

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Radiasi Sinar Gamma

2.1.1 Radiasi Ionisasi

Radiasi adalah pancaran energi melalui suatu materi atau ruang dalam bentuk panas, partikel atau gelombang elektromagnetik dari sumber radiasi. Ada dua macam sumber radiasi yang kita kenal yaitu radiasi dalam bentuk gelombang elektromagnetik atau disebut juga foton dan radiasi partikel. Foton adalah jenis radiasi yang tidak memiliki massa dan muatan listrik. Contoh dari foton adalah sinar gamma, sinar X, cahaya tampak, radar dan sinar kosmik (Rozak, 2010).

Secara garis besar, radiasi digolongkan dalam radiasi pengion dan radiasi non pengion. Radiasi pengion adalah jenis radiasi yang dapat menyebabkan terbentuknya ion positif dan ion negatif apabila berinteraksi dengan materi. Yang termasuk radiasi pengion adalah sinar gamma, sinar X, partikel alfa, partikel neutron dan partikel beta. Radiasi non pengion adalah jenis radiasi yang tidak akan menyebabkan terjadinya efek ionisasi apabila berinteraksi dengan materi. Yang termasuk radiasi non pengion adalah gelombang mikro, gelombang radio, sinar inframerah dan sinar ultraviolet (Rozak, 2010). Dalam penelitian ini, yang akan diteliti lebih jauh 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).

Isotop adalah atom yang memiliki nomor atom sama namun memiliki nomor massa yang berbeda (Sundus, 2009). Pada umumnya isotop ada yang stabil dan tidak stabil. Isotop yang tidak stabil disebut radioisotop, dan akan menjadi stabil apabila memancarkan sinar radioaktif baik secara alami ataupun secara buatan (Putra, 2011). Jenis sinar radioaktif yang dipancarkan untuk mencapai kestabilan dibagi menjadi tiga jenis sinar yang umum yaitu partikel alfa, beta dan gamma. Peluruhan partikel alfa terjadi pada suatu atom yang memiliki inti sangat stabil. Pada peluruhan partikel beta memiliki kemampuan ionisasi lebih rendah dari partikel alfa. Sedangkan sinar gamma merupakan radiasi gelombang elektromagnetik yang memiliki energi sangat tinggi sehingga memiliki daya tembus paling kuat. Sinar gamma memiliki suatu keunikan, yaitu tidak memiliki nomor atom sehingga bukan merupakan partikel dan saat peluruhan tidak menghasilkan inti atom baru. Disini akan dibahas lebih dalam mengenai 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).

Kebanyakan paparan sinar gamma merupakan paparan sinar eksternal. Sinar gamma dapat melintasi media udara dan dapat menembus jaringan tubuh hingga beberapa sentimeter. Sebagian besar manusia terpapar sinar gamma secara alamiah pada beberapa radionuklida tertentu seperti potasium-40 yang dapat ditemukan di tanah dan air. Sejauh ini ada tiga jenis radionuklida pemancar gamma buatan yang paling sering digunakan, yaitu cobalt-60, cesium-137 dan technetium-99m (Tedy, 2009).

2.1.2 Manfaat dan Bahaya Radiasi Ionisasi

Saat ini radiasi memiliki banyak dampak positif terhadap kehidupan manusia baik secara biologis maupun kimia. 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, 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).

Selain radioisotop, sinar-x juga dapat digunakan sebagai alat bantu untuk menegakkan diagnosis di bidang kedokteran. Dalam fungsinya sebagai modalitas diagnostik, sinar-x yang digunakan berasal dari pesawat sinar-x atau pesawat Rontgen. Penggunaan sinar-x ini lebih bersifat untuk mengetahui kelainan secara anatomis (Suyatno, 2010).

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 masuh 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 genetic yang dapat diturunkan juga (BATAN, 2005).

2.1.3 Radiasi Eksternal

Radiasi eksterna adalah radiasi yang berasal dari sumber radiasi yang berasal dari luar tubuh baik yang berupa radioisotop maupun peralatan pembangkit radiasi seperti pesawat sinar X (Hendriyanto, 2005). Radiasi eksterna dapat mengenai seluruh tubuh atau penyinaran total dan dapat juga hanya mengenai sebagian tubuh atau penyinaran parsial. Pada penyinaran ini sinar alfa, electron yang berasal dari konversi internal dan sinar beta, tidak cukup kuat untuk menembus kulit sehingga tidak terlalu berbahaya. Sinar X, sinar gamma dan neutron dapat menembus kulit sehingga dapat berbahaya bagi tubuh apabila terlalu banyak teradiasi (Yosainto, 2011).

Terapi kanker yang banyak digunakan adalah pembedahan. Namun pembedahan ini hanya dapat dilakukan pada jaringan tumor saja tidak termasuk pada bagian mikrometastasisnya. Untuk terapi tambahan menangani metastasis ke jaringan lain atau pada daerah yang tidak dapat dilakukan pembedahan seperti pada otak, salah satunya dilakukan terapi radiasi. Radiasi pengion eksterna lebih banyak dipilih untuk modalitas terapi. Radiasi ini dipilih karena tidak menimbulkan rasa sakit dan tidak berbekas seperti pada pembedahan. Radiasi menyebabkan sel kanker mati dan tidak dapat melakukan regenerasi kembali. Namun kekurangan dari radiasi ini adalah menyebabkan kematian sel normal yang berada disekitar sel kanker tetapi sel normal memiliki kemampuan regenerasi yang jauh lebih baik daripada sel kanker. Terapi eksterna atau teleterapi disalurkan ke daerah tubuh yang diinginkan menggunakan mesin seperti cobalt 60 atau akselerator linier. Biasanya dosis terapi diberikan secara terfraksinasi dalam beberapa minggu, hal ini dilakukan untuk memberikan

kesempatan sel normal yang terkena melakukan regenerasi (Gruendemann, B. J. dan Fernsebner, B., 2006 hal.608).

2.1.4 Cobalt-60

Radiasi eksterna yang paling sering digunakan di berbagai unit pelayanan masyarakat adalah radiasi sinar gamma yang berasal dari cobalt-60. Sinar gamma ini mampu mengionisasi sel sehingga membentuk radikal bebas yang nantinya merusak sel yang ada pada tubuh. Radiasi sinar gamma banyak digunakan sebagai terapi kanker. Namun banyak hal yang harus diperhatikan dalam pemakaian radiasi ionisasi. Hal ini dikarenakan apabila tidak menggunakan dosis yang tepat, tidak hanya sel kanker yang mati namun sel yang sehat pun juga akan mati atau menginduksi terjadinya kanker baru pada sel yang sebelumnya normal.

Radioterapi Co_{60} merupakan pesawat teleterapi yang memancarkan sinar gamma secara terus menerus sehingga baik digunakan untuk keperluan pengobatan penyakit kanker. Sumber radiasi sinar gamma dari Co_{60} berada pada gantry yang dapat diatur penyudutannya dari 0° – 360° . Co_{60} ditempatkan dalam kontainer metal yang tebal pada alat, yang dapat diatur sedemikian rupa sehingga sel kanker dapat diradiasi dari berbagai arah yang ditujukan setepat mungkin dan dengan paparan yang setepat mungkin. Pesawat ini dilengkapi dengan lampu kolimator dan fiber optic yang berfungsi untuk mendapatkan titik sentral dari luas lapangan penyinaran, mengatur jarak sumber ke obyek dengan mengubah ketinggian meja. Untuk menghindari rusaknya sel-sel yang sehat, prinsip-prinsip proteksi radiasi harus dijalankan dengan baik (Ardiansyah, 2011).

Proteksi radiasi terdiri atas tiga prinsip yang harus dijalankan. Pertama, Radiasi digunakan jika memang benar-benar dibutuhkan. Kedua, Dalam

radioterapi, dosis yang dibutuhkan harus setepat mungkin karena jika tidak, sel-sel yang sehat juga akan rusak. Kemudian prinsip yang terakhir ialah pembatasan dosis. Co_{60} memancarkan 2 jenis sinar yang berenergi tinggi, yakni sinar beta dan gamma. Setelah memancarkan sinar beta, Co_{60} kemudian memancarkan sinar gamma. Sinar gammalah yang dimanfaatkan untuk terapi radiasi karena lebih memiliki daya tembus yang lebih besar dan daya rusak yang besar pula terhadap sel kanker (Ardiansyah, 2011).

Teknik- teknik yang harus dijalankan terhadap radiasi gamma, hasil Co_{60} , sesuai dengan prinsip proteksi radiasi diantaranya meminimalkan waktu penyinaran, memaksimalkan jarak dari sumber radiasi, dan melindungi sumber radiasi. Walaupun beberapa efek biologis radiasi tergantung pada nilai dosisnya, namun dosis tertentu yang relatif kecil namun apabila diakumulasikan dapat menjadi besar juga yang nantinya disebut dosis total. Apabila dosis total yang terakumulasi dalam tubuh seseorang cukup tinggi, hal ini dapat menginduksi terjadinya kanker dan kerusakan sel normal. Proteksi radiasi yang juga harus dijalankan ialah perlindungan atau penghalang. Pada prinsip ini, sebelum radiasi gamma sampai menuju ke objek yang akan diradiasi perlu adanya pelindung yang dapat melemahkan atau mengurangi radiasi gamma tersebut. Beberapa prinsip tersebut harus dijalankan agar pemakaian radiasi sinar gamma aman dan tidak menimbulkan efek samping yang tidak diinginkan (Ardiansyah, 2011).

Untuk mencegah radiasi sinar gamma mengenai petugas ataupun pasien pada bagian yang tidak ditujukan terapi radiasi, zat radioisotop Co_{60} ditempatkan dalam kontainer metal yang tebal pada alat sehingga hanya dapat digunakan sesuai indikasi. Kemudian sumber radiasi gamma dari Co_{60} juga ditempatkan pada jarak tertentu sehingga pasien dikenai radiasi yang optimum sesuai

kebutuhannya Radioterapi Co_{60} juga dilakukan secara berkala, setiap hari, secara tepat sehingga dosis total yang diterima pasien tidak melebihi dosis maksimum. Hal ini juga bertujuan memberikan kesempatan pada sel yang normal melakukan regenerasi sel (Ardiansyah, 2011).

2.1.5 Interaksi Radiasi dengan Tubuh

Interaksi yang terjadi pada tubuh manusia dengan radiasi dibagi menjadi interaksi radiasi pengion dan interaksi radiasi non pengion. Pada interaksi radiasi non pengion tidak terjadi ionisasi materi biologis. Sedangkan pada radiasi pengion memiliki efek yang cukup signifikan pada tubuh. Interaksi radiasi pengion dengan materi biologik dapat terjadi secara langsung maupun tidak langsung. Secara langsung bila penyerapan energi langsung terjadi pada molekul organik dalam sel yang mempunyai fungsi dan atri penting, seperti DNA. Sedangkan interaksi secara tidak langsung bila terlebih dahulu terjadi interaksi radiasi dengan molekul air. Penyerapan energi radiasi oleh molekul air dalam proses radiolisis air menghasilkan radikal bebas yang tidak stabil, sangat reaktif dan toksik terhadap molekul organik vital tubuh. Radikal bebas yang terbentuk dapat saling bereaksi menghasilkan suatu molekul hidrogen peroksida yang lebih stabil (Zubaedah, 2005).

Efek dari radiasi dibagi menjadi efek interna dan efek eksterna. Dalam pembahasan ini hanya akan dibahas tentang efek radiasi eksterna. Sumber radiasi yang berasal dari sinar gamma, sinar X, sinar beta dan neutron adalah jenis radiasi eksterna. Paparan terhadap tubuh dapat dilakukan menggunakan alat seperti Co_{60} yang sudah dibahas pada sub bab sebelumnya. Paparan radiasi yang mengenai seluruh tubuh dapat menyebabkan sindroma radiasi dan berakibat kematian. Sedangkan radiasi yang hanya diarahkan pada suatu daerah

tubuh tertentu efek kerusakannya tergantung dari jumlah radiasi total yang diterima dan lokasi tubuh (Zubaedah, 2005).

Tubuh manusia terdiri dari dua jenis sel utama yaitu sel genetik (sel telur dan sel sperma) dan sel somatik (sel penyusun tubuh). Bila dilihat dari jenis sel, maka efek radiasi dapat dibedakan atas efek genetik dan efek somatik. Efek genetik atau efek pewarisan terjadi bila sel yang terpapar radiasi dan mengalami kerusakan/perubahan kode genetik adalah sel sperma atau sel telur. Efek genetik ini dapat diturunkan ke keturunannya nanti. Sedangkan bila sel somatik yang terpapar radiasi, maka akan timbul efek sel somatik yang diderita oleh individu yang terpapar. Waktu yang dibutuhkan sampai terlihatnya gejala efek somatik sangat bervariasi, sehingga dibedakan atas efek akut dan efek kronik. Efek kronik terjadi segera setelah terpapar radiasi sedangkan efek kronik hanya dapat dirasakan beberapa waktu kemudian. Sebenarnya, tidak ada batasan dosis ambang untuk dapat menimbulkan perubahan pada sistem biologik. Serendah apapun dosis radiasi selalu berisiko menimbulkan perubahan pada sistem biologik baik pada tingkat molekul maupun seluler yang akhirnya nanti akan berkembang dan mengakibatkan suatu efek kesehatan yang parah seperti malignansi atau keganasan. Paparan radiasi dalam jumlah sekecil apapun tetap berisiko menimbulkan resiko kanker, resiko kerusakan sel ataupun resiko perubahan kode genetik (Zubaedah, 2005).

Tubuh manusia tersusun atas sel, sedangkan sel itu sendiri terdapat dua komponen utama yaitu sitoplasma yang terdiri dari air serta nukleus yang menyimpan materi genetik berupa DNA. Pada tubuh yang terpapar radiasi, radiasi akan mempengaruhi nukleus sel secara langsung dan sitoplasma secara

tidak langsung. Pada akhirnya kedua proses tersebut menyebabkan kematian sel secara apoptosis ataupun nekrosis. (Andi, 2011)

Interaksi radiasi dengan nukleus yang terdiri dari DNA dapat menyebabkan terjadinya perubahan struktur molekul gula atau basa, putus ikatan hidrogen antar basa, hilangnya basa dan lain-lainnya. Kerusakan yang lebih parah adalah putus salah satu untai DNA yang disebut *single strand break*, atau putus kedua untai DNA yang disebut *double strand breaks*. Secara alamiah sel mempunyai kemampuan untuk melakukan proses perbaikan terhadap kerusakan yang timbul dengan menggunakan beberapa jenis enzim yang spesifik. Proses perbaikan memungkinkan sel akan kembali seperti semula tanpa kelainan sedikitpun. Tetapi dalam kondisi tertentu, proses perbaikan tidak berjalan dengan sempurna sehingga walaupun kerusakan dapat diperbaiki, namun akan menghasilkan DNA yang berbeda, yang dikenal dengan mutasi (Andi, 2011).

Selain DNA, struktur lain yang dapat dipengaruhi oleh radiasi terhadap inti sel adalah kromosom. Sebuah kromosom terdiri dari dua lengan yang dihubungkan satu sama lain dengan sentromer. Radiasi dapat menyebabkan perubahan baik pada jumlah maupun struktur kromosom yang disebut aberasi kromosom. Perubahan jumlah kromosom, misalnya menjadi 47 buah pada sel somatic yang memungkinkan timbulnya kelainan genetik. Kerusakan struktur kromosom berupa patahnya lengan kromosom terjadi secara acak dengan peluang yang semakin besar dengan meningkatnya dosis radiasi. Aberasi kromosom yang mungkin timbul adalah fragmen asentrik, yaitu patahnya lengan kromosom yang tidak mengandung sentromer, kromosom cincin, kromosom disentrik, yaitu kromosom yang memiliki dua sentromer dan translokasi, yaitu

terjadinya perpindahan atau pertukaran fragmen dari dua atau lebih kromosom. Frekuensi terjadinya kelainan pada kromosom bergantung pada dosis, energi dan jenis radiasi, laju dosis, dan lainnya (Andi, 2011).

Secara tidak langsung, radiasi dapat mempengaruhi sel secara tidak langsung melalui komponen air pada sitoplasma. Penyerapan energi radiasi oleh molekul air dapat menyebabkan proses radiolisis air yang nantinya akan menghasilkan radikal bebas. Radikal bebas adalah suatu atom atau molekul dengan sebuah electron yang tidak berpasangan pada orbital terluarnya. Keadaan ini menyebabkan radikal bebas menjadi tidak stabil, sangat reaktif dan toksik terhadap molekul organik vital. Radikal bebas yang terbentuk dapat bereaksi menghasilkan suatu molekul biologis peroksida yang lebih stabil sehingga berumur lebih lama. Molekul ini dapat berdifusi lebih jauh dari tempat pembentukannya sehingga lebih besar peluangnya dibandingkan radikal bebas untuk menimbulkan kerusakan biokimiawi pada molekul biologi. Kerusakan biokimia pada sel apabila dapat melakukan proses perbaikan tidak akan menimbulkan masalah, namun apabila gagal melakukan perbaikan, kerusakan sel dapat menimbulkan gangguan fungsi sel sampai menimbulkan kematian sel (Andi, 2011).

2.2 Gaster

2.2.1 Anatomi dan Histologi Gaster

Gaster adalah organ berbentuk J, terletak pada bagian superior kiri rongga abdomen di bawah diafragma. Semua bagian, kecuali sebagian kecil, terletak pada bagian kiri garis tengah. Ukuran dan bentuknya bervariasi dari satu individu ke individu lain. Regio-regio gaster terdiri dari bagian kardia, fundus, korpus, dan pilorus. (Ethel Sloane, 2004: 285)

1. Kardia

Kardia atau bagian jantung adalah area di sekitar pertemuan esofagus dengan gaster (gastroesofagus) yang terletak di daerah tepat di bawah jantung

2. Fundus

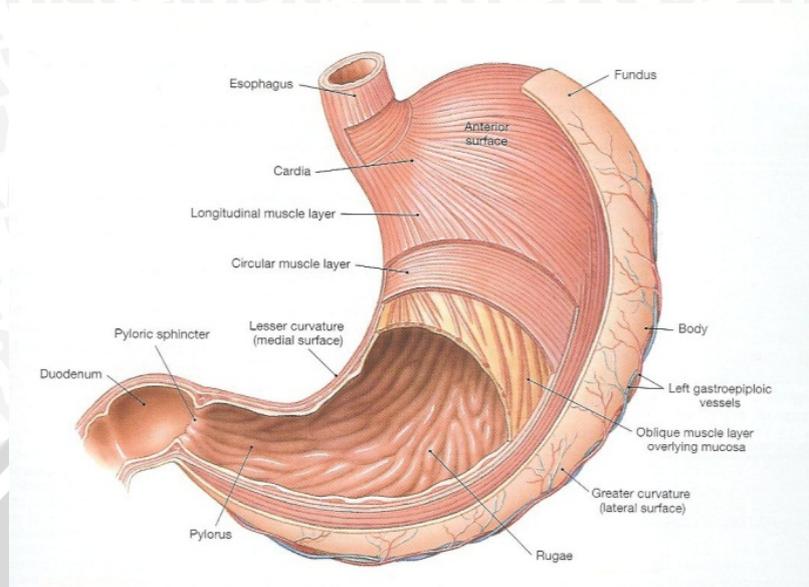
Fundus adalah bagian atau area yang menonjol ke sisi kiri atas mulut esophagus

3. Korpus

Korpus gaster atau badan gaster adalah bagian yang terdilatasi di bawah fundus, yang membentuk dua pertiga bagian gaster. Tepi medial badan gaster yang konkaf disebut *minor curvature*, tepi lateral badan gaster yang konveks disebut *major curvature*.

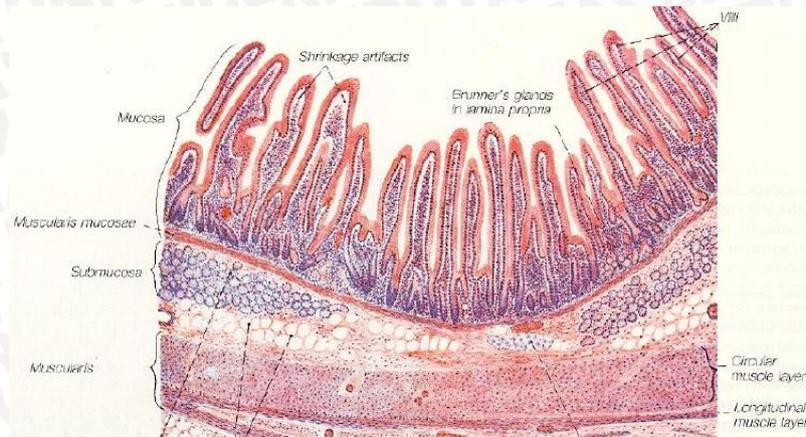
4. Pylorus

Pylorus gaster adalah area yang menyempit di ujung bawah gaster dan membuka ke duodenum. Antrum pylorus mengarah ke mulut pylorus yang dikelilingi sfingter pylorus muskulus tebal.



Gambar 2.1 Gambaran Ilustrasi Anatomi Organ Gaster Manusia

Pada gambaran histologi gaster, ada tiga lapisan dasar jaringan, yaitu lapisan mukosa, submukosa, dan jaringan muskularis, beserta modifikasinya. Muskularis eksterna pada bagian fundus dan korpus mengandung lapisan otot yang melintang (oblik) tambahan. Lapisan otot tambahan ini membantu keefektifan pencampuran dan penghancuran isi gaster. Untuk bagian mukosa, bagian ini membentuk lipatan-lipatan (*ruga*) longitudinal yang menonjol sehingga memungkinkan peregangan dinding gaster. Ruga terlihat saat gaster kosong dan akan menghalus saat gaster meregang terisi makanan. Di dalam gaster, ada kurang lebih 3 juta pit gaster (*gastric pit*) di antara ruga-ruga yang bermuara pada sekitar 15 juta kelenjar gaster. Kelenjar gaster, yang dinamakan sesuai letaknya, menghasilkan 2-3 liter cairan gaster yang mengandung enzim-enzim pencernaan seperti *gastric acid*, mucus, garam-garaman, dan air (Ethel Sloane, 2004: 286)



Gambar 2.2 Gambaran Ilustrasi Histologi Organ Gaster Manusia

2.2.2 Fungsi Gaster

Gaster merupakan bagian dari saluran pencernaan yang berbentuk seperti kantung, dapat berdilatasi, dan berfungsi mencerna makanan dibantu oleh asam klorida (HCl) dan enzim-enzim seperti pepsin, renin, dan lipase. Gaster memiliki dua fungsi utama, yaitu fungsi pencernaan dan fungsi motorik. Sebagai fungsi pencernaan dan sekresi, yaitu pencernaan protein oleh pepsin dan HCl, sintesis dan pelepasan gastrin yang dipengaruhi oleh protein yang dimakan, sekresi mukus yang membentuk selubung dan melindungi gaster serta sebagai pelumas sehingga makanan lebih mudah diangkut, sekresi bikarbonat bersama dengan sekresi gel mukus yang berperan sebagai barier dari asam lumen dan pepsin. Fungsi motorik gaster terdiri atas penyimpanan makanan sampai makanan dapat diproses dalam duodenum, pencampuran makanan dengan *gastric acid*, hingga membentuk suatu kimus, dan pengosongan makanan dari gaster ke dalam usus dengan kecepatan yang sesuai untuk pencernaan dan absorpsi dalam usus halus (Prince, 2005).

Gaster akan mensekresikan asam klorida (HCl) atau *gastric acid* dan enzim untuk mencerna makanan. Gaster memiliki motilitas khusus untuk gerakan pencampuran makanan yang dicerna dan cairan gaster, untuk membentuk cairan

padat yang dinamakan kimus kemudian dikosongkan ke duodenum. Sel-sel gaster setiap hari mensekresikan sekitar 2500 ml cairan gaster yang mengandung berbagai zat, diantaranya adalah HCl dan pepsinogen. HCl membunuh sebagian besar bakteri yang masuk, membantu pencernaan protein, menghasilkan pH yang diperlukan pepsin untuk mencerna protein, serta merangsang empedu dan cairan pankreas. *Gastric acid* cukup pekat untuk menyebabkan kerusakan jaringan, tetapi pada orang normal mukosa gaster tidak mengalami iritasi atau tercerna karena sebagian cairan gaster mengandung mukus, yang merupakan faktor perlindungan gaster (Ganong, 2001).

Sekresi *gastric acid* dipengaruhi oleh kerja saraf dan hormon. Sistem saraf yang bekerja yaitu saraf pusat dan saraf otonom, yakni saraf simpatis dan parasimpatis. Adapun hormon yang bekerja antara lain adalah hormon gastrin, asetilkolin, dan histamin. Terdapat tiga fase yang menyebabkan sekresi *gastric acid*. Pertama, fase sefalik, sekresi *gastric acid* terjadi meskipun makanan belum masuk gaster, akibat memikirkan atau merasakan makanan. Kedua, fase gastrik, ketika makanan masuk gaster akan merangsang mekanisme sekresi *gastric acid* yang berlangsung selama beberapa jam, selama makanan masih berada di dalam gaster. Ketiga, fase intestinal, proses sekresi *gastric acid* terjadi ketika makanan mengenai mukosa usus. Produksi *gastric acid* akan tetap berlangsung meskipun dalam kondisi tidur. Kebiasaan makan yang teratur sangat penting bagi sekresi *gastric acid* karena kondisi tersebut memudahkan gaster mengenali waktu makan sehingga produksi gaster terkontrol (Ganong, 2001).

2.2.3 Efek Radiasi Terhadap Gaster

Gaster merupakan salah satu saluran tempat masuk dan disimpannya makanan ke dalam tubuh. Gaster merupakan salah satu organ yang paling

radiosensitif terhadap radiasi ionisasi, salah satunya adalah radiasi gamma ini. Banyak data yang menunjukkan bahwa radiasi merupakan salah satu penyebab utama terjadinya kanker gaster. Berdasarkan survey, korban-korban ledakan dari bom atom yang selamat menunjukkan adanya peningkatan terkena kanker gaster. Selain itu juga telah dilakukan penelitian terhadap para pekerja yang sering terpapar radiasi ionisasi, dan hasilnya menunjukkan peningkatan dari sel kanker yang ada di dalam gaster.

Beberapa gejala lain efek akut dari radiasi ionisasi ini adalah individu tersebut akan sering mual hebat, muntah-muntah, dan diare, yang menyebabkan terjadinya dehidrasi berat. Hal ini biasa terjadi dalam waktu beberapa jam pasca radiasi dengan paparan radiasi sebesar 500-1200 rad (5-12 Gy), dan biasanya pasien mengabaikan dan menganggap sebagai gejala mual dan muntah-muntah biasa yang disebabkan oleh makanan. Beberapa orang biasanya juga mengalami anoreksia.

2.3 Apoptosis

2.3.1 Definisi Apoptosis

Apoptosis berasal dari bahasa Yunani yaitu dari kata *apo* = “dari” dan *ptosis* = “jatuh”, yang diartikan menjadi gugurnya putik bunga atau daun dari batangnya. Maksud dari pengertian tersebut menggambarkan bahwa apoptosis merupakan kematian suatu bagian dari makhluk hidup yang dibutuhkan dan terprogram. Seiring berkembangnya pengetahuan, pengertian apoptosis semakin jelas dan spesifik. Apoptosis adalah kematian sel terprogram. Sel yang sudah ditakdirkan untuk mati akan mengaktifkan berbagai enzim yang mampu menghancurkan DNA, protein inti sel, serta protein sitoplasma yang terkandung di dalam sel. Membran dari sel yang mengalami apoptosis tetap utuh, tetapi

proses apoptosis akan mengubah permukaan selnya sehingga sel fagositik yang berdekatan, seperti makrofag, dapat menempel pada membran sel dan mencerna sel tersebut. Sel yang sudah mati akan segera difagosit sebelum terjadi kebocoran isi sel dan dengan demikian, kematian sel oleh karena apoptosis tidak akan mengaktifkan reaksi inflamasi (Guyton dan Hall, 2006: 41; Kumar *et al.*, 2007: 19).

Berbeda dengan nekrosis. 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 table berikut.

Tabel 2.1 Perbedaan antara Apoptosis dan Nekrosis

| Perbedaan | Apoptosis | Nekrosis |
|--------------------|--|----------------------------------|
| Peyebab | Respon fisiologis | Trauma non fisiologis |
| Keterlibatan sel | Sel per sel | Sekelompok sel |
| Lisosom | Utuh | Bocor |
| Proses metabolis | Dapat diamati | Tidak dapat diamati |
| Membran | Menonjol keluar , integritas sel tidak hilang | Pecah, integritas sel hilang |
| Kromatin | Memadat, membentuk massa uniform | Bergerombol, terjadi agregasi |
| Fragmentasi DNA | Non random | Random |
| Makromolekul | Bisa disintesis kembali/tidak | Tidak dapat disintesis lagi |
| Gambaran histologi | Tanpa sel radang | Tampak sel radang |

2.3.2 Penyebab Apoptosis

Kematian sel melalui apoptosis merupakan kondisi fisiologis yang mematikan sel yang tidak dibutuhkan lagi untuk mempertahankan fungsi normal sel dan jaringan. Proses ini 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 (Lumongga, 2008).

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 (Lumongga, 2008).

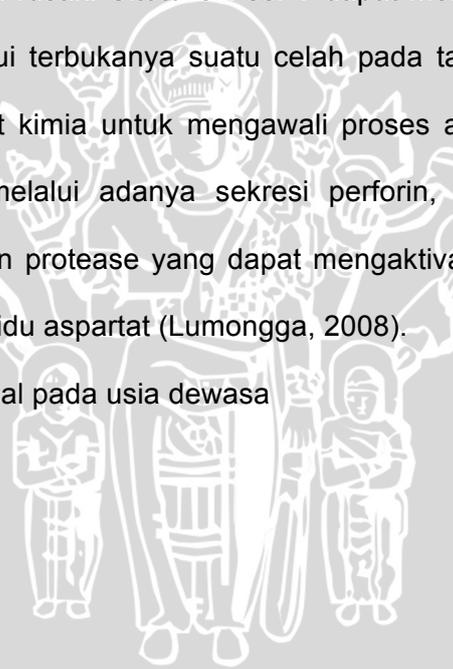
3. Perkembangan embrional

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 (Lumongga, 2008).

4. Interaksi limfosit

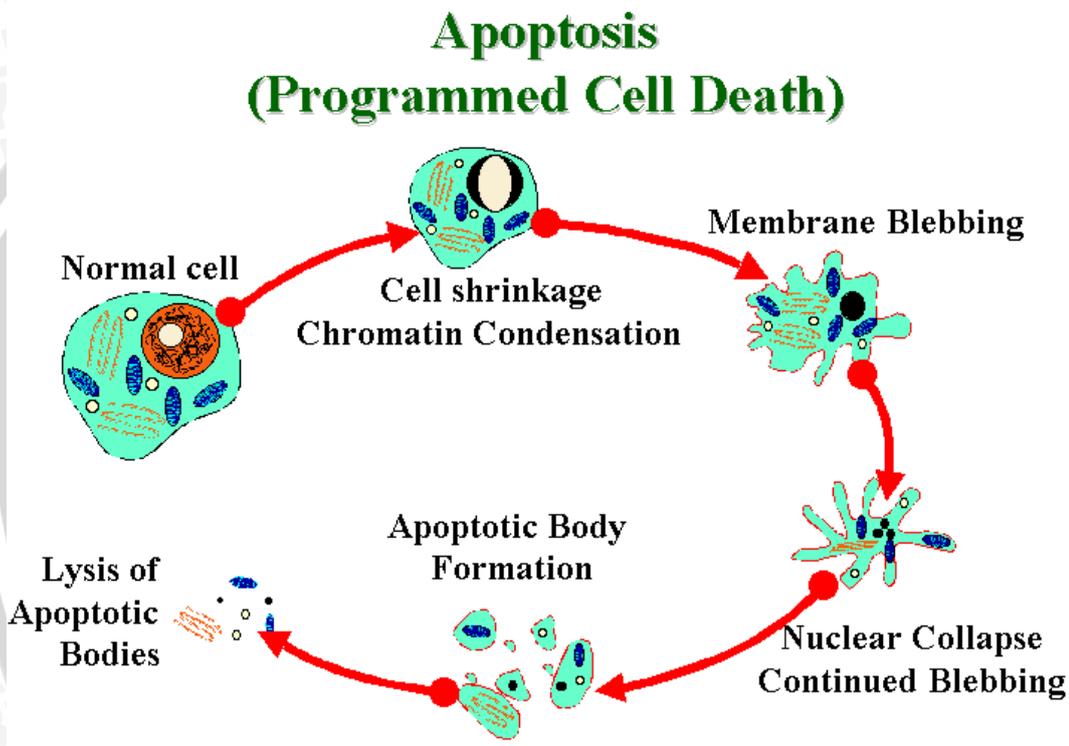
Perkembangan limfosit B dan limfosit T pada tubuh manusia merupakan suatu proses yang kompleks, yang akan membuang sel yang berpotensi rusak. Sitotoksik sel T dapat menginduksi apoptosis pada sel melalui terbukanya suatu celah pada target membran dan melepaskan zat kimia untuk mengawali proses apoptosis. Celah ini dapat terjadi melalui adanya sekresi perforin, granula yang berisi granzim B, serin protease yang dapat mengaktifasi caspase melalui pemecahan residu aspartat (Lumongga, 2008).

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 (Lumongga, 2008).

Gambar 2.3 Gambaran Mekanisme Apoptosis



2.3.3 Mekanisme Apoptosis

Proses apoptosis dikendalikan oleh berbagai tingkat sinyal sel yaitu jalur intrinsik dan jalur ekstrinsik. Yang termasuk jalur ekstrinsik antara lain hormon, *nitric oxide*, *cytokine*, faktor pertumbuhan. Semua sinyal tersebut harus menembus membran plasma atau transduksi untuk menghasilkan respon. Sedangkan pada jalur intrinsik proses apoptosis diinduksi oleh sel sebagai respon dari stresor yang menghasilkan kematian sel. Pengikatan reseptor nuklear oleh glukokortikoid, panas, radiasi, kekurangan nutrisi, infeksi virus dan

hipoksia dan merupakan keadaan yang menimbulkan pelepasan sinyal apoptosis intrinsik melalui kerusakan sel (Lumongga, 2008).

1. Ekstrinsik *pathway*

Jalur ini diinisiasi oleh pengikatan reseptor kematian pada permukaan sel. Reseptor kematian merupakan bagian dari reseptor faktor nekrosis tumor yang terdiri dari domain sitoplasmik berfungsi untuk mengirimkan sinyal apoptosis. Reseptor kematian sel yang diketahui antara lain reseptor TNF tipe 1 yang dihubungkan dengan protein Fas (CD95). Saat Fas berikatan dengan ligannya, membrane akan menuju ligan (FasL). Lebih dari tiga molekul Fas berikatan, *cytoplasmic death domain* membentuk *binding site* untuk adapter protein, Fas Associated Death Domain (FADD). FADD kemudian melekat pada reseptor kematian dan mulai berikatan dengan bentuk inaktif dari caspase 8. Molekul procaspase 8 ini akan dipecah membentuk caspase 8 yang aktif. Enzim inilah yang nantinya akan mengaktifkan procaspase lain dan mengaktifkan enzim untuk eksekusi sel yang mengalami apoptosis. Jalur ini dapat dihambat menggunakan FLIP dengan cara mencegah pembentukan caspase 8 dari procaspase 8 (Lumongga, 2008).

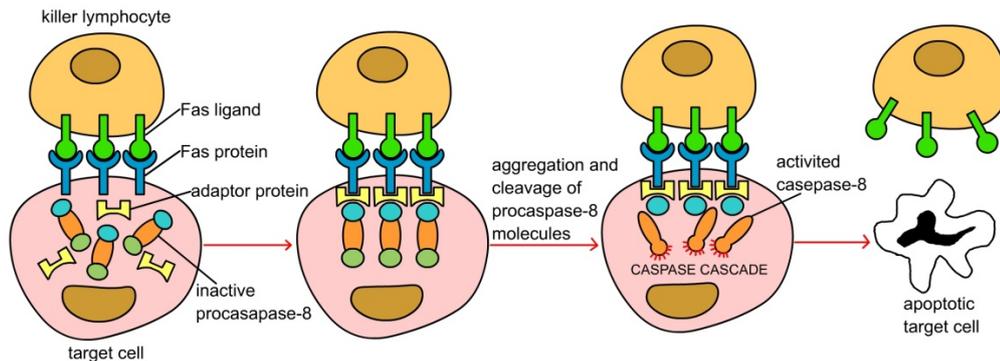
2. Instrinsik *pathway*

Jalur ini terjadi karena adanya permeabilitas mitokondria dan pelepasan molekul pro-apoptosis ke dalam sitoplasma tanpa bantuan reseptor kematian sel. Faktor pertumbuhan dan sinyal lain dapat merangsang pembentukan protein antiapoptosis Bcl-2 yang berfungsi sebagai regulator apoptosis. Protein antiapoptosis yang penting

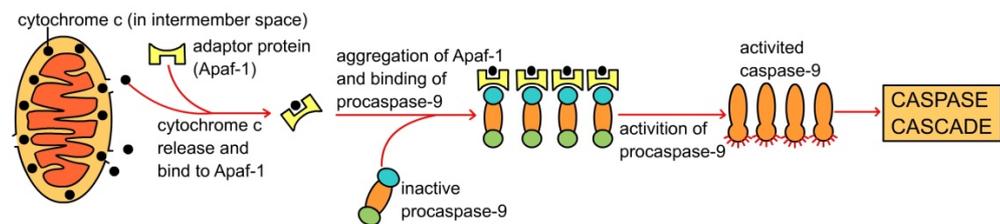
adalah Bcl-2 dan Bcl-x yang pada keadaan normal dapat ditemui di mitokondria dan sitoplasma.

Gambar 2.4 Gambaran Aktivasi Apoptosis *Extrinsic* dan *Intrinsic Pathway*

(A) ACTIVATION OF APOPTOSIS FROM OUTSIDE OF THE CELL (EXTRINSIC PATHWAY)



(B) ACTIVATION OF APOPTOSIS FROM INSIDE OF THE CELL (INTRINSIC PATHWAY)



Saat terdapat stresor terhadap sel, Bcl-2 dan Bcl-x menghilang dari membran mitokondria dan digantikan oleh protein pro-apoptosis yaitu Bak, Bax, Bim. Saat kadar Bcl-2 dan Bcl-x menurun, permeabilitas membran mitokondria meningkat, beberapa protein dapat mengaktifkan cascade caspase. Salah satu protein yang berperan adalah sitokrom-c yang diperlukan untuk proses respirasi mitokondria. Di dalam sitosol sitokrom-c berikatan dengan protein Apoptosis Activating factor-1 (Apaf-1) dan mengaktifkan caspase 9. Protein mitokondria yang lain seperti Apoptosis Inducing Factor (AIF) memasuki sitoplasma dengan berbagai inhibitor apoptosis yang dalam keadaan normal dapat menghambat aktivasi caspase (Lumongga, 2008).

Setelah menerima sinyal yang sesuai untuk apoptosis, organela yang ada dalam sel akan mengalami degradasi yang diaktivasi oleh caspase proteolitik.

Sel yang mengalami apoptosis, secara mikroskopis akan mengalami perubahan secara mikroskopis seperti berikut:

1. Caspase memecah proteinase sitoskeleton oleh caspase yang menyebabkan sel mengkerut dan lebih bulat.
2. Sitoplasma akan memadat.
3. Kromatin mengalami kondensasi dan fragmentasi yang nantinya memadat dalam berbagai bentuk dan ukuran.
4. Membran inti akan pecah dan DNA yang ada di dalamnya akan pecah membentuk fragmen yang disebut karioreksis. Degradasi DNA ini akan menyebabkan inti terpisah menjadi beberapa nukleosomal.
5. Membran sel mengalami penonjolan iregular di bagian sitoplasma.
6. Sel terpecah menjadi beberapa fragmen yang disebut *apoptotic bodies*.
7. Apoptotic bodies ini akan difagosit oleh sel yang ada disekitarnya.

Semua sel yang mati dalam melalui apoptosis mempunyai molekul fagositotik pada permukannya seperti *phosphatidylserine*. Dalam keadaan normal *phosphatidylserine* berada pada permukaan sitosol dari membran plasma. Pada saat proses apoptosis terjadi, *phosphatidylserine* akan tersebar pada permukaan ekstraseluler melalui protein *scramblase*. Molekul ini merupakan suatu penanda suatu sel untuk fagositosis oleh sel yang ada di sekitarnya dan mempunyai reseptor yang sesuai. Sei ini nantinya bertindak seperti makrofag. Selanjutnya sitoskeleton memfagosit melalui egulfment pada molekul tersebut. Pengangkatan sel yang terjadi tidak akan mengaktifkan sel inflamasi (Lumongga, 2008).

2.4 Caspase-3

2.4.1 Struktur Caspase-3

Caspase secara umum 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 nukleus 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

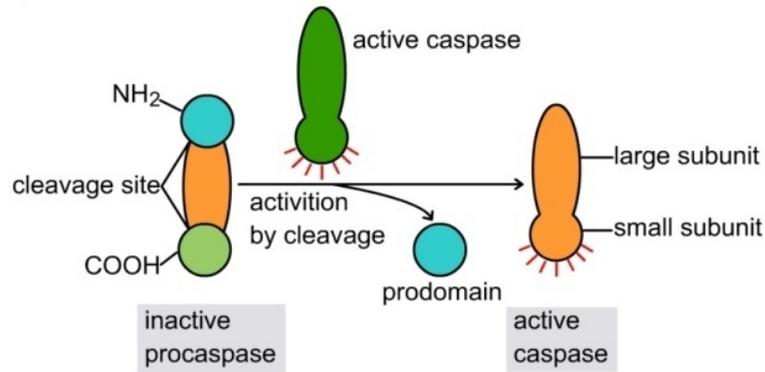
Proses kerja caspase-3 sangat berhubungan dengan proses apoptosis. Hal utama yang mendasari terjadinya apoptosis adalah aktivasi dari caspase itu sendiri. Proses aktivasi caspase-3 melalui dua cara sebagaimana proses terjadinya apoptosis yaitu melalui jalur ekstrinsik menggunakan ikatan antara ligan 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 diperantari 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).

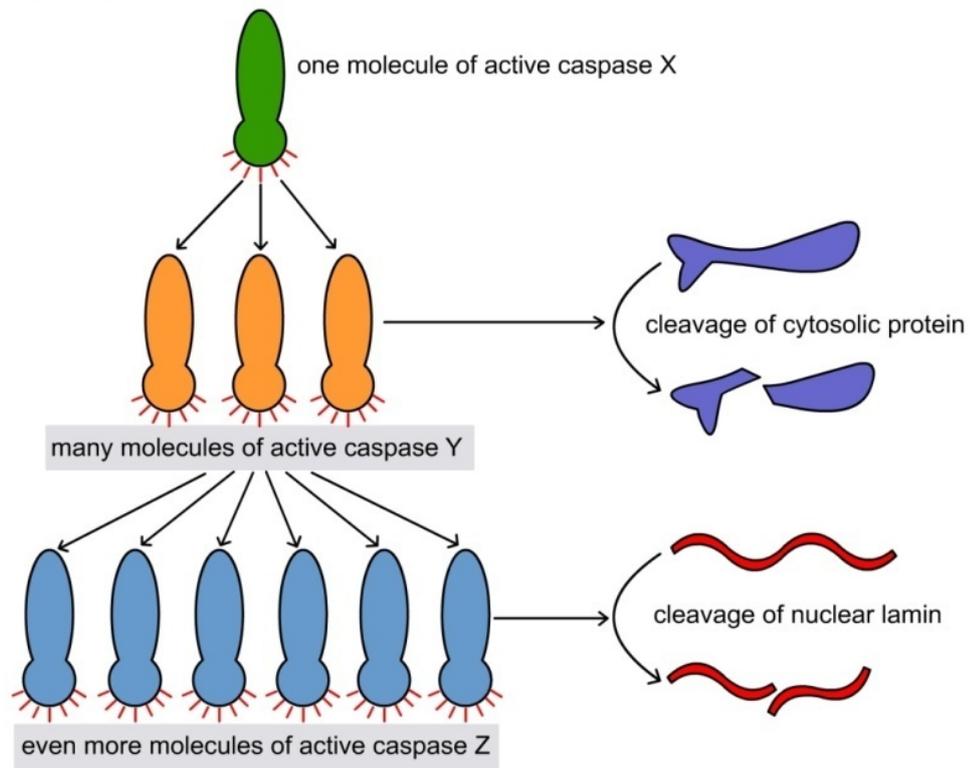
2. Beberapa agen sitotoksik, seperti nitrogen monoksida dan radiasi, dapat menyebabkan apoptosis melalui mekanisme lain yang melibatkan mitokondria dan protein yang ada dalam mitokondria, yaitu sitokrom c. Sitokrom c terdapat di bagian luar membran mitokondria dalam dan di ruang antarmembran. Selama 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
3. 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. Proses pembentukan caspase dari procaspase dapat dilihat pada halaman selanjutnya.

(A) procaspase activation



(B) caspase cascade



Gambar 2.5 Proses Pembentukan Caspase dari Procaspase