

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

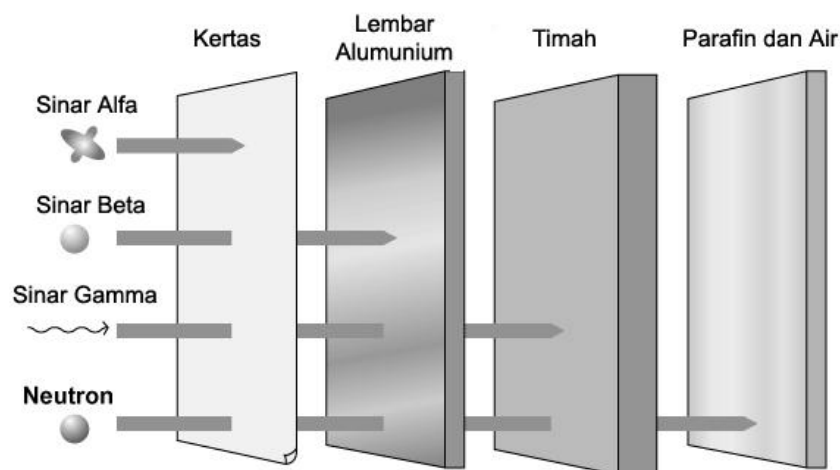
II.1 RADIASI PENGION

Radiasi dalam terminologi fisika secara umum diartikan sebagai pancaran. Sedangkan ionisasi adalah proses perpindahan elektron dari atom bermuatan netral ataupun sebaliknya yaitu atom netral memperoleh tambahan elektron. Radiasi pengion adalah jenis radiasi yang dapat mengionisasi atom-atom atau materi yang dilaluinya. Secara garis besar, radiasi pengion dapat dibagi menjadi radiasi dalam bentuk gelombang elektromagnetik (radiasi elektromagnetik) dan radiasi dalam bentuk partikel (radiasi partikel). Radiasi partikel terbagi lagi menjadi radiasi partikel bermuatan listrik dan tidak bermuatan.^{14,15}

Radiasi pengion dalam bentuk gelombang elektromagnetik adalah sinar X dan sinar gamma. Kedua sinar tersebut memiliki sifat fisik yang hampir sama. Perbedaannya terletak pada frekuensi dan panjang gelombangnya. Frekuensi sinar X berkisar antara 10^{16} hingga 10^{20} Hertz (Hz) dengan panjang gelombang berkisar dari 10^{-9} sampai 10^{-6} cm. Sedangkan frekuensi sinar Gamma berkisar dari 10^{20} sampai 10^{25} Hz dengan panjang gelombang berkisar antara 10^{-11} sampai 10^{-8} cm bergantung energinya. Perbedaan lainnya adalah sinar X dibangkitkan melalui pesawat sinar X, sedangkan sinar Gamma dipancarkan langsung oleh inti atom radioaktif.¹⁴ Selain sinar Gamma (γ) terdapat radiasi lainnya dari inti atom radioaktif yang dikategorikan sebagai radiasi pengion yaitu sinar Alfa (α), Beta (β), Positron dan Neutron.^{14,16}

1. Sinar Alfa (α)

Sinar α adalah inti atom Helium (${}^2\text{He}^4$) dan merupakan partikel dengan muatan listrik +2 dan massanya 4 sma (satuan massa atom). Sinar α dapat dibelokkan oleh medan magnet ke arah kutub negatif. Sinar α memiliki jangkauan sangat pendek serta daya jelajah di udara hanya beberapa sentimeter. Kemampuan sinar α menembus lapisan bahan sangat terbatas, sebagai contoh lapisan kulit mati yang sangat tipis atau kertas HVS sudah cukup untuk menyerap energi partikel sinar α yang dipancarkan inti atom radioaktif (Gambar II.1).^{14,17}



Gambar II.1. Daya tembus sinar Alfa, Beta, Gamma dan Neutron.¹⁷

2. Sinar Beta (β)

Sinar β merupakan partikel bermuatan listrik $-1e$ dan tidak bermassa. Sinar β adalah elektron dan dinotasikan sebagai berikut ${}_{-1}^0$ atau ${}_{-1}e^0$. Sinar β dapat dibelokkan oleh medan magnet ke arah kutub positif berlawanan dengan arah pembelokan sinar α . Daya tembus sinar β lebih jauh dibandingkan sinar α karena

pada saat sinar bertabrakan elektron dengan suatu partikel terjadi gaya tolak menolak dan dipantulkan oleh elektron terluar partikel tersebut dengan arah berbentuk zig-zag.^{14,17}

3. Sinar Gamma (γ)

Sinar γ merupakan radiasi elektromagnetik yang tidak bermassa dan tidak bermuatan sehingga dinotasikan sebagai berikut 0^0 . Sinar γ tidak dibelokkan oleh medan listrik maupun medan magnet. Daya tembus sinar γ paling besar dibandingkan dengan sinar α dan β karena pada saat sinar γ bertabrakan dengan suatu partikel tidak terjadi pemantulan atau penyerapan energi sehingga memiliki arah sinar yang lurus dan dapat menembus materi lebih besar dibandingkan sinar α dan β .^{14,17}

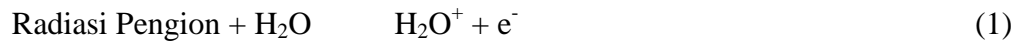
II.2 INTERAKSI RADIASI DENGAN MATERI BIOLOGI

Interaksi radiasi dengan materi biologi merupakan proses yang berlangsung secara bertahap. Tahap awal adalah tahap fisik dan tahap akhir adalah tahap biologik. Secara ringkas tahapan interaksi radiasi dengan materi biologi adalah sebagai berikut.^{14,16}

1. Tahap Fisik.

Tahap fisik merupakan tahap terjadinya absorpsi energi radiasi pengion sehingga menyebabkan proses eksitasi dan ionisasi pada molekul atau atom penyusun bahan biologi. Proses tersebut berlangsung sangat singkat dalam waktu 10^{-16} detik. Proses ionisasi awal dalam sel umumnya adalah terurainya molekul air

menjadi ion positif H_2O^+ dan e^- sebagai ion negatif karena sel sebagian besar tersusun oleh air (70%). Proses terurainya molekul air oleh radiasi pengion dapat ditulis sebagai berikut.¹⁴⁻¹⁶



2. Tahap Fisikokimia

Tahap fisikokimia adalah tahap lanjutan yaitu ion yang terbentuk pada tahap awal mengalami reaksi termasuk reaksi dengan molekul air lainnya sehingga terbentuk radikal bebas. Radikal bebas adalah suatu atom atau molekul bebas yang tidak bermuatan dan mempunyai sebuah elektron tidak berpasangan pada orbit terluarnya.^{14,15} Keadaan tersebut menyebabkan radikal bebas menjadi tidak stabil, sangat reaktif dan toksik terhadap molekul biologi. Tahap fisikokimia berlangsung dalam waktu 10^{-6} detik. Reaksi kimia dalam tahap fisikokimia adalah sebagai berikut. H_2O^+ akan bereaksi membentuk radikal bebas OH^* .^{14,16}



Radikal bebas OH^* dapat membentuk peroksida (H_2O_2) yang bersifat oksidator kuat dengan reaksi berikut.

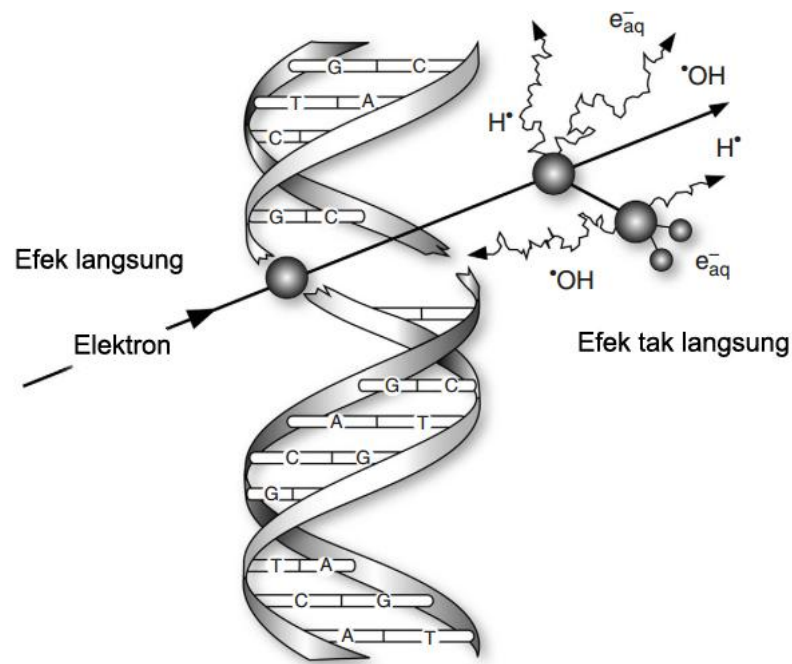


Reaksi lainnya yaitu reaksi elektron bebas dengan molekul air lainnya adalah sebagai berikut.



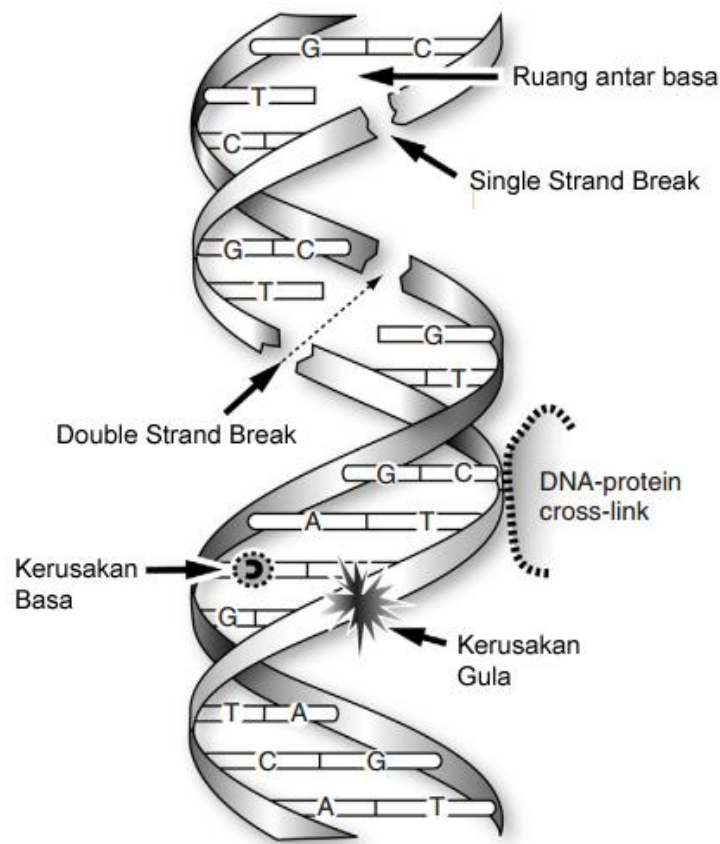
3. Tahap Kimia dan Biologi

Tahap kimia dan biologi berlangsung dalam beberapa detik dan ditandai dengan terjadinya reaksi antara radikal bebas serta peroksida dengan molekul organik dalam sel maupun inti sel. Radikal bebas dapat menginduksi reaksi biokimia yang menimbulkan kerusakan terutama pada DNA. Elektron sekunder yang dihasilkan dari proses pengion pada tahap fisik dapat berinteraksi secara langsung maupun tidak langsung. Interaksi secara langsung terjadi bila energi dari elektron langsung terserap oleh molekul organik penting dalam sel seperti DNA. Sedangkan interaksi secara tidak langsung adalah apabila terlebih dahulu terjadi interaksi radiasi dengan molekul air dalam sel yang efeknya kemudian akan mengenai molekul organik penting (Gambar II.2).¹⁵ Efek langsung radiasi pengion terhadap kerusakan materi biologis dalam tubuh hanya memberikan sumbangan kecil bila dibandingkan dengan efek tak langsung.¹⁴



Gambar II.2. Efek langsung dan tak langsung terhadap DNA.¹⁵

Radiasi dapat menyebabkan beberapa jenis kerusakan pada DNA yaitu perubahan struktur molekul gula atau basa, pembentukan dimer, putusnya ikatan hidrogen antar basa, hilangnya gula atau basa dan lainnya (Gambar II.3). Kerusakan yang lebih berat adalah putusnya salah satu untai DNA (*single strand break/SSB*) dan putusnya kedua untai DNA pada posisi yang berhadapan (*double strand breaks/DSB*). Secara alamiah sel memiliki kemampuan untuk melakukan proses perbaikan terhadap kerusakan DNA dalam batas normal. Perbaikan dapat berlangsung tanpa kesalahan sehingga struktur DNA kembali seperti semula dan tidak menimbulkan perubahan fungsi pada sel.



Gambar II.3. Beberapa jenis kerusakan DNA akibat paparan radiasi pengion.¹⁵

II.3 EFEK STOKASTIK PAPARAN RADIASI DOSIS RENDAH

Berdasarkan proses berlangsungnya terdapat dua jenis paparan radiasi pengion terhadap materi biologi. Pertama adalah paparan dalam waktu singkat (akut) yang melibatkan dosis tinggi sehingga dapat menimbulkan efek biologi seketika atau disebut sebagai efek deterministik. Paparan akut umumnya terjadi pada kecelakaan radiasi. Paparan jenis kedua adalah paparan radiasi pengion dosis rendah yang berlangsung secara terus menerus (kronis) dan menimbulkan efek tertunda (stokastik).¹⁴ Dosis rendah didefinisikan sebagai dosis radiasi yang berkisar antara 0,05 hingga 0,5 Gy.¹⁸

Efek stokastik biasanya tidak segera tampak dan dapat muncul setelah beberapa tahun bahkan puluhan tahun sejak terkena paparan. Efek stokastik dapat muncul dalam bentuk kanker. Tidak dikenal adanya dosis ambang pada efek stokastik, jadi sekecil apapun dosis yang diterima akan menimbulkan kerusakan pada materi biologi. Tinggi rendahnya dosis yang diterima suatu individu tidak mempengaruhi tingkat keparahan efek stokastik yang muncul. Meskipun frekuensi kebolehjadian timbulnya efek stokastik dapat dikurangi dengan menurunkan nilai penerimaan dosis. Pada efek stokastik tidak ada penyembuhan yang spontan.^{14,15}

Kanker merupakan efek stokastik akibat paparan radiasi pengion dosis rendah yang paling menjadi perhatian para peneliti. Studi terhadap pekerja tambang uranium di Eldorado yang bekerja antara tahun 1932 hingga 1980 memperlihatkan bahwa terdapat peningkatan risiko kematian akibat kanker *chronic lymphocytic leukemia* (CLL), *Hodgkin lymphoma* (HL) dan *non-Hodgkin lymphoma* (NHL).¹⁹ Studi lain melaporkan terjadi peningkatan signifikan kejadian kanker CLL pada pekerja tambang uranium di Chezh dan Jerman Timur.^{20,21}

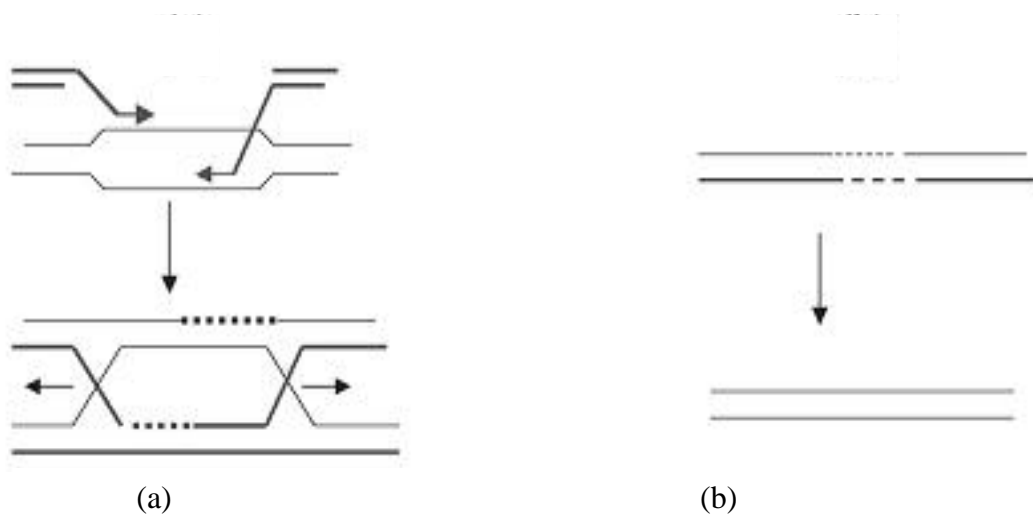
Hingga saat ini data mengenai efek radiasi pengion dosis tinggi sudah diketahui secara jelas. Berbeda dengan dosis tinggi data mengenai efek paparan radiasi pengion dosis rendah masih terbatas dan sulit diketahui secara pasti. Hal tersebut dikarenakan efek yang timbul dapat rancu dengan efek akibat paparan mutagen lain seperti bahan kimia.¹⁴

II.4 MEKANISME PERBAIKAN *DOUBLE STRAND BREAKS* (DSB) DNA

Jenis kerusakan DNA yang paling umum akibat paparan radiasi pengion adalah DSB. *Double Strand Breaks* sangat berpotensi menginduksi terbentuknya patahan pada kromosom (*breaks*) maupun translokasi dan kematian sel. Terdapat dua mekanisme utama perbaikan DSB yaitu *Homologous Recombination* (HR) dan *Non Homologous End Joining* (NHEJ).^{15,22}

Mekanisme HR dilakukan dengan menggunakan *sister chromatid* yang tidak mengalami kerusakan sebagai cetakan (*template*), sehingga proses perbaikan DSB berlangsung secara akurat. Saat mekanisme HR berlangsung *chromatid* yang memiliki DSB akan melakukan kontak fisik dengan molekul DNA yang tidak rusak pada *sister chromatid* serta memiliki sekuens DNA yang sama (*homolog*) untuk digunakan sebagai cetakan dalam proses perbaikan DSB (Gambar II.4). Mekanisme HR berlangsung setelah proses replikasi DNA terjadi. Terdapat beberapa protein yang terlibat dalam mekanisme HR. Salah satu protein tersebut adalah protein *XRCC3* yang berinteraksi dan menstabilisasi protein *Rad51* sebagai salah satu komponen penting pada mekanisme HR. Protein tersebut dikode oleh gen *X-ray repair cross complementing-3 (XRCC3)*.^{15,22,23}

Berbeda dengan HR mekanisme NHEJ tidak menggunakan *sister chromatid* sebagai cetakan dalam proses perbaikan DSB dan dapat berlangsung pada seluruh tahapan dalam siklus sel. Hal tersebut menyebabkan mekanisme NHEJ memiliki kecenderungan dalam melakukan kesalahan sehingga dihasilkan sekuens DNA yang tidak tepat.^{15,22,23}



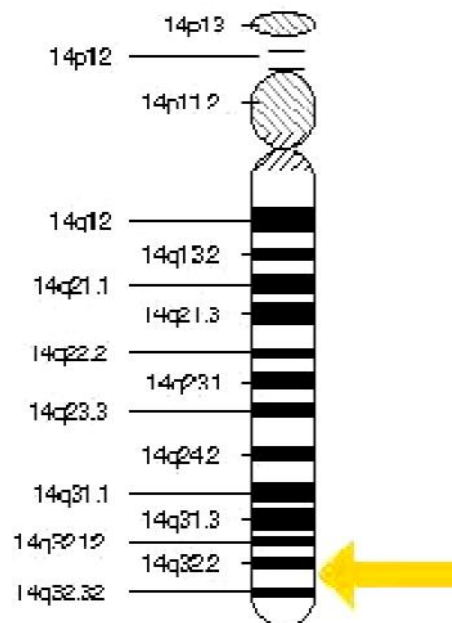
Gambar II.4. Skema mekanisme perbaikan HR (a) dan NHEJ (b).¹⁵

Mekanisme perbaikan DNA berperan penting dalam mencegah terjadinya mutasi dan menjaga kestabilan genom. Polimorfisme tertentu pada gen yang terlibat dalam proses perbaikan DNA dapat berkontribusi terhadap peningkatan risiko penyakit tertentu termasuk kanker.²²

II.5 GEN *XRCC3*

Gen *XRCC3* terletak pada lengan panjang kromosom 14 (14q32.3) dengan panjang susunan basa lebih dari 17 kb (17.870 pasangan basa) (Gambar II.5). Gen *XRCC3* tersusun dari 10 ekson dan protein *XRCC3* terdiri dari 346 asam amino.²³ Gen *XRCC3* merupakan salah satu dari kelompok gen *XRCC*. Gen *XRCC* diketahui terutama berperan dalam melindungi sel mamalia dari kerusakan akibat paparan radiasi pengion. Proses perlindungan tersebut melalui perbaikan kerusakan DNA yang rusak akibat paparan radiasi pengion. Proses perbaikan DNA melalui mekanisme HR dilakukan terutama pada fase S dan G2 akhir dari siklus sel saat terdapat proses replikasi DNA. Protein utama pada mekanisme HR

di eukariotik adalah protein *RAD51*. Protein tersebut memiliki beberapa paralog antara lain adalah *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D*, *XRCC2* dan *XRCC3*.²⁴



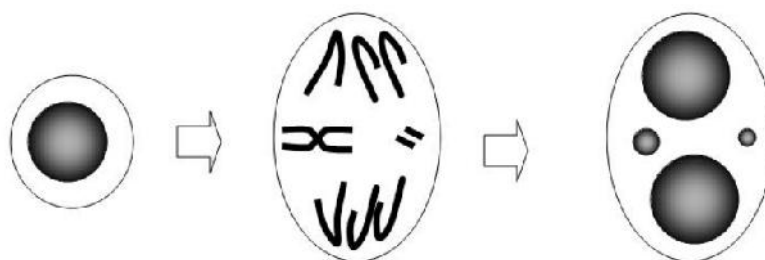
Gambar II.5. Peta lokasi gen *XRCC3* pada kromosom 14.²⁶

Beberapa studi epidemiologi telah dilakukan untuk mengetahui hubungan antara polimorfisme T241M pada gen *XRCC3* dengan risiko kanker akan tetapi hasil yang diperoleh belum terlalu jelas. Studi meta-analisis terbaru menunjukkan secara keseluruhan polimorfisme T241M pada gen *XRCC3* terkait erat dengan peningkatan risiko kanker. Peningkatan signifikan risiko kanker payudara dan ginjal ditemukan pada ras kaukasian.²⁵

II.5 MIKRONUKLEUS

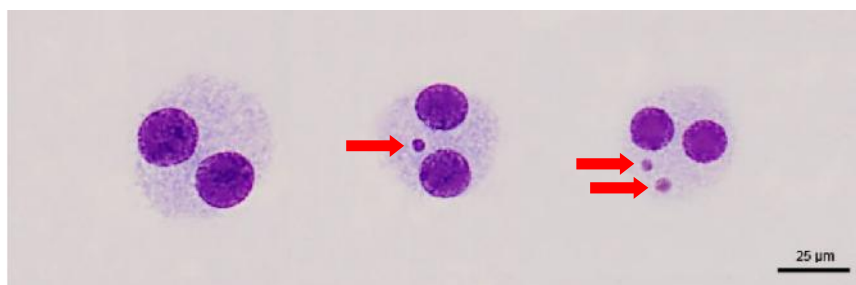
Paparan radiasi pengion dapat menyebabkan patahan pada lengan kromosom sehingga terbentuk fragmen asentrik. Fragmen asentrik dan kromosom

yang mengalami patahan apabila tidak dapat berinteraksi dengan benang-benang *spindle* pada tahap anafase akan membentuk nukleus kecil diluar nukleus utama saat proses sitokinesis (Gambar II.6). Nukleus kecil tersebut dinamakan mikronukleus. Analisis mikronukleus pada sel limfosit darah tepi pertama kali diperkenalkan oleh Countryman dan Heddle.²⁷ Teknik analisis mikronukleus tersebut belum menggunakan metode untuk menghambat proses sitokinesis sehingga sulit untuk mendapatkan jumlah sel binukleus yang representatif untuk dianalisis. Teknik analisis mikronukleus kemudian dikembangkan oleh Fenech dan Morley pada tahun 1985 dengan menggunakan *Cytochalasin-B* sebagai penghambat proses sitokinesis.²⁷



Gambar II.6. Mekanisme proses pembentukan mikronukleus.²⁷

Analisis mikronukleus dilakukan dengan menghambat proses sitokinesis sel menggunakan *Cytochalasin-B* agar dapat mengidentifikasi fragmen atau patahan kromosom akibat paparan radiasi pengion maupun kromosom utuh yang tidak tersegregasi dengan baik pada tahap anafase. Fragmen atau kromosom utuh yang mengalami patahan akan menjadi mikronukleus pada tahap sitokinesis. Mikronukleus akan tampak dalam sitoplasma dan berada dekat dua inti anak sebagai hasil pembelahan mitosis (binukleus) (Gambar II.7).²⁷



Gambar II.7. Sel binukleus normal (kiri), sel binukleus dengan satu mikronukleus yang ditunjukkan dengan panah merah (tengah) dan sel binukleus dengan dua mikronukleus (kanan).²⁷

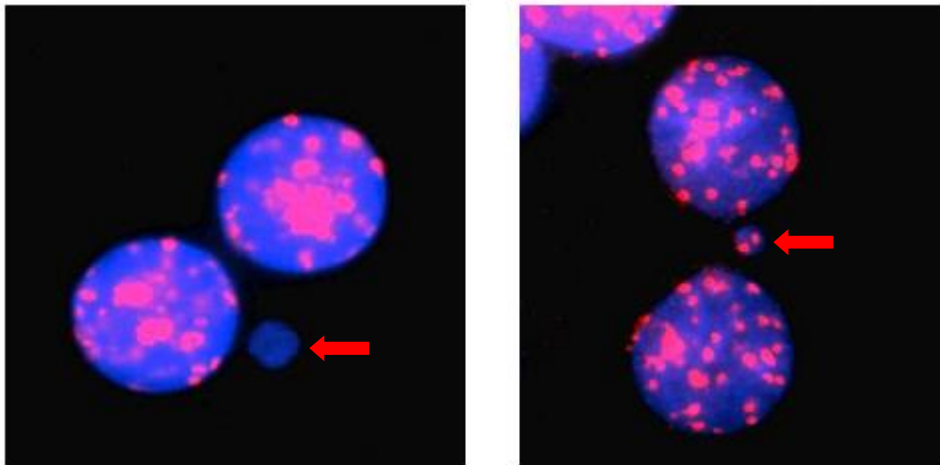
Terdapat beberapa kriteria dalam memilih sel binukleus yang harus diamati dalam analisis mikronukleus. Pertama sel harus memiliki dua nukleus dan kedua nukleus memiliki membran inti yang jelas serta berada dalam sitoplasma yang sama. Kriteria berikutnya adalah kedua nukleus memiliki ukuran dan intensitas warna yang serupa. Kedua nukleus dapat terhubung atau tidak oleh *nucleoplasmic bridges* dengan panjang tidak lebih dari seperempat rerata diameter kedua nukleus. Kedua nukleus dapat bersinggungan akan tetapi sebaiknya tidak saling tumpang tindih, apabila tumpang tindih bisa diamati apabila batas antara kedua nukleus dapat dibedakan dengan jelas. Batas sitoplasma sel binukleus dapat dibedakan secara jelas dengan batas sel binukleus lain yang berdekatan.²⁷

Beberapa faktor dapat menyebabkan peningkatan frekuensi mikronukleus. Studi memperlihatkan bahwa frekuensi mikronukleus pada perempuan sedikit lebih tinggi dibandingkan dengan laki-laki. Faktor usia diketahui berkorelasi dengan peningkatan frekuensi mikronukleus. Semakin tinggi usia seseorang umumnya akan semakin tinggi frekuensi mikronukleus pada sel limfosit darah

tepi.²⁸ Faktor lain yang diduga dapat meningkatkan frekuensi mikronukleus adalah kebiasaan merokok. Suatu studi yang dilakukan untuk mengetahui hubungan antara kebiasaan merokok dengan frekuensi mikronukleus memperlihatkan bahwa terjadi peningkatan mikronukleus pada kelompok perokok berat yang menghabiskan lebih dari 30 batang rokok setiap harinya.²⁹

Frekuensi mikronukleus pada sel limfosit tepi dapat digunakan sebagai biomarker untuk memprediksi risiko kanker. Studi memperlihatkan bahwa terdapat kaitan erat antara frekuensi mikronukleus dengan kanker urogenital dan gastrointestinal. Studi tersebut menyimpulkan bahwa kerusakan genetik yang diketahui dengan uji mikronukleus pada sel limfosit darah tepi merefleksikan proses karsinogenik awal pada organ target. Peningkatan mikronukleus dapat mengindikasikan gangguan pada proses perbaikan DNA sehingga terjadi ketidakberaturan regulasi ekspresi gen dan instabilitas kromosom yang pada akhirnya menyebabkan kanker.³⁰

Pengembangan teknik analisis mikronukleus dapat dilakukan dengan menggunakan zat pewarna berpendar (*fluorescence*) khusus untuk mendeteksi dan memvisualisasikan sentromer (*pancentromeric probe*), sehingga dapat dibedakan mikronukleus yang memiliki sentromer atau tidak didalamnya (Gambar II.8). Teknik analisis mikronukleus dengan menggunakan *pancentromeric probe* dapat meningkatkan sensitivitas dalam mendeteksi kerusakan akibat paparan radiasi pengion dosis rendah. Saat ini diketahui bahwa sebagian besar mikronukleus yang terbentuk akibat paparan radiasi berasal dari fragmen kromosom dan tidak memiliki sentromer.²⁷



Gambar II.8. Sel binukleus dengan satu mikronukleus yang tidak memiliki sentromer didalamnya (kiri) dan sel binukleus dengan mikronukleus yang memiliki sentromer didalamnya pada sebelah kanan (ditunjukkan dengan panah merah).²⁷

II.6 GEN *XRCC3* DAN MIKRONUKLEUS

Beberapa penelitian telah dilakukan untuk mengetahui hubungan antara polimorfisme pada gen *XRCC3* terutama polimorfisme T241M dengan peningkatan frekuensi mikronukleus. Penelitian terhadap pekerja radiasi di rumah sakit memperlihatkan bahwa individu dengan genotip TT cenderung memiliki frekuensi mikronukleus lebih tinggi dibandingkan dengan pekerja radiasi yang memiliki genotip CT atau CC. Secara keseluruhan frekuensi mikronukleus pada pekerja radiasi rumah sakit lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kontrol.³¹

Penelitian lain pada pekerja radiasi industri memperlihatkan fenomena yang serupa yaitu individu dengan genotip CT dan TT gen *XRCC3* memiliki frekuensi mikronukleus lebih tinggi dibandingkan dengan yang memiliki genotip

CC. Terdapat kemungkinan bahwa individu dengan genotip TT menghasilkan protein yang tidak sempurna sehingga mengakibatkan proses perbaikan kerusakan DNA akibat paparan radiasi pengion tidak optimal dan menyebabkan peningkatan frekuensi mikronukleus.³²

Salah satu kerusakan DNA yang paling berbahaya akibat paparan radiasi pengion adalah DSB. Kerusakan DNA berupa DSB dianggap sangat penting secara biologis karena proses perbaikan DSB lebih sulit untuk dilakukan dibandingkan dengan proses perbaikan terhadap kerusakan DNA lainnya.¹¹ Gen yang terlibat dalam proses perbaikan DNA saat ini merupakan biomarker paparan mutagen kimiawi maupun fisik yang banyak diteliti.³³

Studi literatur memperlihatkan bahwa gen yang terlibat dalam proses perbaikan DNA dapat mempengaruhi terbentuknya mikronukleus.³⁴ Berdasarkan studi literatur lain diketahui bahwa individu dengan genotip TT atau CT memiliki frekuensi mikronukleus lebih tinggi dibandingkan dengan yang memiliki genotip CC.³⁵ Individu penderita kanker payudara dengan genotip CC pada gen *XRCC3* diketahui memiliki frekuensi mikronukleus sedikit lebih tinggi dibandingkan dengan yang memiliki genotip CT atau TT.³⁶

II.7 MIKRONUKLEUS DAN KANKER

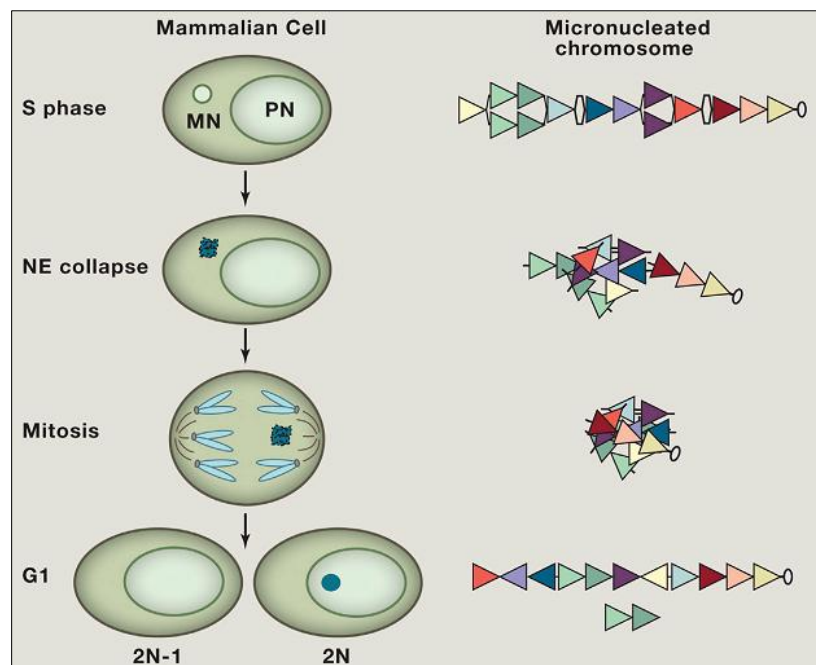
Hingga saat ini diketahui bahwa terdapat hubungan antara frekuensi mikronukleus dan risiko kanker dari beberapa studi yang telah dilakukan. Studi internasional yang dilakukan *HUMAN MicroNucleus (HUMN) project* terhadap 6718 individu dari 10 negara berbeda mulai dari tahun 1980 hingga 2002, memperlihatkan bahwa frekuensi mikronukleus pada sel limfosit darah tepi dapat

digunakan sebagai penanda biologis (biomarker) dari risiko kanker dalam suatu populasi individu yang sehat. Hasil tersebut memperkuat dugaan bahwa kerusakan genetik pada sel limfosit merefleksikan terjadinya proses karsinogenesis awal pada jaringan.^{30,37} Beberapa penelitian memperlihatkan bahwa terjadi peningkatan frekuensi mikronukleus pada pasien kanker terutama pada kanker payudara dan paru-paru dibandingkan dengan kelompok kontrol.³⁸

Mikronukleus diduga berperan penting dalam fenomena *chromothripsis* yang merupakan penyebab utama pada inisiasi dan perkembangan kanker. *Chromothripsis* adalah suatu peristiwa pertukaran materi genetik yang melibatkan satu atau beberapa kromosom sehingga terjadi perubahan genom yang sangat kompleks dalam sel.³⁹ Kerusakan genomik pada kanker disebabkan oleh mutasi titik dan perubahan susunan materi genetik dalam kromosom yang umumnya terjadi secara bertahap melalui banyak proses pembelahan sel. Saat ini dengan berkembangnya teknologi sekuensing terhadap keseluruhan genom diketahui bahwa proses mutasi dalam jumlah besar dapat terjadi sekaligus selama satu kali proses pembelahan sel yang disebut sebagai *chromothripsis*.⁴⁰

Studi terbaru memperlihatkan bahwa keberadaan mikronukleus dapat menginisiasi terjadinya fenomena *chromothripsis*.⁴⁰ Hingga saat ini diketahui bahwa mikronukleus dapat hilang atau bergabung ke dalam sel inti anakan setelah sel melalui proses pembelahan mitosis sehingga menyebabkan penyatuan mutasi pada materi genetik di mikronukleus ke dalam genom. Terdapat beberapa faktor yang menyebabkan mikronukleus dapat menginisiasi *chromothripsis*. Pertama saat sel memasuki tahap S dalam siklus sel terjadi replikasi DNA di kromatin

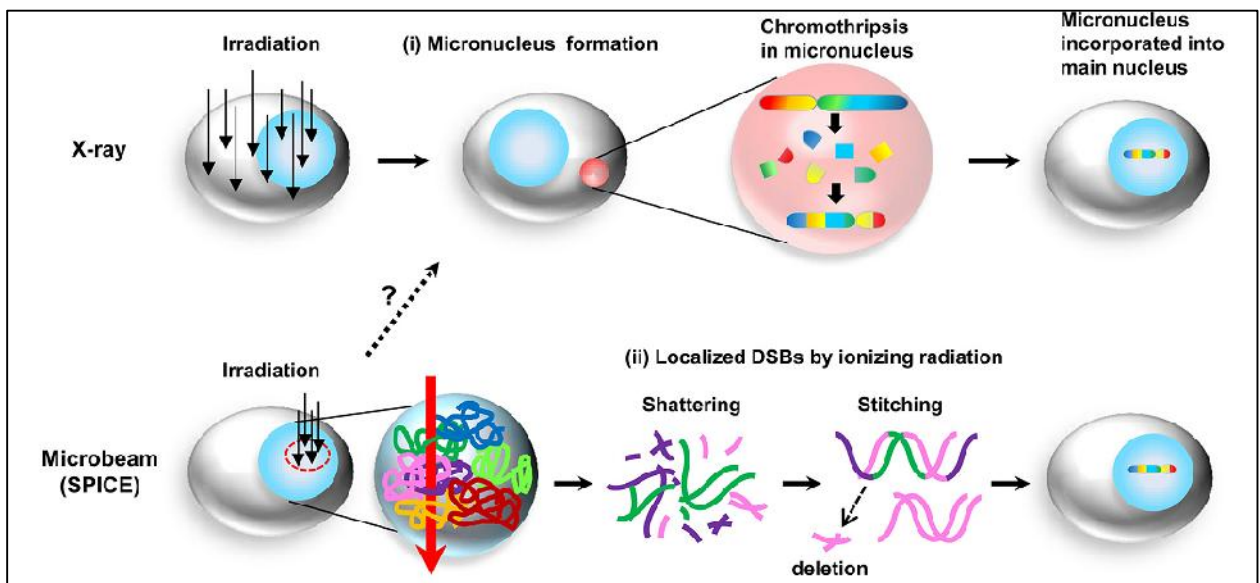
dalam mikronukleus. Selanjutnya selama proses replikasi terjadi kerusakan pada membran mikronukleus yang menyebabkan kerusakan DNA termasuk DSB. Setelah sel melalui tahap mitosis maka kromatin akan kembali diselubungi oleh membran dan mekanisme proses perbaikan kerusakan DNA dilakukan dengan menyusun kembali secara acak urutan untai DNA sehingga terjadi *chromothripsis* (Gambar II.9).⁴¹



Gambar II.9. Skema terjadinya *chromothripsis* yang diinisiasi oleh mikronukleus.⁴¹

Meskipun mikronukleus dapat menginisiasi terjadinya *chromothripsis*, terdapat dugaan bahwa *chromothripsis* tidak hanya dapat disebabkan oleh mikronukleus. Pertanyaan selanjutnya kemudian timbul yaitu apakah mikronukleus merupakan penyebab utama terjadinya *chromothripsis* pada seluruh tipe sel atau terdapat mekanisme lain yang dapat menyebabkan *chromothripsis*.

Studi terbaru lainnya telah dilakukan untuk mengetahui apakah *chromothripsis* dapat diinisiasi secara buatan (*artificial*) dengan paparan radiasi pengion.⁴² Studi tersebut memperlihatkan bahwa paparan radiasi pengion pada area didalam nukleus dapat menginisiasi kerusakan kromosom yang sangat kompleks dan diduga merupakan akibat *chromothripsis* (Gambar II.10).⁴²



Gambar II.10. Skema proses *chromothripsis* yang diakibatkan oleh paparan radiasi pengion terhadap seluruh bagian sel (atas) ataupun paparan pada daerah inti sel (bawah). Proses *chromothripsis* akibat paparan radiasi pengion di seluruh bagian sel terjadi melalui mikronukleus yang terbentuk setelah melalui proses pembelahan sel. Proses *chromothripsis* pada daerah inti sel dapat menyebabkan kerusakan pada untai DNA yaitu DSB, dan proses perbaikan DSB tidak berjalan sempurna sehingga terbentuk *chromothripsis*.⁴²

II.8 PUSAT REAKTOR SERBA GUNA (PRSG), BATAN

Pusat Reaktor Serba Guna (PRSG), BATAN merupakan salah satu pusat penelitian yang berada di kawasan Pusat Penelitian Ilmu Pengetahuan dan Teknologi (PUSPITEK), Serpong. Pusat Reaktor Serba Guna bertugas mengelola dan mengoperasikan reaktor nuklir penelitian Serba Guna G.A. Siwabessy (RSG-GAS). Tugas pokok PRSG berdasarkan KEPPRES No.197 tahun 1998 adalah melaksanakan penelitian dan pengembangan teknologi reaktor, mengoperasikan reaktor RSG-GAS, melakukan pelayanan iradiasi serta bertanggung jawab terhadap keselamatan reaktor.^{43,44}

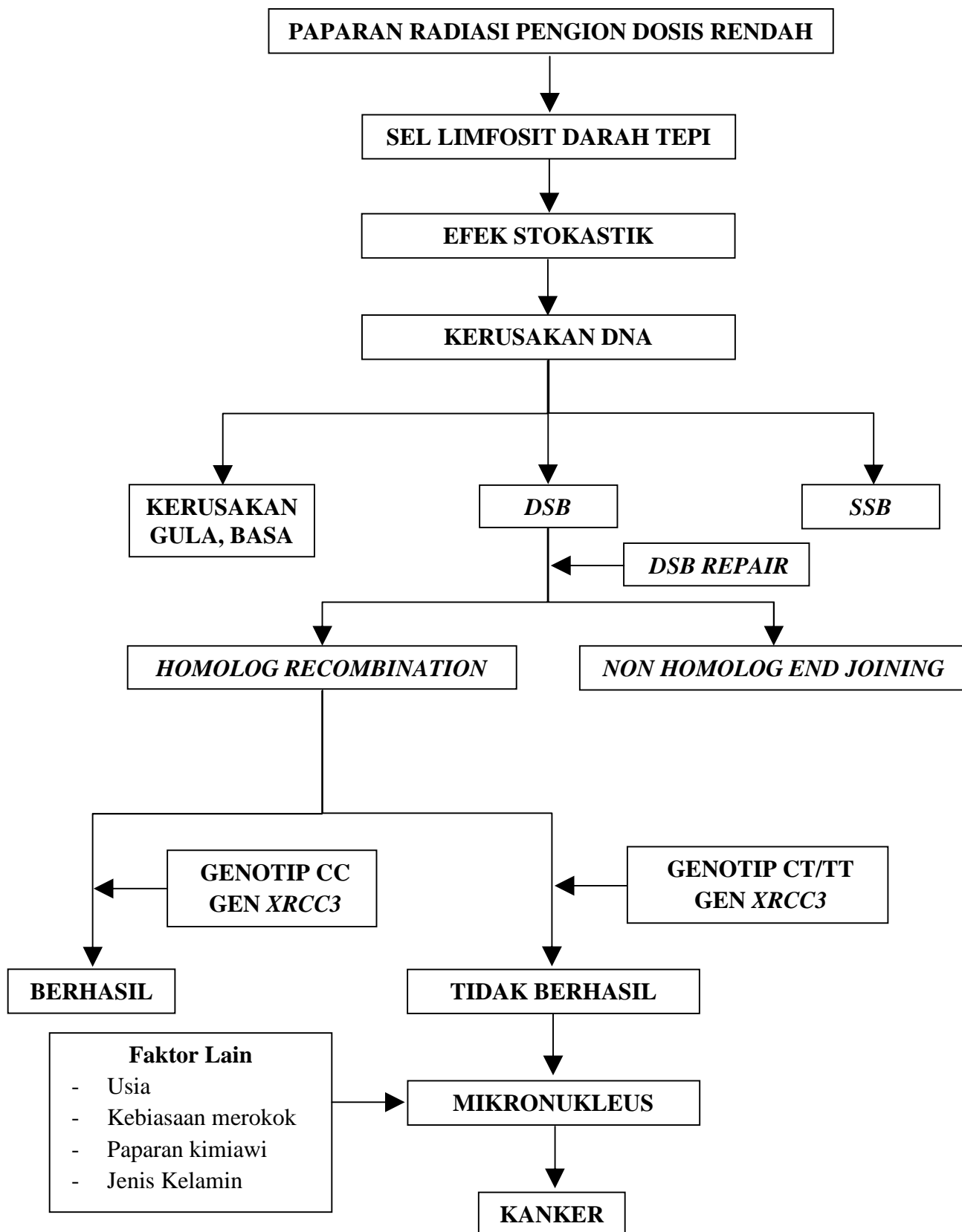
Reaktor Serba Guna G.A. Siwabessy dibangun sejak tahun 1983 dan kemudian diresmikan oleh presiden Republik Indonesia pada tanggal 20 Agustus 1987. Reaktor Serba Guna G.A. Siwabessy merupakan satu dari tiga reaktor penelitian yang dimiliki dan dioperasikan oleh BATAN. Reaktor Serba Guna G.A. Siwabessy memiliki kemampuan untuk membangkitkan daya sebesar 30 MegaWatt (MW), akan tetapi untuk efisiensi RSG-GAS dioperasikan pada daya 15 MW. Reaktor lainnya adalah reaktor Kartini yang berada di Yogyakarta dan reaktor TRIGA 2000 di Bandung.^{44,45}

Kegiatan pengoperasian RSG-GAS berpotensi menghasilkan paparan radiasi beta, gamma, serta neutron. Pemantauan dosis radiasi eksternal yang diterima oleh pekerja radiasi PRSG dilakukan dengan menggunakan dosimeter perorangan yaitu *Thermoluminisence Dosimeter* (TLD). Pekerja radiasi PRSG menggunakan 3 jenis kartu TLD yang terdiri dari 2 jenis untuk beta, gamma dan neutron serta 1 jenis untuk Beta dan Gamma. Studi pemantauan penerimaan dosis

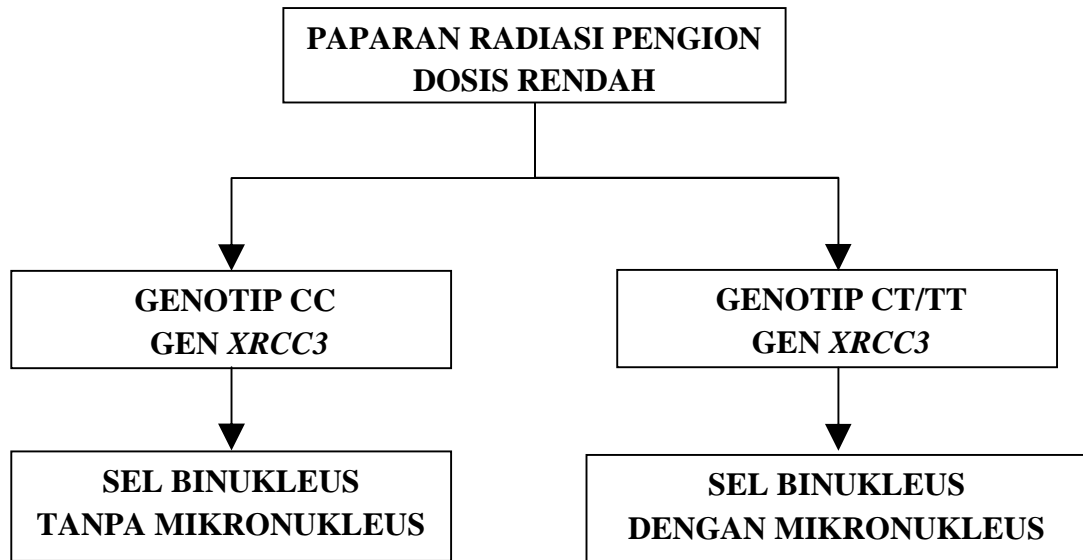
pekerja radiasi PRSG memperlihatkan bahwa pekerja radiasi pada bidang Operasi Reaktor merupakan kelompok yang paling banyak menerima paparan radiasi eksternal. Tercatat bahwa nilai rerata penerimaan dosis eksternal ekuivalen seluruh tubuh atau Hp (10) pekerja radiasi PRSG pada tahun 2012 adalah sebesar 0,1075 mSv.⁴⁶

Selain pemantauan paparan radiasi eksternal dilakukan pemantauan radiasi internal terhadap pekerja radiasi PRSG dengan pengukuran langsung aktivitas radionuklida dalam tubuh (*in vivo*) menggunakan *Whole Body Counter* (WBC) atau dengan analisis urine (*in vitro*). Studi pemantauan penerimaan paparan radiasi internal pada pekerja Pusat Penelitian Tenaga Nuklir (PPTN) Serpong menggunakan WBC memperlihatkan tidak terdeteksi adanya paparan internal pada pekerja radiasi PRSG.⁴⁷

II.9 KERANGKA TEORI



II.10 KERANGKA KONSEP



BAB III

HIPOTESIS

Berdasarkan penjelasan yang telah diuraikan sebelumnya, maka hipotesis penelitian adalah sebagai berikut.

1. Terdapat perbedaan frekuensi mikronukleus pada sel binukleus pekerja radiasi dibandingkan dengan kelompok kontrol.
2. Terdapat peningkatan frekuensi mikronukleus pada sel binukleus pekerja radiasi dengan genotip CT/TT pada gen *XRCC3* dibandingkan dengan yang memiliki genotip CC.
3. Analisis mikronukleus dapat digunakan untuk mengetahui tingkat kerusakan DNA terutama DSB akibat paparan radiasi pengion pada sel limfosit darah tepi pekerja radiasi.