

# PENERAPAN EFEK INTERAKSI RADIASI DENGAN SISTEM BIOLOGI SEBAGAI DOSIMETER BIOLOGI

YANTI LUSIYANTI, MUKH SYAIFUDIN

*Pusat Teknologi Keselamatan dan Metrologi Radiasi – BATAN*

*Jl Lebak Bulus Raya No 49*

*Jakarta 12070 Telp (021) 7513906*

## Abstrak

**PENERAPAN EFEK INTERAKSI RADIASI DENGAN SISTEM BIOLOGI SEBAGAI DOSIMETER BIOLOGI.** Interaksi radiasi pengion dengan sistem biologi dapat menyebabkan berbagai macam efek biologik yang akan dimanifestasikan baik pada tingkat seluler, sitogenetik maupun tingkat molekuler. Berbagai macam metode biologik yang dimaksudkan untuk memperkirakan dosis radiasi telah dikembangkan oleh banyak peneliti menggunakan efek tersebut terutama dalam hal terjadinya peristiwa kecelakaan radiasi. Hal ini dipertegas lagi dengan kenyataan bahwa dosimetri fisik tidak dapat diandalkan secara sendirian. Dengan kelebihan dan kekurangannya masing-masing, ulasan ulang ini memberikan gambaran yang meluas akan pentingnya uji atau biomarker dalam dosimetri biologi seperti kromosom disentrik, mikronuklei, fragmen kromosom, biokimia darah dan spermatogenesis. Adapun sampel biologik yang dapat dipergunakan untuk pengkajian dosis radiasi yang diterima oleh pekerja maupun korban kecelakaan antara lain darah, sperma, rambut, dan urin.

Kata kunci : Interaksi radiasi pengion, sistem biologi

## Abstract

**THE APPLICATION OF EFFECTS OF INTERACTION BETWEEN RADIATION AND BIOLOGICAL SYSTEM AS BIOLOGICAL DOSIMETER.** Interaction between ionizing radiation with biological system could results in various types of biological effects which will be manifested either in cellular, cytogenetics or molecular levels. Various types of biological methods with the aim for predicting radiation dose have been developed by many researchers by using these effects mainly in the case of radiation accident. This case is supported by the fact that physical dosimetry could not available as alone. With their own advantages and disadvantages, this review provides a broader figure about the importance of assays or markers in biological dosimetry such as dicentric chromosome, micronuclei, chromosomal fragment, biochemistry of blood and spermatogenesis. Whereas the biological samples that can be used for assessing the radiation dose received by workers or accidental victims are blood, sperm, hair, and urine.

Keywords: Interaction between ionizing radiation, biological system

## PENDAHULUAN

Pemanfaatan teknologi nuklir untuk kesejahteraan manusia telah merambah ke berbagai bidang kehidupan seperti kesehatan, industri dan riset kebumihan, energi, pangan dan pertanian, ilmu fisika dan kimia, serta kelautan dan hidrologi, dan lain-lain<sup>[1]</sup>. Seiring dengan perkembangan pemanfaatan teknologi nuklir tersebut, maka sangat dibutuhkan metode, teknik dan atau uji yang handal guna menentukan besarnya dosis radiasi yang diterima oleh seseorang sehingga menjamin keselamatan para pengguna dan masyarakat pemakai lainnya. Meskipun untuk para pekerja radiasi hal ini telah dilakukan dengan pemantauan dosis radiasi melalui pemakaian dosimeter fisika, akan tetapi masih perlu ditunjang dengan metode biologi<sup>[2]</sup>. Pentingnya metode biologi untuk memperkirakan dosis telah ditunjukkan oleh dua peristiwa kecelakaan radiasi yang serius yakni Chernobyl dan Goiania<sup>[3]</sup>. Dalam kedua kasus tersebut, metode fisik dapat dikatakan sama sekali tidak berguna untuk dosimetri dan pengkajian untuk tindakan pengobatan terhadap korban.

Penyerapan energi dari radiasi ke dalam bahan biologik dapat menyebabkan eksitasi atau ionisasi. Eksitasi adalah munculnya satu elektron dalam suatu atom atau molekul pada tingkat energi yang lebih tinggi tanpa pengusiran elektron. 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, baik sinar-X, gamma atau partikel bermuatan maupun tidak bermuatan 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. Atom dalam sasaran dapat tereksitasi atau terionisasi dan akan memulai serangkaian kejadian yang mengarah ke perubahan biologik. Radiasi juga dapat berinteraksi dengan atom atau molekul lain dalam sel (terutama air) untuk menghasilkan radikal bebas yang dapat berdifusi lebih jauh untuk mencapai dan melukai sasaran kritis dalam sel<sup>[4]</sup>. Semua perubahan yang terjadi akibat interaksinya dengan radiasi pengion dalam materi biologik dapat digunakan untuk menentukan besarnya dosis radiasi.

Interaksi radiasi pengion dalam sel mamalia dapat menginduksi sejumlah besar jenis kerusakan molekuler dalam DNA seperti *single strand breaks* (ssb), *double strand breaks* (dsb), berbagai jenis kerusakan basa dan ikat silang (*cross-links*) DNA-protein<sup>[5,6]</sup>, serta kombinasi lokal dari semua kerusakan tersebut. Sifat yang khas dari radiasi pengion adalah kemampuannya dalam menyebabkan sejumlah kerusakan dengan dimensi DNA helix atau lebih besar lagi. Perhitungan dan penelitian saat ini difokuskan pada kerusakan radiasi pada DNA

karena terbukti berperan dalam menyebabkan mutasi<sup>[7]</sup>, aberasi kromosom<sup>[8]</sup>, inaktivasi sel dan efek seluler lainnya yang tergantung pada integritas genom<sup>[9]</sup>. Pada prinsipnya terdapat tiga tahapan interaksi antara radiasi pengion dengan materi (DNA) yang dilaluinya yakni pertama, perjalanan partikel pengion dalam lingkungan DNA, kedua, simulasi target (sasaran) biologik dan ketiga adalah langkah atau proses menuju pembentukan kerusakan awal biologik, dengan segala ketidak tentuannya. Studi lebih dari 40 tahun juga menunjukkan bahwa sel raksasa (*giant*) terbentuk baik secara *in vivo* maupun secara *in vitro* setelah pajanan radiasi pengion. Di dalam sel tersebut, volume sel dan DNA, RNA serta massa protein bertambah hingga 20-200 kali lipat daripada sel normal. Sebagian besar pengamatan menunjukkan bahwa sel raksasa terbentuk setelah radiasi dosis 1,5 Gy atau lebih, meskipun dapat juga terjadi pada dosis serendah 0,12 Gy<sup>[10]</sup>.

### DOSIMETRI BIOLOGI

Prinsip dosimetri biologi adalah memperkirakan dosis (serap) radiasi dengan mengukur perubahan yang terjadi akibat radiasi pada tubuh manusia. Dosimetri ini memiliki sejumlah aplikasi. Salah satu yang paling menonjol adalah dalam kasus kecelakaan radiasi yang tidak disertai dengan dosimetri fisik. Kadangkala metode dosimetri fisik harus dilengkapi atau didukung oleh uji biologik, sebagai contoh terjadinya pajanan sebagian tubuh (parsial) dengan dosimetri fisik diluar area radiasi. Cek silang dosis yang diukur secara fisik memang diperlukan pada kondisi tertentu. Akan tetapi, jika dosis ditentukan secara biologik, variabilitas biologik akan mempengaruhinya, karena diyakini untuk individu yang radiosensitif akan memiliki efek yang lebih besar pada materi biologiknya daripada ukuran rata-rata. Metode fisik sama sekali tidak sesuai untuk maksud ini<sup>[11]</sup>. Dosis serap merupakan besaran fisik paling penting untuk mengevaluasi potensi respon biologik sebagai akibat pajanan terhadap radiasi pengion. Dosimetri fisik pada umumnya dilakukan dengan menggunakan peralatan yang sensitif terhadap efek fisik dari radiasi pengion. Akan tetapi dalam banyak kasus yang melibatkan pajanan akibat kecelakaan secara nyata atau terduga, seseorang tersebut tidak menggunakan dosimeter, dan karena itu dosimetri fisik tidak dapat mewakili. Dalam situasi demikian maka studi efek biologik dini yang diinduksi oleh radiasi pengion telah diusulkan baik sebagai pelengkap maupun metode alternatif untuk penentuan dosis<sup>[12]</sup>.

Untuk materi biologi, sel darah perifer merupakan salah satu diantara berbagai macam materi yang dapat dimanfaatkan dengan sel limfosit menjadi andalan utama karena berbagai kelebihanannya. Materi biologi yang lain yang dapat digunakan meliputi sel induk, kuku, gigi, rambut, sperma dan urin. Limfosit manusia adalah sel yang memiliki masa hidup panjang serta mudah diperoleh dari sampel darah. Karena sebagian besar dalam keadaan tidak membelah, maka mereka pada umumnya pada keadaan fasa sel  $G_0$  yakni fase

sebelum replikasi DNA. Sel ini dapat distimulasi secara *in vitro* untuk melakukan pembelahan mitotik dengan memberi suatu protein *phytohemagglutinin* (PHA) dan dapat dihentikan pada metafase pertama dengan menggunakan senyawa colcemid setelah 45 jam dikultur pada 37°C. Visualisasi dapat dilakukan dengan pewarna Giemsa atau dengan suatu pelacak (probe) *Fluorescence in situ hybridization* (FISH) dan dihitung kelainan yang terjadi dalam sel. Untuk mengetahui ada tidaknya sel yang berasal dari metafase kedua maka dapat digunakan BrdU yakni pewarnaan fluoresen plus Giemsa (FPG)<sup>[13]</sup>.

## DISENTRIK SEBAGAI DOSIMETER HANDAL

Sebagaimana disebutkan di atas bahwa dosimetri biologi (biodosimetri) didasarkan pada pengamatan efek biologik akibat radiasi (bioindikator) dalam rangka menghubungkan-kannya dengan dosis radiasi. Di antara bioindikator dalam biodosimetri, penghitungan aberasi kromosom adalah metode yang paling sesuai untuk mengevaluasi pajanan pada seseorang. Penghitungan aberasi kromosom akibat radiasi dari limfosit darah perifer telah dikembangkan sebagai alat dosimetrik yang berharga dalam proteksi radiasi. Penetapan frekuensi aberasi kromosom dalam sel limfosit manusia merupakan cara yang sangat berguna dalam mengkaji dosis serap dari radiasi pengion terhadap seseorang<sup>[14]</sup>. Dengan demikian dosimetri biologi berperan penting dalam penelitian dan pengkajian suatu kecelakaan radiasi karena dapat memberikan informasi yang berharga tentang adanya konsekuensi pada kesehatan baik efek stokastik maupun deterministik. Sebagai alternatif, pemeriksaan kondisi korban setelah kecelakaan radiasi yang tidak memperbesar tingkat kerusakan kromosom saat ini dapat dijadikan sebagai info kepastian pada pasien, keluarganya dan dokter yang menangani. Aberasi setelah iradiasi sel pada fase G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> dari siklus sel adalah dicentric exchanges, centric rings, dan monocentric exchanges (translocations). Aberasi kromosom disentrik, cincin dan fragmen pada umumnya dikategorikan sebagai spesifik untuk pajanan radiasi, dan bentuk-bentuk aberasi tersebut dikelompokkan sebagai tidak stabil karena keberadaannya dalam tubuh menurun dengan siklus pembelahan sel<sup>[15]</sup>.

Dari semua kerusakan sel akibat radiasi, kromosom disentrik diyakini spesifik terjadi akibat pajanan radiasi sehingga aberasi disentrik ini digunakan secara luas sebagai dosimeter biologi dan umumnya mudah diamati pada sel limfosit darah tepi. Selain mudah diambil, sel limfosit merupakan sel yang paling sensitif terhadap radiasi; dosis tunggal 0,2 Gy sudah dapat menimbulkan aberasi kromosom yang dapat dideteksi. Frekuensi terjadinya aberasi kromosom bergantung pada jenis dan dosis radiasi yang diterima. Penentuan dosis radiasi pengion yang diterima seorang pekerja radiasi dapat ditentukan dengan menggunakan kurva standar aberasi kromosom sebagai fungsi dari jumlah

disentrik per sel limfosit. Teknik ini dapat digunakan untuk memperkirakan dosis sinar gamma atau sinar-X dari 0,25 Gy sampai 6-8Gy.

Aberasi translokasi dan delesi ternyata masih dapat dijumpai pada para korban bom atom Hiroshima dan Nagasaki, sehingga masih dapat ditemukan sejak terjadi lebih dari setengah abad lalu. Dengan demikian, meskipun selang waktunya cukup lama sejak terpajan radiasi atau pada kasus pajanan kronik, masih mungkin memperkirakan dosis yang diterima dengan menggunakan translokasi sebagai indikator<sup>[16]</sup>. Tetapi kebolehjadian translokasi secara spontan atau alamiah pada manusia dewasa sehat lebih besar yaitu sekitar 5-10 translokasi/1000 sel dibandingkan dengan disentrik yang hanya 1-2 disentrik/1000 sel. Kondisi ini ditambah dengan rumitnya prosedur pewarnaan kromosom dengan teknik *fluoresence in situ hybridization* untuk deteksi aberasi translokasi terutama jika akibat pajanan radiasi dosis rendah<sup>[17]</sup>.

Analisis kromosom disentrik menggunakan pewarnaan Giemsa pada pembelahan sel limfosit pertama merupakan metode yang paling baik untuk dosimetri biologi jangka pendek. Penentuan dosis dari hasil uji aberasi kromosom bentuk disentrik menggunakan kurva dosis-respon dapat membantu dalam memperkirakan dengan tepat dosis serap pada seluruh tubuh. Sistem sitogenetik kuantitatif yang dikembangkan selama bertahun-tahun, terutama pada limfosit manusia fase  $G_0$ , telah digunakan untuk mempelajari efek dosis, laju dosis dan kualitas radiasi. Ditinjau dari segi mekanistik, induksi dan interaksi DNA double-strand breaks atau lebih tepatnya double-stranded lesions merupakan mekanisme utama pembentukan aberasi kromosom<sup>[18]</sup>. Namun frekuensi kromosom disentrik dan cincin dalam sel limfosit akan menurun dengan bertambahnya waktu karena tidak stabil, dimana sel yang mengandung kromosom tersebut akan mati saat mitosis, sehingga pemeriksaan aberasi kromosom (disentrik) sebaiknya dilakukan sesegera mungkin pasca terpajan radiasi dan tidak lebih dari 30 hari<sup>[14]</sup>.

Hasil penelitian menunjukkan terjadinya peningkatan laju aberasi kromosom tak stabil seperti disentrik dan cincin pada sejumlah pekerja radiasi<sup>[19]</sup>. Akan tetapi jumlah aberasi ini menurun dengan waktu sehingga sebagian peneliti berpendapat bukan merupakan indikator pajanan kumulatif yang baik. Aberasi kromosom struktural seperti translokasi terbukti merupakan petanda (marker) yang lebih baik karena mereka relatif stabil dari waktu ke waktu. Namun satu penelitian menunjukkan bahwa hanya pada dosis di bawah 0,2 Gy, translokasi dikatakan stabil sepanjang waktu. Satu studi menemukan secara nyata jumlah rata-rata translokasi per sel (ekivalen genome) para penerbang hingga tiga kali lebih tinggi dengan teknik FISH dibanding kontrol. Nilai yang didapat pada umumnya lebih besar daripada yang diperkirakan berdasarkan model untuk pajanan radiasi dosis rendah, tetapi tidak mengikuti hubungan dosis-respon. Hal ini kemungkinan disebabkan sedikitnya sampel maupun kontribusi faktor lain

sehingga perlu ditentukan hubungan antara translokasi tersebut dengan risiko terjangkit penyakit<sup>[20]</sup>.

Dalam penentuan dosis, ditemui beberapa masalah antara lain kemungkinan tingginya dosis radiasi yang menyebabkan berkurangnya jumlah limfosit secara drastis sehingga perkiraan dosisnya kurang tepat. Hal ini dapat diatasi dengan penggunaan teknik PCC. Masalah lain muncul yakni perlunya memperoleh informasi dosis dalam waktu yang dapat diterima. Hal ini selain dapat diatasi dengan teknik PCC, juga dapat diatasi dengan uji mekronuklei yang keduanya akan dibahas dalam paragraf-paragraf berikut ini disamping dan beberapa biomarker lainnya. Adalah merupakan hal yang penting untuk menetapkan dosis serap sebelum munculnya tanda-tanda klinis yang selanjutnya dipergunakan untuk menentukan pengobatan dan pengkajian proses kesembuhannya<sup>[20]</sup>.

### DOSIMETER BIOLOGI

Suatu dosimeter biologi yang ideal harus memenuhi kriteria sebagai berikut<sup>[11]</sup>:

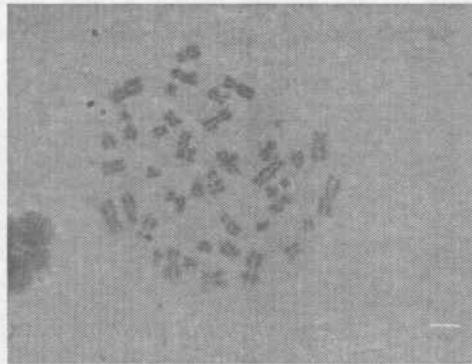
- a. Harus menunjukkan ketergantungannya yang baik pada dosis dengan rentang dosis tertentu yakni mulai dari batas dosis pajanan akibat bekerja (20-30 mSv untuk akut, 50 mSv untuk pajanan kronik) hingga pajanan akibat kecelakaan akibat pajanan dosis beberapa gray.
- b. Efek yang dipilih untuk perkiraan dosis harus sangat spesifik untuk radiasi pengion.
- c. Hasilnya harus bermanfaat segera setelah pajanan radiasi (dalam beberapa hari) untuk suatu kasus kecelakaan.
- d. Efeknya harus permanen. Jika tidak permanen maka harus diketahui ketergantungannya pada waktu (menghilang dengan waktu). Waktu yang diperlukan untuk pengukuran juga harus dalam rentang waktu tertentu.
- e. Pajanan sebagian tubuh harus dapat terdeteksi, terlebih lagi untuk pajanan lokal dimana tempatnya harus tepat.
- f. Metode harus dapat digunakan untuk pajanan kronis maupun terfraksionasi.
- g. Semua kualitas radiasi harus dicakup oleh metode ini. Terutama pajanan akibat pengemisi interna yang harus terukur.
- h. Bahan biologik yang menunjukkan efek harus mudah diperoleh tanpa metode invasif yang ekstensif.
- i. Evaluasi harus mudah dan cepat atau dapat ditransfer ke suatu mesin.

Berikut akan diulas satu demi satu dosimeter biologi yang dapat digunakan untuk memperkirakan besarnya dosis radiasi dengan memfokuskan diri pada latar belakang, kelebihan dan kekurangannya masing-masing.

### Aberasi Kromosom

Menghitung sel disentrik masih merupakan metode yang paling dapat diandalkan dalam dosimetri biologi. Sebagian besar sel limfosit darah tidak membelah tetapi

mereka berada dalam fase  $G_0$  dari siklus sel (Gambar 1). Dengan demikian pajanan radiasi akan menginduksi aberasi tipe kromosom dan bukan tipe kromatid, karena kerusakan kromosom terjadi sebelum replikasi DNA. Setelah sampling darah, proliferasi limfosit yang istirahat distimulasi dengan penambahan phytohemagglutinin ke dalam medium kultur. Disentrik memberikan informasi sangat berguna untuk dosis radiasi. Banyak studi menunjukkan bahwa masing-masing laboratorium yang terlibat dalam dosimetri biologi yang menggunakan disentrik harus menetapkan sendiri kurva dosis-respon untuk berbagai macam kualitas radiasi dan berbagai kondisi pajanan yang berbeda<sup>[11]</sup>.

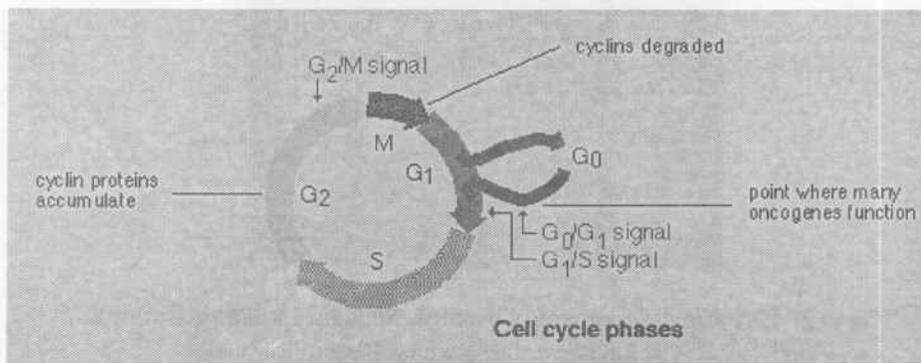


Gambar 1. Aberasi Kromosom Disentrik Sebagai Indikator Biologik yang Khas untuk Radiasi Pengion

Kelebihan dari disentrik ini adalah merupakan dosimeter yang paling banyak dikembangkan (Gambar 2). Dengan sensitivitas yang tinggi (0,05 - 0,1 Gy untuk akut, radiasi LET rendah) dan diketahui ketergantungannya pada dosis hingga 4 Gy. Dari sejumlah studi pada kualitas radiasi, sinar gamma merupakan jenis radiasi yang paling penting. Dari tinjauan statistik, dengan kejadian disentrik spontan yang rendah (1-2 dalam 2000 metafase) adalah kelebihan lain dari dosimeter ini. Terlebih lagi disentrik adalah spesifik untuk radiasi secara komparatif, hanya beberapa senyawa kimia (bleomisin dan endoxan) yang mungkin dapat menyebabkan munculnya disentrik. Pengaruh waktu antara pajanan dan analisis tidak menjadi masalah, paling tidak seseorang bergegas untuk mengeceknya dalam waktu 2 minggu. Bahkan beberapa puluh tahun setelah pajanan, disentrik dapat terdeteksi meskipun frekuensinya lebih rendah daripada sesaat setelah terkena pajanan<sup>[11]</sup>. Over-dispersi dapat memberikan informasi apakah pajanannya parsial atau tidak yakni apabila variansi lebih tinggi daripada rata-rata (over dispersi) dimana hal ini disebabkan karena beberapa metafase yang rusak parah berada bersama-sama dengan sejumlah besar metafase yang normal. Pencacahan disentrik juga dipengaruhi oleh variabilitas sensitivitas

radiasi individual, bahkan untuk satu individu dengan kondisi fisiologik yang berbeda.

Kekurangan dari analisis disentrik adalah bahwa diperlukan keahlian tinggi/menyeluruh yang diperlukan untuk analisis aberasi kromosom. Dalam memperkirakan dosis radiasi dengan metode ini cenderung memerlukan waktu lama karena memerlukan waktu dua hari waktu kultur limfosit dan antara 1 dan beberapa hari untuk mencacah metafase. Disebabkan karena gambaran mikroskopik yang kompleks maka otomatisasi yang sempurna adalah sulit meskipun beberapa pendukung dapat diperoleh baik dari analisis sitometri atau citra, serta sistem metaphase-finder yang sangat mahal. Masalah lain muncul jika dosisnya tinggi (melebihi 5 Gy) karena hanya sedikit limfosit yang mampu mencapai mitosis dan kurva dosis-responnya cenderung menjadi jenuh pada dosis sekitar 8 Gy<sup>[20,21]</sup>.

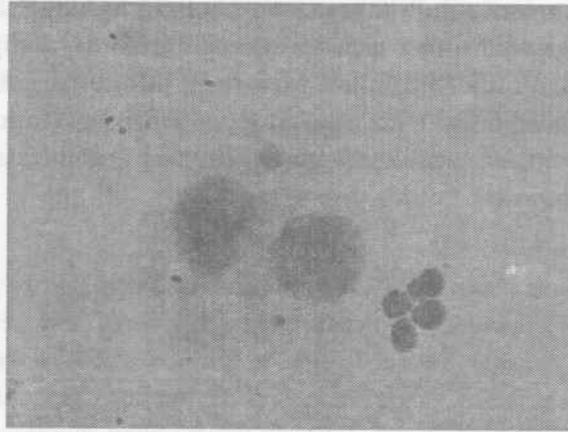


Gambar 2. Fase G0 Dari Siklus Sel yang Menunjukkan Fase Dimana Sebagian Besar Sel Limfosit Berada Pada Fase ini

### Mikronuklei

Mikronuklei (Gambar 3) adalah partikel dalam sitoplasma yang mengandung bahan yang sama dengan inti utama. Mereka tidak termasuk dalam inti utama selama mitosis karena kehilangan sentromer (fragmen asentrik), atau lebih dari satu sentromer, ataupun kekurangan kinetochore (*centromer*) atau fiber gulungan yang terluka. Setelah pajanan radiasi, mikronuklei dapat terlihat dalam semua jenis sel. Di masa lalu, kendala besar dalam menentukan mikronuklei dalam sel limfosit adalah tidak dapat membedakan antara sel limfosit yang telah terstimulasi, limfosit yang membelah sekali, dan limfosit yang membelah lebih dari sekali. Hal ini ditemukan terutama pada fraksi limfosit yang tidak terstimulasi yang menyebabkan ketidakpastian dalam memperkirakan dosis, karena tidak akan ada mikronuklei yang diharapkan terbentuk dalam limfosit tersebut. Masalah serius ini kemudian dapat diatasi dengan memberikan cytochalasin-B ke dalam medium kultur<sup>[21]</sup>. Cytochalasin-B mencegah pembelahan sel tanpa mengganggu pembelahan inti. Dengan demikian, semua

limfosit yang membelah satu kali setelah pajanan radiasi akan menunjukkan dua inti dalam sitoplasma dan mikronuklei hanya dihitung pada sel dengan dua inti<sup>[11]</sup>.



Gambar 3. Mikronuklei (Bulatan Kecil Di Samping Dua Inti Sel Di Dalam Sitoplasma) Yang Diandalkan Oleh Para Peneliti Sebagai Dosimeter Biologi

Mirip dengan situasi untuk disentrik, diharapkan setiap laboratorium melakukan uji mikronuklei sebagai dosimeter biologi dalam rangka menyusun kurva dosis-respon untuk berbagai macam kualitas radiasi dan kondisi pajanan. Kelebihan dari uji mikronuklei adalah cepat dan relatif mudah. Otomatisasi dimungkinkan di masa mendatang. Paling tidak data *in vitro* mikronuklei sangat berguna sebagai dosimeter biologi<sup>[22]</sup>. Ada kemungkinan digunakan untuk mengetahui radiosensitivitas setiap individu<sup>[23]</sup>.

Setelah ditemukan sitochalasin-B maka perkembangan uji mikronuklei sangat pesat. Jika tingkat pajanan setiap individu untuk frekuensi mikronuklei dapat diperoleh maka pajanan serendah 0,05 Gy dapat terdeteksi. Tanpa control ini maka informasi tingkat deteksi 0,1 Gy akan lebih realistic. Kekurangan dari uji mikronuklei adalah bahwa untuk setiap sel maka tidak sesensitif aberasi kromosom, tetapi lebih banyak sel perlu dihitung dalam waktu tertentu. Dosis yang tinggi mengganggu pembelahan atau bahkan mitosis sekalipun. Perbedaan antara papara total dan sebagian tubuh lebih sulit dilakukan dibandingkan dengan aberasi kromosom dimana mikronuklei menunjukkan over-dispersi<sup>[11]</sup>.

#### Uji Fragment dengan Premature Chromosome Condensation (PCC)

Penggabungan sel berinti satu darah perifer dengan sel *Chinese Hamster Ovary* (CHO) mitotik pada kondisi bantuan polietilen glikol (PEG) akan menyebabkan kondensasi prematur kromosom sel inter-fase<sup>[24]</sup>. Membran inti akan terlarut dengan cepat dan setelah kromatin berkondensasi sempurna maka akan muncul 46 kromosom kromatid-tunggal. Efek radiasi akan dimanifestasikan sebagai *fragment* yakni bahan kromatid yang melebihi 46 kromosom kromatid dan

dipergunakan sebagai petunjuk kerusakan sitogenetik. Kelebihan dari PCC adalah bahwa tidak diperlukan stimulasi pembelahan sel untuk mengevaluasi kerusakan sitogenetik. Hal ini berlawanan dengan aberasi kromosom atau mikronuklei dalam limfosit. PCC juga menghindari kesulitan dalam keberhasilan stimulasi dan juga analisisnya jauh lebih cepat. Hasil dapat diperoleh dalam 2 jam setelah pengambilan 0,5ml darah. Metode ini juga sesuai sekali untuk papara dosis tinggi (melebihi 5 Gy) karena sel tidak perlu mencapai mitosis. Kekurangan dari teknik PCC adalah proses penggabungan yang kadangkala sulit, sekaligus menyebabkan seleksi sel<sup>[11]</sup>.

### **Komponen Hematopoietik**

Pada kondisi tubuh biasa, kehilangan sel dalam darah perifer akibat makanan maupun umur diseimbangkan oleh produksi sel darah sari sel stem terutama dalam sumsum tulang. Setelah pajanan radiasi aktivitas mitotik sel stem terhambat atau berhenti sama sekali serta namun bergantung pada dosis radiasinya. Disamping itu, fraksi limfosit perifer akan memicu kematian interfase. Dengan demikian, sejumlah sel darah menurun sesuai dengan sensitivitas dan angka harapan hidup, dimana limfosit yang pertama bereaksi, diikuti granulosit, trombosit dan terakhir eritrosit<sup>[25]</sup>. Hal paling penting dalam diagnosa awal adalah laju hilangnya limfosit dan untuk prognosa jumlah neutrofil dan platelet setelah beberapa hari<sup>[11]</sup>.

Kelebihan dari uji ini adalah bahwa sistem ini berperan sekali terutama karena kinetika kehilangan sel darah perifer akan memberikan petunjuk bagi seorang dokter mengenai informasi prognosa yang penting dan pengobatan penderita. Karena hitung sel darah telah digunakan secara rutin dan disamping itu banyak personil telah terlatih dalam menanganinya secara cepat. Perubahan frekuensi sel darah yang terjadi cukup cepat dapat mendukung keputusan terapi korban kecelakaan radiasi. Kekurangannya bahwa sensitivitasnya yang rendah. Pada umumnya diperlukan dosis lebih dari 1 Gy untuk menyebabkan perubahan cacah darah. Variabilitasnya juga ditemukan dalam pencacahan sel darah tersebut. Untuk pajanan akut hal ini sulit dilakukan karena efek akutnya tidak muncul. Perkiraan efek stokastik (karsinogenik dan risiko genetik) pun tidak mudah dilakukan. Di samping itu tidak bisa membedakan antara pajanan seluruh tubuh atau parsial<sup>[11]</sup>.

### **Sel-Sel Sperma**

Beberapa tahapan perkembangan spermatogonia menjadi spermatid adalah sangat radiosensitif. Hal ini terutama ditemukan pada efek radasi pada fraksi yang berbeda tahap perkembangan fase S yang dapat diukur dengan sitometri alir dalam waktu singkat (15 menit) dan cara yang tepat. Dosis radiasi serendah 0,1Gy dapat terdeteksi. Keunggulan dari uji sperma ini adalah sensitivitasnya yang cenderung tinggi dan hanya dibutuhkan waktu pendek untuk analisis. Dan kenyataan bahwa pajanan radiasi pada gonad diukur tidak lagi merupakan

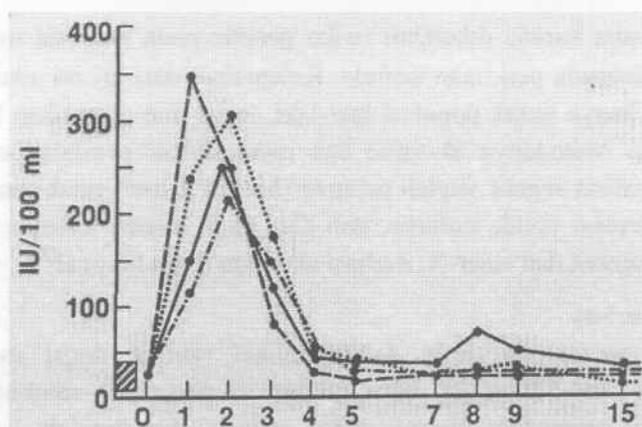
keunggulan utama karena diketahui risiko genetic pada manusia mungkin jauh lebih rendah daripada perkiraan semula. Kelemahan dari uji ini adalah memiliki kendala yakni hanya untuk populasi laki-laki, testis pun dipastikan berada pada medan radiasi. Metodenya invasive dan memerlukan peralatan mahal (flow cytometer). Analisis segera setelah pajanan (hingga 2 hari) tidak dimungkinkan. Tidak ada informasi untuk manusia, dan data pada mencit terbatas serta hanya untuk radiasi gamma dan sinar-X, iradiasi akut dan dosis tunggal<sup>[26]</sup>.

### **Sel Folikel Rambut**

Kematian sel tergantung dosis dalam folikel rambut dapat menyebabkan menipisnya rambut. Seseorang dapat mengukur persentase rambut displastik, jumlah aberasi kromosom dalam epitel rambut dan jumlah kematian sel (apoptosis) folikel atau lebar rambut serta jumlah inti sel dalam medula rambut. Kelebihan dari uji ini adalah bahwa sistem ini sangat menarik karena rambut dapat dengan mudah ditemukan pada hampir seluruh tubuh. Sehingga pajanan parsial dapat diketahui, bahkan yang lebih penting adalah identifikasi lokasi yang tepat dari pajanan. Informasi jumlah dosis radiasi dapat disimpan dalam waktu lama, paling tidak jika lebar rambut dapat diketahui. Kekurangannya adalah sistem indikator paling sensitif (kematian sel folikel rambut, dan dosis antara 0,05-1 Gy) hanya dapat diperoleh dengan tindakan invasif dan aplikasinya terbatas oleh waktu. Sedangkan indikator yang mudah diperoleh (lebar rambut, rambut displastik) ternyata kurang sensitif (dosis radiasi berturut-turut 1-10 Gy dan 2-10 Gy), dan efeknya memerlukan paling tidak 2-3 hari untuk ekspresi, dengan waktu optimum antara 7-14 hari<sup>[27,28]</sup>.

### **Komponen Biokimia Dalam Serum Darah**

Perubahan kadar komponen biokimia dalam serum darah dapat dijadikan sebagai indikator biologi akibat pajanan radiasi seperti amilase dan diamine oksidase (DAO), tetapi kedua indikator tersebut tidak bersifat spesifik untuk radiasi, ketergantungan dengan metode penentuannya, serta variabilitas konsentrasi yang tinggi dari molekul yang diuji. Di samping itu, nutrisi, pengobatan, stress dan lainnya juga sangat mempengaruhi konsentrasi biokimia cairan tubuh. Amilase mengalami peningkatan sampai 10 kali pada pasien yang menjalani radioterapi dimana kelenjar parotid termasuk dalam lapangan radiasi. Konsentrasi tertinggi terjadi dalam waktu 24-36 jam setelah pajanan sampai 1 Gy (Gambar 4). Dosis fraksinasi radioterapi sekitar 1-2 Gy/hari menyebabkan kerusakan kelenjar parotid dan penurunan konsentrasi amilase<sup>[29]</sup>.



Gambar 4. Kandungan Amilase Dalam Serum Sebagai Fungsi Hari Pada Pasien Yang Menerima Radioterapi Dengan 4 Variasi Fraksinasi

*Diamine oksidase* (DAO) adalah enzim dalam serum yang juga berpotensi sebagai dosimeter biologi. DAO diproduksi oleh vili usus halus selama pembelahan dan differensiasi sel. Pada manusia, konsentrasi DAO telah digunakan untuk memantau pengaruh kemoterapi pada usus manusia, namun responnya pasca pajanan radiasi belum diteliti. Sejumlah indikator serum yang lain juga telah diuji pada pasien yang menjalani radioterapi namun hasil yang didapat masih sulit untuk diinterpretasikan.

#### Komponen Urin

Perubahan pada komponen urin yang dapat dijadikan sebagai indikator biologi akibat pajanan radiasi adalah kenaikan kandungan kreatinin, histamin, taurin, amilase, dan prostaglandin. Terjadinya kenaikan kandungan kreatinin pasca iradiasi terjadi pada manusia namun ternyata kenaikan tersebut dapat juga sebagai akibat aktivitas olahraga atau kelaparan. Kenaikan kandungan histamin juga dapat terjadi pada darah pasien yang menerima radioterapi. Pada tikus dilaporkan bahwa kenaikan histamin dalam urin terjadi pada hari pertama setelah terkena pajanan sinar gamma Co-60 dosis 9 Gy. Metode ini belum memberikan hasil deteksi yang memuaskan karena parameter tersebut tidak memperlihatkan hasil yang konstan terhadap radiasi<sup>[29]</sup>.

#### PENUTUP

Sejumlah komponen biologi akan mengalami perubahan setelah pajanan radiasi sebagai akibat langsung dari kerusakan radiasi dan sebagai respon untuk proses perbaikan atau regenerasi sel. Indikator hematopoitik yang umum digunakan sebagai indikasi pajanan radiasi adalah hitung limfosit absolut, neutrofil, pletelet, dan sel darah merah. Sedangkan indikator yang telah dianggap handal dalam memperkirakan dan menunjukkan kerusakan sesungguhnya adalah metode

analisis aberasi kromosom dalam limfosit darah perifer. Dengan metode ini dapat diperkirakan dosis pajanan radiasi yang diterima individu pada kasus kedaruratan nuklir.

Telah dibahas juga metode analisis dan beberapa uji dengan masing-masing keunggulan dan kekurangannya. Namun semua yang dibahas tersebut masih terbatas terutama pada pengalaman pada manusia, kecuali sel limfosit darah perifer untuk analisis aberasi kromosom. Karena kelemahannya, maka tidak hanya mengandalkan indikator biologik di atas tetapi diperlukan kajian hingga tingkat molekuler<sup>[24]</sup>. Di antara sejumlah indikator biologik yang telah dibahas di atas, analisis aberasi kromosom merupakan metode pengkajian dosis radiasi pengion yang paling dapat diandalkan. Indikator ini sangat berguna dalam mengisi kesenjangan teknologi dosimetri terutama jika ditemui kesulitan dalam menginterpretasi data, atau pada kasus dimana seseorang diduga telah terkena pajanan radiasi namun tidak mengenakan dosimeter. *International Atomic Energy Agency* (IAEA) telah lama menganjurkan untuk memanfaatkan dosimetri biologi ini sejak tahun 1978 melalui berbagai macam program yang ditawarkan<sup>[24]</sup>. Selama bertahun-tahun telah dilakukan penyempurnaan yang menjadikan analisis disentrik menjadi komponen penting dalam program proteksi radiasi di seluruh negara anggota IAEA. Sangat pentingnya pemanfaatan teknik ini telah terbukti dalam ribuan kasus pemaparan berlebihan terduga yang menunjukkan keandalan metode ini dan sekaligus memperbaiki keunggulannya. Indikator serum dan urin merupakan indikator yang kurang spesifik terhadap pajanan radiasi namun demikian dapat digunakan sebagai data pendukung dalam pengumpulan data analisa indikator biologi akibat pajanan radiasi.

#### DAFTAR PUSTAKA

1. SYAIFUDIN, M. dan LUSIYANTI, Y., 2004, "Nuklir Mengabdikan Kemanusiaan", Buletin ALARA, Vol. 6 No. 1, Agustus.
2. RAO, B.S. and NATARAJAN, A.T., 2001, Retrospective Biological Dosimetry Of Absorbed Radiation, *Radiation Protection Dosimetry*, 95, 17-23.
3. NATARAJAN, A.T. and KESAVAN, P., 2005, "Cytogenetics For Dosimetry In Cases Of Radiation Accidents And Assessing The Safety Of Irradiated Food Material", *Current Science*, 89 (2), 360-365.
4. HALL, E.J., 1994, *Radiobiology For The Radiologist*, Edisi ke-empat, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia USA.
5. NIKJOO, H., O'NEILL, P., GOODHEAD, D.T. and TERRISSOL, M., 1997, "Computational Modeling Of Low-Energy Electron-Induced DNA Damage By Early Physical And Chemical Events", *Int. J. Radiat. Biol.* 71 (5), 467-483.
6. FRANKENBERG, D., FRANKENBERG-SCHWAGER, M., BLOECHER, M., and HABBICH, R., 1981, "Evidence For DNA Double Strand Breaks As The

- Critical Lesion In Yeast Cells Irradiated With Sparsely Or Densely Ionizing Radiation Under Oxidic Or Anoxic Conditions”, *Radiation Research*, 88, 524-532.
7. THACKER, J., 1992, “Radiation-Induced Mutation In Mammalian Cells At Low Doses And Dose Rates”, *Advances in Radiation Biology*, 16, 77-124.
  8. NATARAJAN, A.T., 1994, “Recent Development In The Assessment Of Chromosomal Damage”, *Int. J. Radiat. Biol.*, 66, 615-624.
  9. WARD, J.F., 1988, “DNA Damage Produced By Ionizing Radiation In Mammalian Cells: Identities, Mechanisms Of Formation And Repairability”, *Progress in Nucleic Acid and Molecular Biology*, 35, 95-125.
  10. PRIEUR-CARILLO, G., CHU, K., LINDQVIST, J. and DEWEY, W.C., 2003, “Computerized Video Time-Lapse (CVTL) Analysis Of The Fate Of Giant Cells Produced By x-Irradiating EJ30 Human Bladder Carcinoma Cells”, *Radiation Research*, 159, 705-712.
  11. MULLER, W.U., and STEFFER, C., 1991, “Biological Indicators For Radiation Damage”, *International Journal of Radiation Biology*, 59, 863-873.
  12. BARBOSA, I.S., MAGNATA, S.P., AMARAL, A., SOTERO, G. and MELO H.C., 2005, “Dose Assessment By Quantification Of Chromosome Aberrations And Micronuclei In Peripheral Blood Lymphocyte From Patients Exposed To Gamma Radiation”, *Genetics and Molecular Biology*, 28, 452-457.
  13. NOWELL, P.C., 1960, “Phytohemagglutinin-An Initiator Of Mitosis In Cultures Of Normal Human Leukocytes”, *Cancer Research*, 20, 462-466.
  14. INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY, 2001, “Cytogenetic Analysis For Radiation Dose Assessment”, Technical Report Series no. 405, Vienna.
  15. AMARAL, A., 2002, “Trends In Biological Dosimetry: An Overview”, *Braz Arch Biol Technol*, 45, 119-124.
  16. KODAMA, Y., PAWEL, D., NAKAMURA, N., PRESTON, D., HONDA, T., ITOH, M., NAKANO, M., OHTAKI, K., FUMAMOTO, S., and Awa AA, 2001, “Stable Chromosome Aberrations In Atomic Bomb Survivors: Results From 25 Years Of Investigation”, *Radiation Research*, 156(4), 337-346.
  17. JONES, I.M., TUCKER, J.D., LANGLOIS, R.G., MENDELSON, M.L., PLESHANOV, P., and NELSON, D.O., 2001, “Evaluation Of Three Somatic Genetic Biomarkers As Indicators Of Low Dose Radiation Effects In Clean-Up Workers Of The Chernobyl Nuclear Reactor Accident”, *Radiation Protection Dosimetry*, 97(1), 61-67.
  18. BEDFORD, J.S., 1991, “Sublethal Damage, Potentially Lethal Damage, And Chromosomal Aberrations In Mammalian Cells Exposed To Ionizing Radiation”, *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 21, 1457-1469.
  19. OBE, G., JOHANNES, I., JOHANNES, C., HALLMAN, K., REITZ, G., and FACIUS, R., 1997, “Chromosomal Aberrations In Blood Lymphocytes Of Astronauts After Long-Term Space Flights”, *International Journal of Radiation Biology*, 72(6), 727-734.

20. WANG, Z.Z., LI, W.J., ZHANG, H., YANG, J.S., QIU, R., and WANG, X., 2006, "Comparison Of Clonogenic Assay With Premature Chromosome Condensation Assay In Prediction Of Human Cell Radiosensitivity", *World Journal of Gastroenterology*, 12(16), 2601-2605.
21. FENECH, M. and MORLEY, A.A., 1985, "Measurement Of Micronuclei In Lymphocytes", *Mutation Research*, 147, 29-36.
22. PROSSER, J.S., MOWUET, J.E., LLOYD, D.C. and EDWARDS, A.A., 1988, "Radiation Induction Of Micronuclei In Human Lymphocytes", *Mutation Research*, 199, 17-45.
23. ROSIN, M.P. and OCHS, H.D., 1986, "In Vivo Chromosomal Instability In Ataxia-Telangiectasia Homozygotes And Heterozygotes", *Human Genetics*, 74, 335-340.
24. PANTELIS, G.E. and MAILLIE, H.D., 1984, "The Use Of Peripheral Blood Mononuclear Cell Prematurely Condensed Chromosomes For Biological Dosimetry", *Radiation Research*, 99, 140-150.
25. HACKER-KLON, U., GOHDE, W., and SCHUMANN, J., 1984, "Mammalian Spermatogenesis As A Biological Dosimeter For Ionizing Radiation, Dalam : Biological Dosimetry", (W.G. Eisert and M.L. Mendelsohn Ed.), Springer Verlag, Berlin, pp. 127-137.
26. POTTEN, C.S., GENG, L. And TAYLOR, P., 1990, "Hair Medullary Cell Counts: A Simple And Sensitive Indicator Of Radiation Exposure", *International Journal of Radiation Biology*, 57, 13-21.
27. KHAN, R.F., RINK, W.J., and BOREHAM, D.R., 2003, "Biophysical Dose Measurement Using Electron Paramagnetic Resonance In Rodent Teeth", *Appl Radiat Isot*, 59 (2-3), 189-196.
28. DONS, R.F., and CERVENY, T.J., 1989, "Triage And Treatment Of Radiation Injured Mass Casualties", Dalam : Walker, R.I., Cerveney, T.J. ed., *Medical Consequences of Nuclear Warfare*, TMM Publication, Maryland, 37-54.
29. INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY, 2001, "Cytogenetic Analysis For Radiation Dose Assessment A Manual", *Technical Reports Series No. 405*, Vienna, Austria.