, maka perlu diperhatikan juga tingkat kepekaan masing-masing jaringan tubuh terhadap radiasi (Alatas, 2012). Berikut adalah beberapa jenis dosis beserta satuannya yang digunakan pada proses radiasi (Noviana, 2011) :

- 1). Dosis Paparan (X)

Paparan adalah kemampuan radiasi sinar X atau gamma untuk menimbulkan ionisasi di udara pada volume tertentu. Satuan paparan adalah coulomb/kilogram (C/kg);

2). Dosis Serap (D)

Dosis serap adalah energi rata-rata yang diserap bahan per satuan massa bahan tersebut. Satuan lama dosis serap adalah joule/kg atau gray (Gy), namun satuan SI-nya adalah rad, dimana 1 gray sama nilainya dengan 100 rad;

3). Dosis Ekuivalen (H)

Sumber radiasi yang berbeda menghasilkan efek yang berbeda pada sistem tubuh. Dosis ekuivalen merupakan perkalian dosis serap dan faktor bobot radiasi. Faktor bobot radiasi adalah besaran yang merupakan kuantisasi radiasi untuk menimbulkan kerusakan pada jaringan/organ. Satuan dosis ekuivalen adalah Sievert (Sv);

4). Dosis Ekuivalen Efektif (E)

Dosis efektif adalah besaran dosis yang memperhitungkan sensitifitas organ/jaringan atau dosis ekuivalen yang sama menyebabkan efek biologis yang berbeda. Tingkat kepekaan organ/jaringan tubuh terhadap efek stokastik akibat radiasi disebut faktor bobot organ/jaringan tubuh (W_t). Dosis efektif merupakan hasil perkalian dosis ekuivalen dengan faktor bobot jaringan/organ. Satuan lama dosis efektif adalah rem, dan satuan SI-nya adalah Sievert (Sv), dimana 1 sievert bernilai sama dengan 100 rem;

5). Dosis Kolektif

Dosis kolektif adalah dosis ekuivalen atau dosis efektif yang digunakan apabila terjadi penyinaran pada sejumlah besar populasi penduduk. Penyinaran ini biasanya muncul akibat kecelakaan nuklir atau kecelakaan radiasi. Simbol besaran untuk dosis kolektif adalah S_T dengan satuan sievert-man (Sv-man).

United State Nuclear Regulatory Commission (NRC) adalah salah satu sumber informasi resmi yang dijadikan standar di beberapa Negara untuk penetapan garis pedoman proteksi radiasi. NRC menyatakan dosis individu terpapar radiasi maksimal adalah 0.05 Sv atau 5 rem/tahun (Noviana, 2011).

2.1.5 Alat Ukur Radiasi

Alat-alat yang sering digunakan untuk mengukur dosis radiasi adalah sebagai berikut (Noviana, 2011) :

1). Surveymeter

Surveymeter adalah alat ukur radiasi yang dapat menampilkan hasil pengukuran secara langsung pada saat dikenai radiasi. Alat tersebut berfungsi untuk mengukur laju paparan radiasi secara langsung di tempat kerja.

2). Personel monitor

a). *Pocket Dosimeter* (Dosimeter saku)

Pocket dosimeter saku merupakan detektor isian gas yang bekerja pada daerah ionisasi dan menghasilkan tanggapan secara langsung. Merupakan pengukur dosis yang mempunyai respon/reaksi terhadap radiasi yang sebanding dengan jumlah ion yang dihasilkan selama perjalanannya melalui elemen pendeteksian;

b). *Film Badge*

Film badge adalah detector yang berbentuk film fotografi yang berbentuk emulsi butiran perak helida (AgBr). Berfungsi untuk mencatat dosis radiasi yang diterima oleh petugas yang terkena berbagai radiasi;

c). *Termo Luminiscence Dosimeter*

Termo Luminiscence Dosimeter menggunakan bahan kristal an organik seperti LIF yang bila dikenai radiasi maka mempunyai proses sintilasi.

2.1.6 Siklus Sel dan Radiosensitivitas

Siklus sel merupakan proses vital dalam kehidupan setiap organisme. Secara normal, siklus sel menghasilkan pembelahan sel. Pembelahan sel terdiri dari 2 proses utama, yaitu replikasi DNA dan pembelahan kromosom yang telah digandakan menjadi 2 sel anak (Vermeulen et al., 2003).

Secara umum, pembelahan sel terbagi menjadi 2 tahap, yaitu mitosis (*M phase* yaitu pembelahan 1 sel menjadi 2 sel) dan interfase (proses di antara 2 mitosis). Interfase terdiri dari fase gap 1 (G1), sintesis DNA (S), gap 2 (G2). Setiap tahap dalam siklus sel dikontrol secara ketat oleh regulator siklus sel, yaitu:

a) *Cyclin*

Jenis *cyclin* utama dalam siklus sel adalah *cyclin* D, E, A, dan B. *Cyclin* diekspresikan secara periodik sehingga konsentrasi *cyclin* berubah pada setiap fase siklus sel. Berbeda dengan *cyclin* yang lain, *cyclin* D

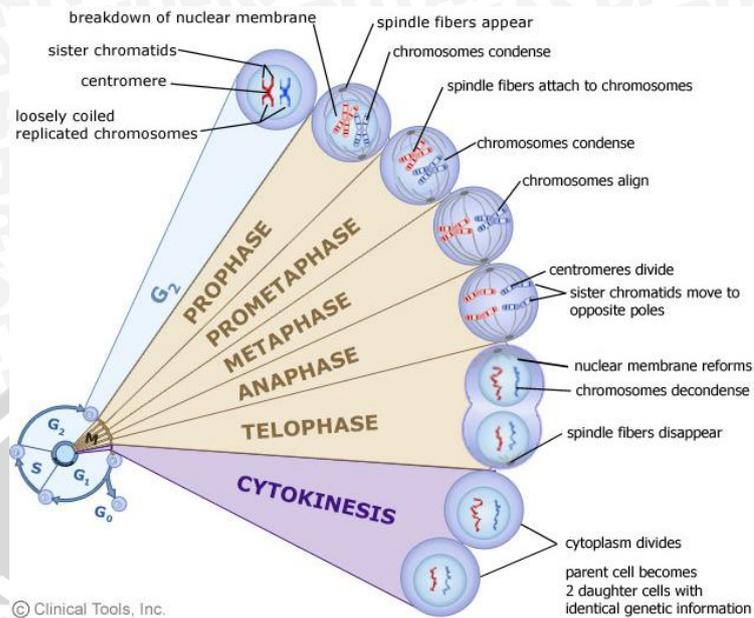
tidak diekspresikan secara periodik akan tetapi selalu disintesis selama ada stimulasi faktor-faktor pertumbuhan / *growth factor*.

b) *Cyclin-dependent kinase* (Cdk)

Cdk utama dalam siklus sel adalah Cdk 4, 6, 2, dan 1. Cdk merupakan treonin atau serin protein kinase yang harus berikatan dengan *cyclin* untuk aktivasinya. Konsentrasi Cdk relatif konstan selama siklus sel berlangsung. Cdk dalam keadaan bebas (tak berikatan) adalah inaktif karena *catalytic site*, tempat ATP dan substrat berikatan diblok oleh ujung C-terminal dari CKIs. *Cyclin* akan menghilangkan pengeblokan tersebut. Ketika diaktifkan, Cdk akan memacu proses *downstream* dengan cara memfosforilasi protein spesifik.

c) *Cyclin-dependent kinase inhibitor* (CKI)

Merupakan protein yang dapat menghambat aktivitas Cdk dengan cara mengikat Cdk atau kompleks *cyclin* Cdk. *Cyclin-dependent kinase inhibitor* terdiri dari dua kelompok protein yaitu INK4 (p15, p16, p18, dan p19) dan CIP/KIP (p21, p27, p57). Keluarga INK4 membentuk kompleks yang stabil dengan Cdk sehingga mencegah Cdk mengikat *cyclin* D. INK4 bertugas mencegah progresi fase G1. Keluarga CIP/KIP meregulasi fase G1 dan S dengan menghambat kompleks G1 *cyclin* Cdk dan *cyclin* B-Cdk1. Protein p21 juga menghambat sintesis DNA dengan menonaktifkan *proliferating cell nuclear antigen* (PCNA). Ekspresi p21 diregulasi oleh p53 karena p53 merupakan faktor transkripsi untuk ekspresi p21 (Vermeulen et al., 2003).



Gambar 2.2 Siklus Sel (LU, 2012)

2.1.6.1 Mitosis

Begitu kromosom telah bereplikasi membentuk 2 kromatid, di banyak sel, mitosis akan terjadi secara otomatis dalam waktu 1-2 jam. Berikut ini adalah tahapan yang terjadi selama proses mitosis berlangsung (Guyton dan Hall, 2008):

1. Profase

Merupakan tahap pertama dari mitosis. Sewaktu gelendong sedang dibentuk, kromosom dalam nukleus (yang dalam fase interfase terdiri atas kumparan longgar) dipadatkan menjadi bentuk kromosom yang lebih mantap.

2. Prometafase

Selama fase ini, duri-duri mikrotubulus yang sedang tumbuh dari aster memecahkan pembungkus nukleus. Pada waktu yang sama, beberapa mikrotubulus dari aster melekat pada kromatid di sentromer, tempat



kromatid yang masih berpasangan masih berikatan satu sama lain; tubulus kemudian menarik satu kromatid dari setiap pasang menuju satu kutub sel dan pasangannya menuju kutub berlawanan.

3. Metafase

Selama metafase, kedua aster dari apparatus mitosis akan didorong lebih jauh lagi. Keadaan ini diyakini terjadi karena duri-duri tersebut saling berinterdigitasi satu sama lain untuk membentuk gelendong mitosis, sebenarnya didorong menjauhi satu sama lain. Ada alasan untuk mempercayai bahwa sejumlah kecil molekul protein kontraktil yang disebut dengan “molekul penggerak”, yang mungkin terdiri atas protein otot aktin, meluas di antara duri-duri yang berurutan dan dengan menggunakan kerja bertahap seperti di otot, secara aktif akan menggeser duri masing-masing ke arah yang berlawanan. Secara bersamaan, kromatid ditarik dengan kuat oleh mikrotubulus ke bagian pusat sel, dan lempeng ekuatorial tersusun membentuk dari gelendong mitosis.

4. Anafase

Pada fase ini, kedua kromatid dari setiap kromosom ditarik terpisah pada sentromer. Semua 46 pasang kromatid dipisahkan, membentuk dua set 46 kromosom anak yang terpisah. Satu dari set ini ditarik menuju satu aster mitotik dan set lain menuju aster yang lain sewaktu kedua kutub sel yang membelah didorong menjauh.

5. Telofase

Pada telofase, kedua set kromosom anak secara menyeluruh ditarik menjauh. Kemudian apparatus mitosis menghilang, dan sebuah

membrane nukleus yang baru terbentuk di sekitar setiap set kromosom. Membran ini dibentuk dari bagian retikulum endoplasma yang sudah terdapat di dalam sitoplasma. Segera setelah itu, sel akan terjepit, pada bagian pertengahan di antara kedua nukleus. Proses ini disebabkan oleh terbentuknya cincin kontraktile mikofilamen yang terdiri atas aktin dan mungkin myosin (dua protein kontraktile otot) pada persambungan sel yang baru terbentuk, yang menjepit nukleus dan memisahkannya satu sama lain.

2.1.6.2 Interfase

Jalur Rb dimana siklus sel dimulai dari masuknya sel dari fase G₀ (*quiescent*) ke fase G₁ karena adanya stimulus oleh *growth factor* yang pada awal fase G₁, Cdk 4 dan/atau 6 diaktifkan oleh *cyclin D* (cycD). Kompleks Cdk4/6 dengan cycD akan menginisiasi fosforilasi dari keluarga protein retinoblastoma (pRb) selama awal G₁. Efek dari fosforilasi ini, fungsi histon deasetilasi (HDAC) yang seharusnya menjaga kekompakan struktur kromatin menjadi terganggu. Akibatnya struktur DNA menjadi longgar dan faktor transkripsi yang semula diikat pRb menjadi lepas dan transkripsi dari *E2F responsive genes* yang dibutuhkan dalam progresi siklus sel ke fase S menjadi aktif. Gen tersebut antara lain cycE, cycA, Cdc25, DNA polimerase, timidilat kinase, timidilat sintetase, DHFR, dll (Satyanarayana dan Kaldis, 2009)(Vermeulen *et al.*, 2003).

Pada transisi fase G₁ ke fase S, Cdk2 aktif dengan mengikat cycE. Kompleks tersebut melanjutkan proses fosforilasi pRb (status hiperfosforilasi) supaya proses transkripsi yang dipacu E2F tetap aktif dan *Restriction Point* (R) yang ada di batas fase G₁/S dapat terlampaui. Pada saat inilah cycA ditranskripsi

(Satyanarayana and Kaldis, 2009). Selama G1/S, kompleks Cdk2-cycE juga memfosforilasi inhibitor p27 sehingga p27 terdegradasi (Vermeulen et al., 2003). Ketika siklus sel akan memasuki fase S, cycE akan didegradasi dan Cdk2 yang dibebaskan akan mengikat cycA (Cooper dan Hausman, 2004).

Kompleks Cdk2-cycA dibutuhkan sel untuk mereplikasi DNA selama fase S. Kompleks Cdk2-cycA akan memfosforilasi protein yang dibutuhkan dalam replikasi DNA supaya aktif, contohnya adalah protein CDC6 (*Cell Division Cycle* 6). Kompleks tersebut juga menjaga supaya tidak terjadi keberagaman replikasi DNA. Pada akhir fase S, cycA akan melepas Cdk2 dan mengikat Cdk1 (Cdc2) yang mengatur transisi sel dari S ke G2 (Dhulipala *et.al*, 2006). Kompleks cycA-Cdk1 akan memfasilitasi kondensasi kromatin yang dibutuhkan untuk penggandaan sel (Lapenna dan Giordano, 2009). Pada fase G2, sel juga memiliki kesempatan melakukan mekanisme perbaikan apabila terjadi kesalahan sintesis DNA (Baumforth and Crocker, 2003).

Checkpoint pada siklus sel adalah untuk menjamin bahwa DNA berduplikasi dengan akurat dan separasi dari kromosom terjadi dengan benar, maka siklus sel melakukan mekanisme *checkpoint*. *Checkpoint* bertugas mendeteksi kerusakan DNA. Apabila terdapat kerusakan DNA, *checkpoint* akan memacu *cell cycle arrest* sementara untuk perbaikan DNA atau *permanent cell cycle arrest* sehingga sel memasuki fase *senescent*. Bila mekanisme *cell cycle arrest* tidak cukup menjamin DNA yang rusak diduplikasi, maka sel akan dieliminasi dengan cara apoptosis (Siu et al., 1999).

Faktor *checkpoint* pertama pada sel mamalia dikenal dengan *restriction point* (R) dan muncul menjelang akhir G1 (Cooper and Hausman, 2004). Pada *checkpoint* ini, DNA sel induk diperiksa apakah terdapat kerusakan atau tidak.

Bila terdapat DNA yang rusak, siklus sel dihentikan hingga mekanisme perbaikan DNA rusak telah selesai. Setelah melampaui R, sel menjadi *committed* (berkomitmen untuk menyelesaikan keseluruhan satu siklus (*no return point*) dan selanjutnya sel harus mampu melakukan replikasi DNA. Bila tidak melampaui R, sel dapat kembali ke fase G₀. Hilangnya kontrol dari R akan menghasilkan *survival* DNA yang rusak (Siu et al., 1999).

2.1.6.3 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 daripada 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 2,5x 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 teredistribusi ke fase yang lebih sensitif. Sehingga dalam teori, fraksinasi memperkecil toksisitas pada jaringan normal dan meningkatkan jumlah total sel tumor yang dapat dibunuh dengan memungkinkan "reoksigenasi" dan "redistribusi" (Sabiston, 1987).

2.1.7 Efek Biologis Radiasi

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 bagian 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).

Efek biologis radiasi terhadap organ tubuh dibedakan menjadi efek stokastik dan efek deterministik. Efek stokastik adalah peluang efek yang timbul setelah rentang waktu tertentu tanpa NBD (Nilai Batas Dosis). Sedangkan efek deterministik adalah efek yang langsung terjadi pada paparan yang melebihi NBD, dimana tingkat keparahannya tergantung pada dosis radiasinya. Nilai Batas Dosis atau NBD adalah dosis terbesar yang dapat diterima dalam jangka waktu tertentu tanpa menimbulkan efek genetik dan somatik akibat pemanfaatan tenaga nuklir (Noviana, 2011).

Berdasarkan onset munculnya efek, efek biologis akibat radiasi terhadap organ dibedakan menjadi efek akut dan efek kronis. Dan terdapat juga beberapa jenis efek lain dengan penjelasan sebagai berikut (Mitchell, 2006) (Noviana, 2011) :

- Efek Akut

Radiasi ionisasi menghasilkan berbagai lesi dalam DNA sel yang meliputi ikatan silang protein-DNA dan pemutusan benang DNA. Kerusakan DNA menstimulasi ekspresi beberapa gen yang terlibat dalam perbaikan DNA. Gen supresor tumor p53 diaktifkan sesudah terjadi kerusakan DNA dan meningkatkan aktivasi beberapa gen efektor berikutnya. Hal ini selanjutnya menginduksi penghentian siklus sel dan perbaikan DNA, atau pada sebagian kasus, apoptosis. Bentuk patologis yang terjadi akibat efek akut radiasi meliputi perubahan kulit termasuk eritema, deskuamasi kering maupun lembab hingga

pengelupasan kulit. Pemaparan lokal terhadap organ radiosensitif lainnya seperti kelenjar tiroid, organ limfod, usus, dan ginjal menyebabkan hilangnya sel parenkim yang kemudian mengarah pada kegagalan/disfungsi organ.

- Efek Kronis

Efek kronis disebabkan oleh kombinasi atrofi sel-sel parenkim, iskemia akibat kerusakan vaskuler, dan fibrosis yang mengakibatkan pembentukan parut. Efek biologis kronis terjadi akibat pemaparan berulang atau pemaparan jangka panjang oleh radiasi dosis rendah dari implan radioaktif atau sumber eksternal. Efeknya adalah cedera berat pada organ yang terpapar radiasi selama berbulan-bulan atau bahkan tahunan. Kelainan yang terjadi antara lain penurunan fungsi ginjal, penimbunan bahan radiasi di dalam otot yang menimbulkan gejala nyeri otot dan atrofi otot, kelumpuhan akibat penumpukan bahan radiasi di korda spinalis, peradangan jantung dan perikardium, dan sebagainya.

- Karsinogenesis

Pajanan radiasi ionisasi menghasilkan peningkatan insidensi kanker kulit, tiroid, dan paru, di samping leukemia dan sarkoma osteogenik. Efek karsinogenik yang lambat pada radiasi ionisasi mungkin disebabkan oleh ketidakstabilan genetik yang terinduksi dimana pada ketidakstabilan ini, mutasi bertahan dan terakumulasi.

- Mutasi yang diwariskan

2.2 Colon

2.2.1 Morfologi Colon

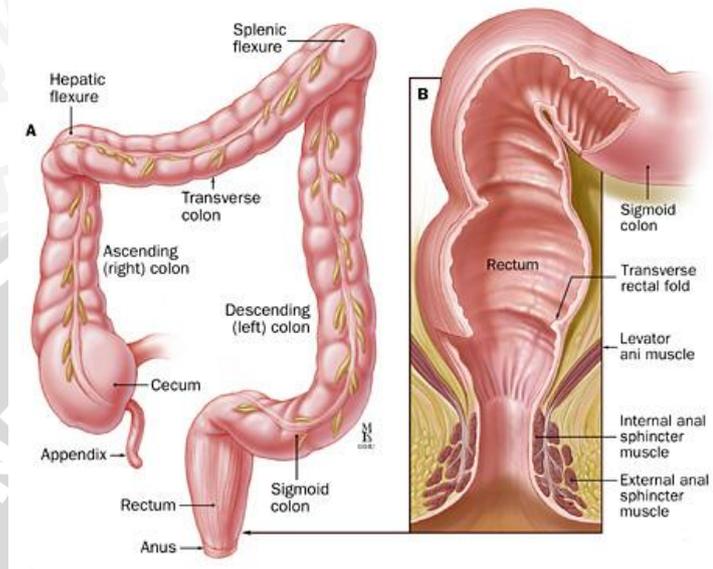
2.2.1.1 Anatomi

Usus besar atau kolon berbentuk muskular berongga dengan panjang sekitar 1,5 meter yang terbentang dari sekum hingga kanalis ani. Diameter usus besar sudah pasti lebih besar daripada usus kecil, yaitu sekitar 6,5 sentimeter, tetapi makin dekat anus, diameternya semakin kecil (Price dan Wilson, 2002).

Usus besar dibagi menjadi sekum (*caecum*), kolon (*colon*), dan rektum (*rectum*) seperti yang terlihat pada Gambar 2.1. Pada sekum terdapat katup ileosekal dan appendiks yang melekat pada ujung sekum. Sekum menempati sekitar 2-3 inci pertama dari usus besar. Katup ileosekal mengendalikan aliran kimus dari ileum ke dalam sekum dan mencegah terjadinya aliran bahan fekal dari usus besar ke dalam usus halus (Price dan Wilson, 2002).

Kolon dibagi lagi menjadi *kolon ascenden*, *kolon transversum*, *desenden*, dan *sigmoid*. Tempat kolon membentuk kelokan tajam pada abdomen kanan-kiri atas berturut-turut disebut dengan *fleksura hepatica* dan *fleksula lienalis*. Kolon sigmoid mulai setinggi krista iliaka dan membentuk lekukan berbentuk-S. Lekukan bagian bawah membelok ke kiri sewaktu kolon sigmoid bersatu dengan rektum, dan hal ini merupakan alasan anatomis mengapa memposisikan penderita ke sisi kiri saat pemberian enema. Pada posisi ini, gaya gravitasi membantu mengalirkan air dari rektum ke fleksura sigmoid. Bagian utama usus besar yang terakhir disebut dengan rektum dan membentang dari kolon sigmoid hingga anus (muara ke bagian luar tubuh). Satu inci terakhir dari rektum disebut sebagai kanalis ani dan dilindungi oleh otot sfingter ani eksternus dan internus.

Panjang rektum dan kanalis ani adalah sekitar 15 sentimeter (Price dan Wilson, 2002).



Gambar 2.3 Anatomi Kolon (JHCCC, 2012)

2.2.1.2 Histologi

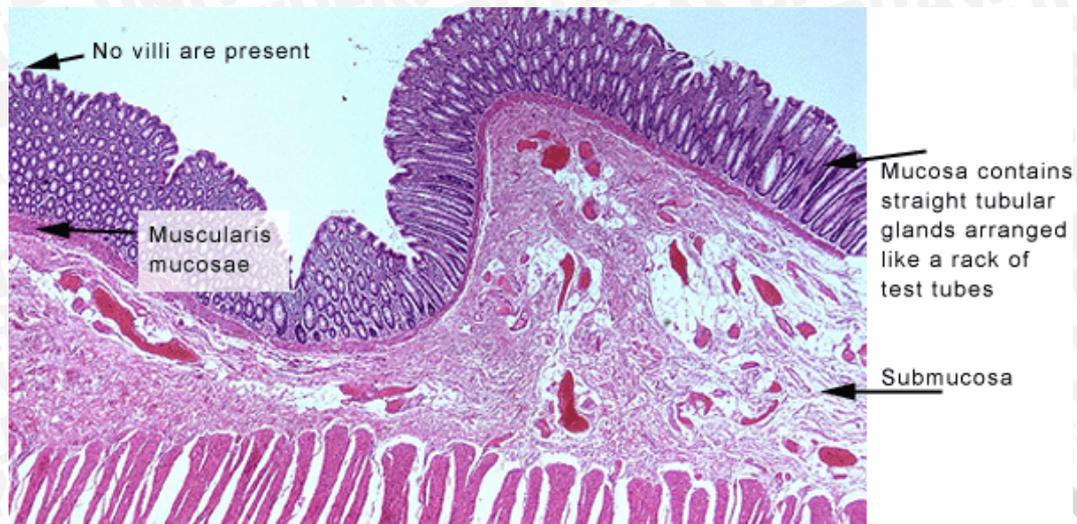
Usus besar terdiri atas membran mukosa tanpa adanya lipatan kecuali pada bagian distalnya (rektum) (Junquiera dan Carneiro, 2003). Hampir seperti usus halus, secara histologis, kolon memiliki 3 lapisan yaitu lapisan mukosa, lapisan submukosa, dan lapisan otot polos. Lapisan mukosa terdiri atas jaringan epitel selapis silindris, kelenjar intestinal, lamina propria, dan muskularis mukosa (Eroschenko, 2000).

Lapisan submukosa mengandung sel dan jaringan ikat serta berbagai pembuluh darah dan saraf. Lapisan mukosa usus besar jauh lebih tebal daripada mukosa usus halus dan tidak mengandung vili atau rugae. Akibatnya, permukaan mukosa kolon tampak licin namun bila kolon tidak diregangkan, mukosa serta submukosanya terlihat berlipat-lipat tapi hanya bersifat sementara. Di dalam

lamina propria dan submukosa dinding kolon dapat dijumpai limfonoduli dalam berbagai ukuran (Eroschenko, 2000).

Setelah submukosa, terdapat lapisan muskulari eksterna yang mengalami modifikasi. Lapisan sirkular dalam utuh, sedangkan lapisan longitudinal luar otot polos terbagi dalam 3 untaian besar memanjang yang disebut dengan taenia coli (Eroschenko, 2000). Taenia bersatu pada sigmoid distal, sehingga rektum mempunyai satu lapisan otot longitudinal yang lengkap. Panjang taenia lebih pendek daripada usus, sehingga usus tertarik dan berkerut membentuk kantong kecil yang disebut sebagai haustra. Apendisitis epiploika adalah kantong-kantong kecil peritoneum yang berisi lemak dan melekat di sepanjang taenia (Price dan Wilson, 2002). Di bagian lain dinding kolon, terdapat selapis tipis lapisan otot longitudinal luar di antara taenia coli yang mana seringnya lapisan ini tidak utuh. Sel-sel ganglion parasimpatis plexus saraf mienterikus (Auerbach) terdapat di antara kedua lapisan otot muskularis eksterna (Eroschenko, 2000).

Lapisan paling luar adaah serosa (peritoneum visceralis dan mesenterium) yang menutupi daerah kolon transversum dan kolon sigmoid. Kripte Lieberkuhn (kelenjar intestinal) terletak lebih dalam dan mempunyai lebih banyak sel goblet dan sel absorptif dibandingkan dengan usus halus (Price dan Wilson, 2002). Sel absorptifnya berbentuk silindris dengan mikrovili pendek dan tak teratur. Namun memiliki jumlah sel enteroendokrin yang lebih sedikit daripada usus halus (Junquiera dan Carneiro, 2003).



Gambar 2.4 Histologi Kolon (SGUL, 2012)

2.2.1.3 Vaskularisasi dan Inervasi Kolon

Usus besar secara klinis dibagi menjadi belahan kiri dan kanan berdasarkan suplai darah yang diterima. *Arteri mesenterika superior* memvaskularisasi belahan kanan (sekum, kolon ascendens, dan dua pertiga proksimal kolon transversum), dan *arteri mesenterika inferior* memvaskularisasi belahan kiri (sepertiga distal kolon transversum, kolon descendens, kolon sigmoid, dan bagian proksimal rektum). Suplai darah tambahan ke rektum berasal dari arteri hemoroidalis media dan inferior yang dicabangkan dari arteri iliaka interna dan aorta abdominalis (Price dan Wilson, 2002).

Aliran balik vena dari kolon dan rektum superior adalah melalui vena mesenterika superior, vena mesenterika inferior, dan vena hemoroidalis superior (bagian sistem portal yang mengalirkan darah ke hati). Vena hemoroidalis media dan inferior mengalirkan darah ke vena iliaka sehingga merupakan bagian sirkulasi sistemik. Terdapat anastomosis antara vena hemoroidalis superior, media, dan inferior, sehingga tekanan portal yang meningkat dapat

menyebabkan terjadinya aliran balik ke dalam vena dan mengakibatkan hemoroid (Price dan Wilson, 2002).

Persarafan usus besar dilakukan oleh sistem saraf otonom dengan perkecualian sfingter eksterna yang berada dalam pengendalian volunter. Serabut parasimpatis berjalan melalui nervus vagus ke bagian tengah kolon transversum, dan saraf pelvikus yang berasal dari daerah sakral menyuplai bagian distal. Serabut simpatis meninggalkan medulla spinalis melalui saraf splangnikus. Serabut saraf ini bersinaps dalam ganglia seliaka dan aortikorenalis, kemudian serabut paska-ganglionik menuju kolon. Rangsangan simpatis menghambat sekresi dan kontraksi, serta merangsang sfingter rektum. Rangsangan parasimpatis memberi efek berlawanan (Price dan Wilson, 2002).

2.2.2 Fungsi Kolon

Usus besar memiliki berbagai fungsi yang semuanya berkaitan dengan proses akhir isi usus. Fungsi usus besar yang paling penting adalah absorpsi air dan elektrolit, yang sudah hampir selesai dalam kolon dekstra (Price dan Wilson, 2002). Fungsi penyerapan air dan elektrolit ini berhubungan dengan sel absorptif silindris (Eroschenko, 2000). Kolon sigmoid berfungsi sebagai reservoir yang menampung massa feses yang sudah terdehidrasi hingga berlangsungnya defekasi (Price dan Wilson, 2002).

Kolon mengabsorpsi sekitar 800 mililiter air setiap hari, lebih rendah dibandingkan dengan usus halus yang mengabsorpsi sekitar 8.000 mililiter. Namun demikian, kapasitas absorpsi usus besar adalah sekitar 1.500-2.000 mililiter per hari. Bila jumlah ini dilampui (misalnya akibat hantaran cairan berlebihan dari ileum) akan mengakibatkan diare. Berat akhir feses yang

dikeluarkan per hari sekitar 200 gram, dan 80-90% diantaranya adalah air. Sisanya terdiri dari residu makanan yang tidak terabsorpsi, bakteri, sel epitel yang terlepas, dan mineral yang tidak terabsorpsi (Price dan Wilson, 2002).

Sejumlah kecil pencernaan dalam usus besar terutama disebabkan oleh bakteri dan bukan oleh kerja enzim. Usus besar menyekresikan mukus alkali yang tidak mengandung enzim (Price dan Wilson, 2002). Mukus ini diproduksi oleh sel goblet yang banyak terdapat pada mukosa kolon. Mukus ini bekerja untuk melumasi dan melindungi mukosa agar feses mudah lewat dan mulai memadat saat itu (Eroschenko, 2000).

Bakteri usus besar menyintesis vitamin K dan beberapa vitamin B. Pembusukan oleh bakteri dari sisa protein menjadi asam amino dan zat yang lebih sederhana menjadi peptida, indol skatol, fenol, dan asam lemak. Bila asam lemak dan asam klorida dinetralisasi oleh bikarbonat, akan dihasilkan karbondioksida. Pembentukan berbagai gas seperti NH_3 , CO_2 , H_2S , dan CH_4 membantu pembentukan gas (flatus) dalam kolon. Beberapa substansi ini dikeluarkan dalam feses, sedangkan zat lain diabsorpsi dan diangkut ke hati untuk diubah menjadi senyawa yang kurang toksik dan diekskresikan melalui urine (Price dan Wilson, 2002).

Fermentasi bakteri pada sisa karbohidrat juga melepaskan CO_2 , H_2 , dan CH_4 yang juga berperan dalam pembentukan flatus dalam kolon. Dalam sehari secara normal dihasilkan sekitar 1.000 mililiter flatus. Kelebihan gas dapat terjadi pada *aerofagia* (menelan udara secara berlebihan), dan pada peningkatan gas dalam lumen usus (biasanya berkaitan dengan jenis makanan yang dimakan). Makanan yang mudah membentuk gas seperti kacang-kacangan mengandung banyak karbohidrat yang tidak dapat dicerna (Price dan Wilson, 2002).

2.3 Apoptosis

2.3.1 Kematian Sel

Cedera sel terjadi apabila suatu sel tidak lagi dapat beradaptasi terhadap suatu rangsangan. Hal ini dapat terjadi bila rangsangan tersebut terlalu lama atau terlalu berat. Sel dapat pulih dari cedera atau mati, bergantung pada sel tersebut, berat serta jenis cedera yang dialaminya. Hipoksia, infeksi mikroorganisme, suhu yang berlebihan, trauma fisik, radiasi, dan terpajan oleh radikal bebas, semuanya dapat menyebabkan cedera sel. Apabila suatu sel mengalami cedera, maka sel tersebut dapat mengalami perubahan dalam ukuran, bentuk, sintesis protein, susunan genetik, dan sifat transportasinya (Corwin, 2008).

Ketidakmampuan sel untuk bertahan terhadap cedera yang dialaminya bisa berujung pada kematian sel. Terdapat 2 kategori kematian sel. Kategori pertama adalah kematian sel nekrosis, terjadi apabila suatu rangsangan yang menyebabkan cedera pada sel terlalu kuat atau berkepanjangan. Nekrosis sel dicirikan dengan adanya pembengkakan dan ruptur organel internal yang kebanyakan mengenai mitokondria, akibat hilangnya integritas membran, dan jelasnya stimulasi respon peradangan (Corwin, 2008)(Guyton dan Hall, 2008). Kategori kedua kematian sel adalah apoptosis, yaitu kematian sel yang diprogram. Apoptosis adalah suatu proses yang ditandai dengan terjadinya urutan teratur tahap molekuler yang menyebabkan disintegrasi sel. Apoptosis tidak ditandai dengan adanya pembengkakan atau peradangan, namun sel yang akan mati akan menyusut dengan sendirinya dan dimakan oleh sel di sebelahnya (Corwin, 2008).

Perbedaan antara apoptosis dan nekrosis dengan tegas terlihat pada penelitian dengan mikroskop elektron dan secara praktis, dua proses dapat dikenali dengan memakai mikroskop cahaya. Pematatan kromatin inti terjadi pada stadium awal nekrosis, tetapi kromatin tidak secara radikal terdistribusi kembali. Sebagaimana pada apoptosis, sudut gumpalan kromatin cenderung irregular dan terlihat dengan jelas. Sebagai tambahan, inti sel nekrotik tidak pernah terpisah menjadi berlainan membran disertai fragmen-fragmen (Sanif, 2001).

Nekrosis berlanjut sampai kromatin menghilang. Sitoplasma sel nekrotik mengalami pembengkakan yang mencolok, plasma dan membran organel secara progresif mengalami disintegrasi. Walaupun konfigurasi sel secara keseluruhan ini cenderung diawetkan sampai dipindahkan oleh fagosit mononuklear, keterlibatan kelompok sel berdekatan dan adanya suatu eksudat inflamasi biasanya didapatkan tambahan konfirmasi bukti-bukti kategorisasi kematian sel yang ada disekitarnya sebagai nekrosis. Dalam tumor, seperti fokus-fokus dari nekrosis cenderung berlokasi di pusat nodul, sedangkan sel-sel individual yang berlangsung apoptosis diamati pada jaringan tumor *viable* (Corwin, 2008).

Tabel 2.1 Perbedaan Apoptosis dan Nekrosis (Goepel, 1996)

Gambaran	Apoptosis	Nekrosis
Penyebab	Fisiologi dan Patologi	Patologi
Keterlibatan	Satu sel	Sekelompok sel
Proses Biokimia	Energi oleh DNA	Homeostasis
Keutuhan Membran Sel	Diperbaiki	Lisis

Morfologi	Sel mengerut dan pecah	Hilang
Proses Peradangan	Tidak ada	Sering
Proses Kematian Sel	Diserap atau difagosit oleh tetangganya	Diserap oleh PMN (neutrofil) dan makrofag

Pada penelitian histologi, pada jaringan yang dicat dengan hematoksilin-eosin, apoptosis melibatkan sel tunggal dan kelompok sel kecil. Sel-sel apoptosis tampak sebagai massa bulat atau oval dari sitoplasma eosinofilik yang terlibat dengan fragmen kromatin inti yang padat. Karena penyusutan dan pembentukan sel dari badan apoptosis berlangsung cepat dan fragmennya cepat difagositosis, dirusak atau dilepas ke dalam lumen, apoptosis pada jaringan dapat terjadi sebelum kelihatan jelas pada pemeriksaan histologis. Sebagai tambahan, proses apoptosis berlawanan dengan nekrosis karena apoptosis tidak menimbulkan inflamasi sehingga lebih sulit untuk dideteksi secara histologis (Cotran, *et.al*, 1999).

2.3.2 Apoptosis

Seperti yang penulis bahas pada subsubbab sebelumnya, secara sederhana, 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 “menciut” 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 neurodegeneratif seperti Alzheimer, kerusakan iskemia, gangguan autoimun, dan berbagai jenis kanker (Elmore, 2007)(Guyton dan Hall, 2008).

Apoptosis berperan dalam menjaga jumlah sel relatif konstan dan merupakan suatu mekanisme yang dapat mengeliminasi sel yang tidak diinginkan, sel yang menua, sel yang berbahaya, atau sel pembawa transkripsi DNA yang salah. Timidin fosforilase merupakan suatu faktor pertumbuhan sel endotel yang dihasilkan trombosit dan telah terbukti melindungi sel dari apoptosis dengan merangsang metabolisme nukleosida dan angiogenesis. Penggunaan obat yang secara khusus menargetkan timidin fosforilase telah direkomendasikan untuk memperbaiki kemoterapi konvensional dengan meningkatkan apoptosis sel-sel bermutasi (Corwin, 2008).

2.3.3 Penyebab 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).

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).

Virus yang menginfeksi sel akan seringkali menyebabkan apoptosis, yang pada akhirnya menyebabkan kematian virus dan sel pejamu (*host*). Hal ini merupakan satu cara yang dikembangkan oleh organisme hidup untuk melawan infeksi virus. Virus tertentu, misalnya virus Eipstein-Barr yang bertanggung jawab terhadap mononukleosis, pada gilirannya menghasilkan protein khusus yang menginaktifkan respons apoptosis. Apoptosis yang dirangsang-antigen dari sel imun (sel T dan sel B) sangat penting dalam menimbulkan dan mempertahankan toleransi-diri imun (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 *heta-shock protein* dan proto-onkogen (contoh: gen p-53). Tetapi stimulasi gen ini tidak berhubungan langsung dengan proses mulainya apoptosis.

Fragmentasi inti DNA yang cepat dan teratur sudah sejak lama dianggap penanda utama dari apoptosis. Perubahan biokimia yang utama adalah terjadinya *double strand break* dari DNA. Terbentuknya fragmen gen yang terdiri dari 180-200 pasang basa. Fragmen ini dengan pemeriksaan *agoroze gel electrophoresis* dapat diketahui. Sitogenetik proteinase seperti *interleukin 1 B converting enzyme* (ICE) dan *granzyme-B* terlihat dalam memproduksi perubahan yang bermakna dari sel pada apoptosis, sedangkan transglutaminase

jaringan yang teraktivasi pada akhir apoptosis menghasilkan hubungan silang yang erat dari protein suplasmalemal, yang mencegah pelepasan enzim intraseluler yang berpotensi merusak *apoptotic bodies* sebelum difagosit. Fagositosis yang cepat dari *apoptotic bodies* oleh sel yang berdekatan ini nampaknya tergantung pada perubahan kimiawi yang spesifik dalam *apoptotic bodies* (Carson dan Riberto, 1993)(Cotran, *e.al*, 1999)(D'amico dan MacKenna, 1994).

Pengaturan genetik dari apoptosis sampai saat ini belum dapat dijelaskan secara lengkap. Gen yang sudah diketahui berhubungan dengan pengaturan apoptosis adalah p53 dan bcl-2. Pada nekrosis, degradasi DNA terdiri dari 300-500 kilo pasangan basa. Degradasi ini diketahui disebabkan oleh enzim endonuklease, yang aktif bila kadar ion Ca^{2+} dan Mg^{2+} meningkat, dan dihambat bila kadar Zn^{2+} meningkat. Ringkasnya perubahan kimia pada apoptosis dimulai dengan aktifnya *Ca²⁺-dependent enzymes* yaitu endonuclease, protease, dan transglutaminase (Carson dan Riberto, 1993)(Cotran, *e.al*, 1999)(D'amico dan McKenna, 1994).

Berikut ini adalah contoh serangkaian peristiwa apoptosis baik fisiologis, adaptif, maupun patologis (Cotran, 1999) :

- a. Kerusakan sel yang terprogram selama embriogenesis termasuk implantasi, organogenesis, involusi perkembangan, dan metamorfosis yang tidak selalu didefinisikan secara fungsional sebagai kematian sel yang terprogram, oleh para ahli embriologi terminologi ini sering digunakan;
- b. Proses involusi yang tergantung hormon pada orang dewasa seperti penurunan sel endometrium selama siklus menstruasi, atresia folikuler

ovarium pada menopause, regresi payudara setelah menyapih, dan atrofi prostat setelah katrasi;

- c. Delesi sel pada populasi sel-sel yang berproliferasi seperti epitel kriptus usus (intestinum);
- d. Kematian sel pada tumor paling sering selama regresi tapi juga pada tumor dengan pertumbuhan sel yang aktif;
- e. Kematian netropil selama respon respon inflamasi akut;
- f. Kematian sel-sel imun baik limfosit B & T, setelah deflesi sitokin, seiring dengan delesi sel-sel T autoreaktif pada timus yang sedang berkembang;
- g. Kematian sel yang diinduksi oleh sel-sel T Sitotoksik, seperti pada penolakan imun seluler;
- h. Atrofi patologis pada organ parenkim setelah obstruksi duktus, seperti yang terjadi di pankreas, kelenjer parotis & ginjal;
- i. Lesi sel pada penyakit virus tertentu, misalnya pada hepatitis virus, dimana sel-sel yang mengalami apoptosis dihepar yang dikenal sebagai badan *Councilman*;
- j. Kematian sel akibat berbagai stimulus lesi yang mampu menyebabkan nekrosis, kecuali bila diberikan dosis rendah, contohnya panas, radiasi, obat-obat anti kanker sitotoksik & hipoksia dapat menyebabkan apoptosis jika kerusakan ringan, tapi dosis besar dengan stimulus yang sama menyebabkan kematian sel nekrotik.

2.3.4 Mekanisme 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).

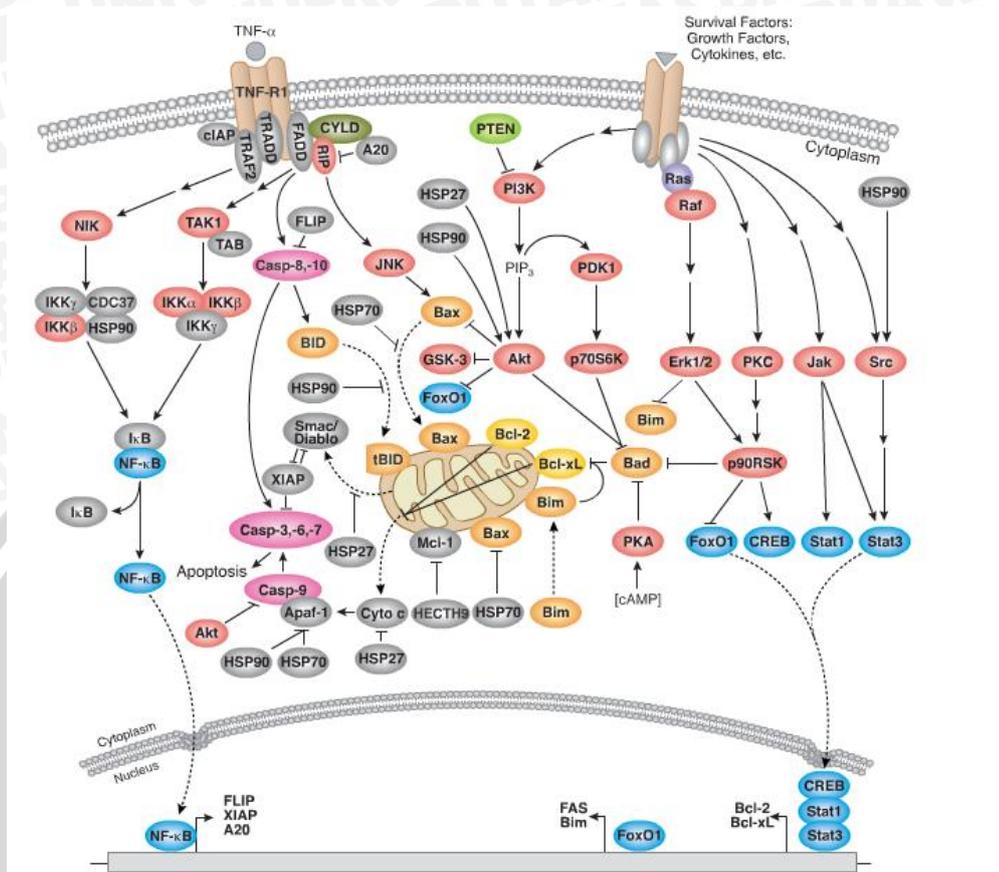
2.3.4.1 Regulasi Apoptosis

Apoptosis diregulasi oleh mekanisme “bunuh diri” seluler yang dikarakteristikan oleh kondensasi nukleus, penyusutan sel, *membrane blebbing*, dan fragmentasi DNA. Caspase, bagian dari protease cysteine, merupakan regulator pusat dari apoptosis. Caspase inisiator (caspase-2, -8, -9, -10, -11, and -12) berikatan cukup erat dengan sinyal proapoptosis. Ketika teraktivasi, caspase tersebut terpecah sehingga mengaktivasi serangkaian caspase efektor selanjutnya (caspase-3, -6, and -7), sehingga memunculkan peristiwa kematian sel apoptosis melalui penghancuran protein seluler.

Aktivasi Fas dan TNFR oleh FasL and TNF, secara berurutan, menyebabkan aktivasi caspase-8 and -10. Kerusakan DNA menginduksi ekspresi PIDD, yang berikatan dengan RAIDD dan caspase-2, selanjutnya mengaktivasi caspase-2. Sitokrom C yang dilepaskan dari mitokondria yang hancur, kemudian mengaktivasi caspase-9. XIAP menghambat caspase-3, -7, and -9. Mitokondria melepaskan molekul-molekul pro-apoptosis seperti Smac/ Diablo, AIF, HtrA2 dan

2.3.4.2 Inhibisi Apoptosis

Pertahanan seluler membutuhkan inhibisi yang aktif terhadap apoptosis dengan menghambat ekspresi faktor-faktor pro-apoptosis yang sama halnya dengan meningkatkan ekspresi faktor-faktor antiapoptosis. Jalur PI3K diaktivasi oleh berbagai faktor pertahanan, yang kemudian menyebabkan aktivasi Akt, pengendali utama pada *survival signaling*. PTEN memberi regulasi negatif pada jalur PI3K/Akt. Akt teraktivasi menghambat agen anti-apoptosis yakni anggota keluarga kelompok Bcl-2, Bad, Bax, caspase-9, GSK-3 dan FoxO1 melalui fosforilasi. Banyak faktor pertumbuhan dan sitokin yang menginduksi anggota keluarga anti-apoptosis Bcl-2. Jaks dan Src memfosforilasikan dan mengaktivasi Stat3, yang selanjutnya menginduksi ekspresi Bcl-xL dan Bcl-2. Erk1/2 dan PKC mengaktivasi p90RSK, lalu menyebabkan aktivasi CREB, dan menginduksi ekspresi Bcl-xL dan Bcl-2. Anggota keluarga Bcl-2 ini mempertahankan integritas mitokondria, mencegah pelepasan sitokrom C dan serangkain aktivasi caspase-9. TNF- α bisa teraktivasi baik oleh jalur pro-apoptosis maupun anti-apoptosis. TNF- α dapat menginduksi apoptosis melalui aktivasi caspase-8 and -10, namun juga dapat menghambat *apoptosis signaling* via NF- κ B, yang man menginduksi ekspresi beberapa gen anti-apoptosis seperti Bcl-2. cIAP1/2 menghambat *TNF- α signaling* dengan berikatan pada TRAF2. FLIP menghambat aktivasi caspase-8 (Cell Signal, 2010).



Gambar 2.6 Mekanisme Inhibisi Apoptosis (Cell Signal, 2010)

2.3.5 Morfologi Sel Apoptosis

Gambaran morfologi apoptosis dapat dilihat dengan mikroskop elektron yang menggambarkan (Cotran, 1999):

a. Pengerutan sel

Sel berukuran lebih kecil, sitoplasmanya padat, meskipun organella masih normal tetapi tampak padat.

b. Kondensasi Kromatin (piknotik)

Ini gambaran apoptosis yang paling khas. Kromatin mengalami agregasi di perifer, di bawah selaput dinding inti menjadi massa padat yang terbatas dalam berbagai bentuk dan ukuran. Intinya sendiri dapat pecah membentuk 2 fragmen atau lebih (karyorhexis).

c. Pembentukan tonjolan sitoplasma dan apoptosis

Sel apoptotik mula-mula menunjukkan “*blebbing*” yang luas pada permukaannya kemudian mengalami fragmentasi menjadi sejumlah badan apoptosis yang berikatan dengan membran yang disusun oleh sitoplasma dan organela padat atau tanpa fragmen inti.

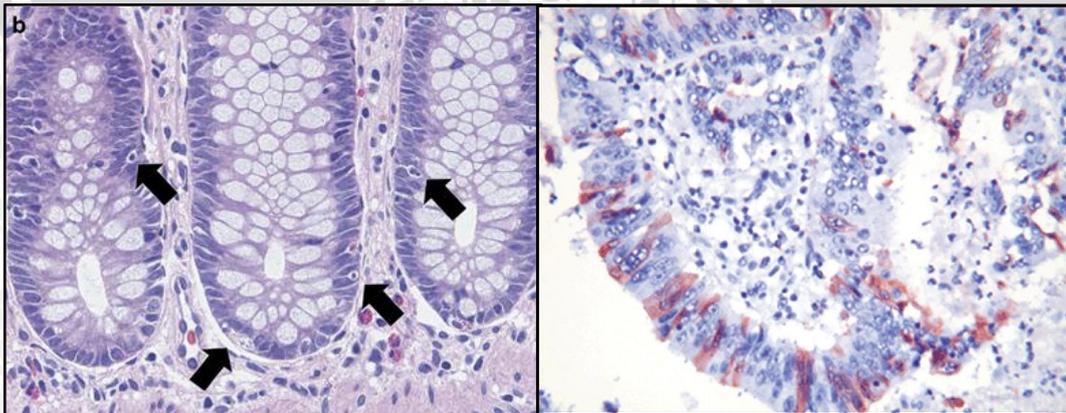
d. Fagositosis badan Apoptosis

Badan apoptosis ini akan difagotosis oleh sel-sel sehat disekitarnya, baik sel-sel parenkim maupun makrofag. Badan apoptosis dapat didegradasi di dalam lisosom dan sel-sel yang berdekatan bermigrasi atau berproliferasi untuk menggantikan ruangan sebelumnya diisi oleh sel apoptosis yang hilang.

Karakteristik apoptosis mempengaruhi sel tunggal yang terpencah tidak ada kelompok sel yang bergabung. Pada nekrosis pengenalan lebih awal perubahan morfologi adalah tersusun padat (kompak) dan agregasi kromatin inti, dengan terbentuk gambaran yang jelas, massa granuler yang seragam dengan jelas menjadi kecil membungkus inti dan pepadatan sitoplasma. Kelanjutan pepadatan itu didampingi oleh lilitan (kekusutan) gambaran baru inti dan sel ini diikuti oleh pemecahan inti kedalam fragmen berlainan yang dikelilingi oleh lapisan pembungkus ganda dan tunas sel secara keseluruhan menghasilkan *apoptotic bodies* yang dikelilingi membran, sedangkan yang lain kekurangan komponen inti. Sebagai tambahan, tingkatan/luas dari inti dan tunas seluler bervariasi dari tipe sel, sering secara relatif dibatasi pada sel-sel kecil dengan rasio inti sitoplasma yang tinggi seperti limfosit.

Organel sitoplasma terbentuk pada *apoptotic bodies* yang baru tetap terpelihara dengan baik. *Apoptotic bodies* yang muncul di jaringan secara cepat

diserap (*ingested*) oleh sel di dekatnya dan dihancurkan oleh sel lisosomnya. Tidak ada hubungan inflamasi dengan adanya fagosit khusus dalam jaringan seperti terjadi dengan nekrosis dan tipe sel yang beragam dari sel tetangga, termasuk sel epitel yang berpartisipasi dalam sifatnya. Pada tumor-tumor, sel-sel neoplastik yang viabel biasanya terlibat adalah makrofag sekitarnya. Akan tetapi bentukan *apoptotic bodies* pada kultur sel kebanyakan hilang oleh fagositosis dan bahkan degenerasi. Awal kejadian seluler dalam apoptosis diselesaikan dengan cepat dengan hanya beberapa menit berlalu antara perjalanan proses dan pembentukan suatu kelompok *apoptotic bodies*. Oleh karena itu tunas-tunas sel dan garis besar yang kusut jarang diamati pada potongan jaringan. Ukuran kecil dari *apoptotic bodies* membuat mereka secara relatif tak dikenal dengan mikroskop cahaya. Setelah fagositosis, pencernaan mereka lengkap dalam beberapa jam. Kenyataan ini telah melahirkan pikiran kapan apoptosis dapat ditentukan secara histologi (Cotran, 1999).



Gambar 2.7 Morfologi Sel Kolon Apoptosis Pengecatan HE (Singhi, *et.al*, 2013)

Gambar 2.8 Morfologi Sel Kolon Apoptosis Pengecatan IHK (Archana, 2013)