



Tinjauan Pustaka

KEMATIAN SEL AKIBAT RADIASI

Isnaniah Hasan, H.M Djakaria

Departemen Radioterapi RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta

Abstrak / Abstract

Informasi Artikel

Riwayat Artikel

- Diterima Mei 2013
- Disetujui Juli 2013

Alamat Korespondensi
dr.Isnaniah Hasan
Departemen Radioterapi RSUPN
Dr. Cipto Mangunkusumo,
Fakultas Kedokteran Universitas
Indonesia, Jakarta
E mail:
hasanisanianah@gmail.com

Radiasi pengion adalah salah satu modalitas terapi kanker terpenting, disamping bedah dan kemoterapi. Efek radiasi terhadap sistem biologi (radiobiologi) dibagi dalam tiga fase berdasarkan skala waktu, yakni fisika, kimia dan biologi. Pada tingkat seluler dan molekuler, kematian sel terjadi karena energi radiasi dideposit pada inti sel DNA yang menyebabkan kerusakan rantai ganda DNA, kerusakan rantai tunggal DNA, pindah silang DNA, dan kehilangan basa DNA. Pemahaman tentang mekanisme kematian sel telah berubah dari kerusakan DNA secara langsung menjadi efek *bystander*.

Kata Kunci: Radiasi pengion, kerusakan rantai ganda DNA, kerusakan rantai tunggal DNA, efek *bystander*.

Ionizing radiation was one of the most important cancer treatment modality, aside from surgery and chemotherapy. The effect of radiation on biological system (radiobiology) was classified based on time parameter, into three phases, namely physical, chemical, and biological phase. On cellular and molecular levels, cell death occur due to energy deposit on DNA nuclei, resulting in DNA double strand breaks, DNA single strand break, DNA crosslinking, and loss of DNA base. A shift of paradigm from DNA damage toward bystander effect is the current focus on understanding cell death mechanism.

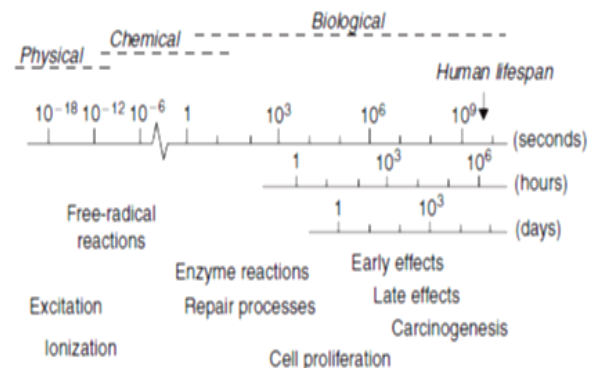
Keywords: Ionizing radiation, double strand breaks, single strand break, bystander effect.

Hak cipta ©2013 Perhimpunan Dokter Spesialis Onkologi Radiasi Indonesia

Pendahuluan

Radiasi yang digunakan untuk pengobatan kanker terdiri dari gelombang elektromagnetik/foton (sinar-X dan sinar λ) dan partikel (alfa, proton dan neutron). Radiasi partikel pada umumnya menyebabkan ionisasi jaringan biologi secara langsung. Hal ini disebabkan energi kinetik partikel dapat langsung merusak struktur atom jaringan biologi yang dilewatinya, dan mengakibatkan kerusakan kimia dan biologi molekuler. Lain halnya dengan radiasi partikel, radiasi elektromagnetik mengionisasi secara tidak langsung dengan cara membentuk elektron sekunder terlebih dahulu untuk mengakibatkan kerusakan jaringan.^{1,2}

Radiasi pada jaringan biologik dibagi menjadi tiga fase, yaitu fase fisika, kimia dan biologi. Radiasi pengion foton yang mengenai jaringan biologi, pada awalnya menyebabkan fase fisika dengan metode ionisasi dan eksitasi. Selanjutnya, terjadi fase kimia dengan terbentuknya radikal bebas. Radikal bebas yang terbentuk mengakibatkan kerusakan biologi dengan cara merusak DNA. Kerusakan DNA yang tidak bisa diperbaiki akan menyebabkan kematian sel.³

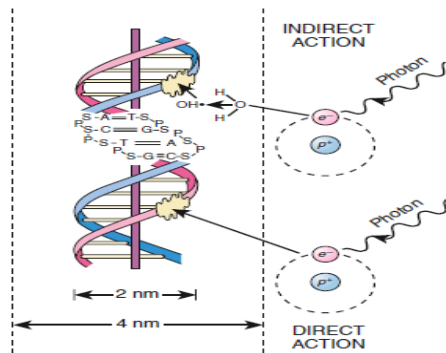


Gambar 1. Fase fisika, kimia, dan biologi kematian sel.³

Kerusakan DNA

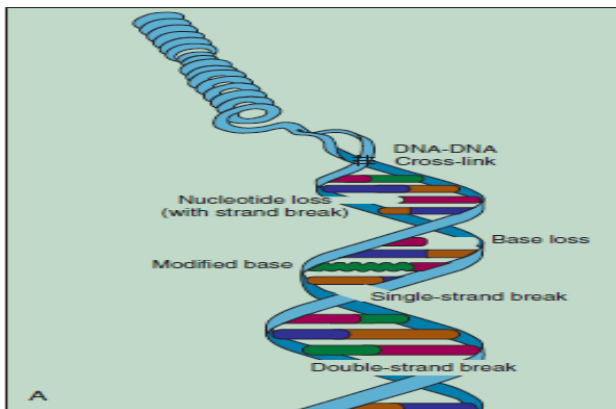
Dengan kemampuannya mengionisasi dan mengeksitasi inti atom sel, radiasi dapat menyebabkan kerusakan sel dan target utamanya adalah kerusakan DNA. Meskipun relatif kecil, kerusakan DNA tetap dapat menyebabkan kematian sel.²

Ionisasi dan eksitasi akan menyebabkan kerusakan DNA baik langsung maupun tidak langsung. Kerusakan DNA secara langsung jika radiasi pengion langsung mengenai DNA.⁴ Seperti kerusakan biologis akibat sinar x dan λ disebabkan oleh efek langsung, dan efek langsung ini lebih dominan pada radiasi LET tinggi.² Kerusakan DNA secara tidak langsung melalui pembentukan radikal bebas (atom dengan elektron tidak berpasangan) dan mempunyai efek sangat merusak terhadap DNA.⁴



Gambar 2. Efek langsung dan tidak langsung radiasi terhadap DNA.⁵

Kerusakan DNA bisa berupa terputusnya rantai tunggal DNA atau *single strand breaks* (SSB), terputusnya rantai ganda DNA atau *double strand breaks* (DSB), *crosslink* DNA, serta kehilangan basa DNA. Beberapa kerusakan DNA masih dapat diperbaiki, tetapi dapat juga mengalami kegagalan, sehingga terjadilah kematian sel. Kerusakan DNA melalui mekanisme DSB adalah yang paling penting, sebab terjadi pemisahan rantai DNA sehingga sulit diperbaiki. Sel yang gagal diperbaiki tidak langsung mengalami kematian, tetapi mengalami beberapa pembelahan sel (mitosis) terlebih dahulu.³

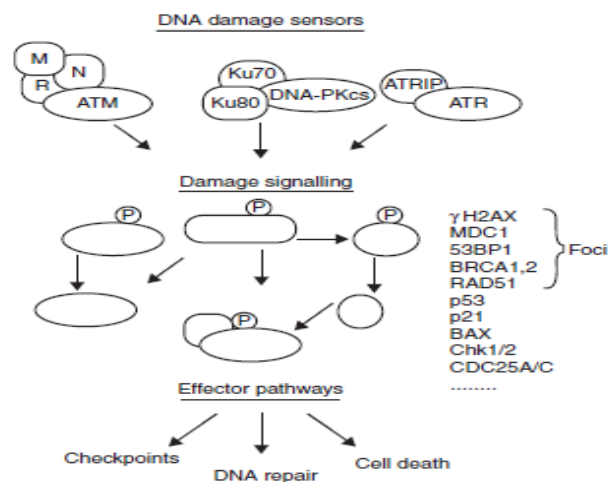


Gambar 3. Tipe kerusakan DNA yang terjadi akibat radiasi pengion yaitu *single strand break*, *double strand break*, *cross link* DNA dan kerusakan basa.⁶

Kerusakan DNA akibat radiasi terjadi terutama pada area fokus pengelompokan ionisasi yang berjarak beberapa nanometer dari DNA. Diperkirakan terjadi

100.000 ionisasi pada sel per Gy dosis radiasi terserap; yang menyebabkan seribu sampai tiga ribu *crosslink* DNA atau *crosslink* protein DNA, seribu kerusakan struktur DNA, 500-1000 SSB dan 25 sampai 50 DSB. Mayoritas ionisasi tidak menyebabkan kerusakan DNA, dan hampir semua lesi pada DNA dapat diperbaiki melalui jalur perbaikan DNA. Kegagalan perbaikan atau kesalahan perbaikan DNA pada DSB dapat mematikan (letal) atau menyebabkan mutasi.²

Respon kerusakan DNA akibat radiasi sangat kompleks, tidak hanya melalui satu jalur tetapi melibatkan banyak jalur yang saling berhubungan untuk mengontrol efek radiasi pada sel. Sistem kontrol ini dibagi dalam dua kelompok, yaitu sistem sensor dan sistem efektor. Sistem sensor adalah sekelompok protein yang bertugas mensurvei genom saat terjadi kerusakan dan mengirimkan sinyal kerusakan tersebut ke protein-protein lain untuk aktivasi jalur efektor. Jalur efektor akan menentukan hasil akhir dari kerusakan DNA, yang dapat berupa kematian sel, perbaikan DNA, atau kerusakan *checkpoint* (hambatan sementara atau permanen dari progresivitas sel dalam siklus sel).⁷



Gambar 4. Respon kerusakan DNA dapat dibagi menjadi sensor dan efektor. Sensor terdiri dari kompleks protein yang mengenali kerusakan DNA, yaitu MRA-ATM, Ku-DNA-PKcs dan ATRIP-ATR. Protein-protein ini memberikan sinyal kepada protein-protein yang lain untuk mengaktivasi jalur efektor.⁷

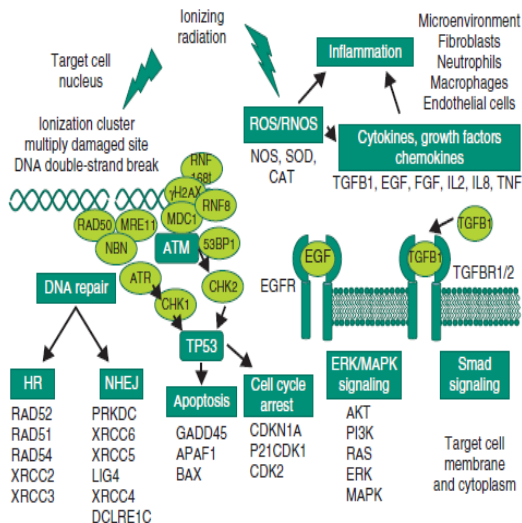
Ketika DNA sel dirusak oleh radiasi, siklus sel akan dihentikan oleh protein p-53. Kemudian, dimulailah proses perbaikan DNA, lalu sel kembali ke dalam siklus sel, sehingga proliferasi bisa berlanjut. Jika DNA tidak dapat diperbaiki, sel akan mengalami kematian (apoptosis). Pada dosis radiasi yang tinggi, protein yang digunakan dalam mekanisme perbaikan DNA juga ikut dirusak, sehingga perbaikan sel tidak mungkin dilakukan. Sel akan kehilangan kemampuannya untuk membelah diri, lalu mengalami kematian.⁷

Perbaikan DNA

Terdapat dua jalur perbaikan DSB DNA, yaitu *Non-Homologous End Joining* (NHEJ) dan *Homologous Recombination* (HR). Kedua jalur perbaikan DNA ini saling melengkapi dan digunakan pada situasi yang berbeda. *Homologous Recombination* terjadi pada fase S dan G2 (saat proliferasi sel). Jalur alternatif, yaitu NHEJ akan aktif saat jalur HR terhambat, contohnya karena mutasi gen.⁸ Perbaikan oleh NHEJ dapat terjadi pada seluruh siklus sel, tetapi dominan pada G1/S.²

Jalur HR menggunakan rantai homolog pada rantai DNA yang tidak rusak di urutan yang sama sebagai pola untuk memperbaiki DSB. Jalur NHEJ menggabungkan ujung DSB, tanpa memerlukan urutan DNA yang homolog. Dibandingkan HR, proses NHEJ lebih cepat tetapi kurang akurat, walaupun dapat menyebabkan sel dapat bertahan hidup meski mengalami mutasi. Kerusakan tipe DSB yang tidak dapat diperbaiki menyebabkan kematian sel pada mitosis selanjutnya.⁷

Jalur *repair* DNA melibatkan sensor, yaitu protein MRN (MRE11-RAD50-NBN). Protein MRN mengontrol dan mengatur respon terhadap DSB, termasuk diantaranya aktivasi dari ATM. Aktivasi dari ATM memfosforilasi Chk-2 sehingga tidak terjadi hambatan Cdk1-Cyclin B and Cdk2-Cyclin B. Proses ini akan menyebabkan siklus sel terhenti. ATM juga memfosforilasi p-53 untuk berespon terhadap DSB. ATR adalah protein lain yang direkrut oleh DSB dan sinyalnya menyebabkan siklus sel terhenti. Sinyal ATM/ATR menyebabkan apoptosis atau *senescence* jika DSB gagal diperbaiki.⁸



Gambar 5. Jalur yang menggambarkan mekanisme respon sel terhadap radiasi.⁸

Siklus Sel

Siklus sel terdiri dari fase interfase dan mitosis. Pada interfase tidak terjadi pembelahan sel. Pembelahan sel terjadi pada fase mitosis. Interfase adalah fase persiapan untuk melakukan kembali pembelahan sel dan merupakan fase terpanjang. Sebagai contoh,

interfase sel kulit manusia berlangsung sekitar 22 jam; sedangkan total waktu siklus selnya adalah 24 jam. Interfase sendiri dibagi menjadi beberapa fase, yakni:

- Fase G1 (*Gap 1*)
Fase ini terjadi setelah sitogenesis, dan proses metabolik sel berlanjut. Sistem transportasi sel, sintesis, lisis, produksi organel, sintesis RNA dan fungsi jaringan berlanjut pada tingkat yang lebih tinggi.
- Fase S (Sintesis)
Pada fase S terjadi pembentukan salinan DNA, replikasi pasangan kromatin, sintesis protein, dan penggandaan sentromer.
- Fase G2 (*Gap 2*)
Pada G2 terjadi sintesis enzim untuk mitosis, peningkatan jumlah organel, dan sintesis DNA. Sintesis sentromer berakhir dan mulai dan berpindah menuju kutub yang berlawanan.
- Fase G0
Sel memiliki mekanisme yang dapat melindungi sel pada kondisi yang sulit. Sel akan menghentikan sementara aktivitas selularnya.⁹

Waktu berlangsungnya setiap siklus sel memiliki perbedaan dari sepuluh sampai empat puluh jam. Dari keseluruhan waktu berlangsungnya siklus sel, fase G1 memakan 30% diantaranya, fase S 50%, fase G2 15% dan fase M 5%. Fase G1 bisa berbeda dan lebih panjang pada populasi dengan proliferasi yang lambat. Pada interfase, mayoritas sel berada pada fase G1 dan G0. Terdapat *checkpoint* pada batas G1/S dan G2/M yang memonitor ketepatan proses genetik.²

Radiosensitivitas sel berbeda-beda, bergantung pada fasenya dalam siklus sel. Pada umumnya, sel yang berada pada fase S adalah yang paling radioresisten, G2/M yang paling radiosensitif, dan di tengahnya adalah fase G1. Kepadatan kromatin dan kurangnya kemampuan untuk memperbaiki (jumlah enzim untuk *repair DNA* yang kurang) dapat menjelaskan tingginya radiosensitivitas pada G2/M.²

Kematian Sel

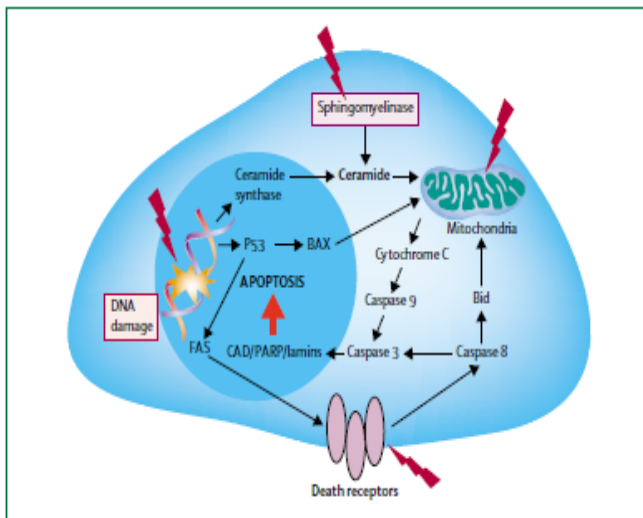
Dua tipe kematian sel berdasarkan perbedaan morfologinya, yaitu kematian sel reproduktif dan kematian sel interfase. Kematian sel reproduktif berhubungan dengan siklus mitosis. Kematian interfase tidak bergantung pada pembelahan sel dan terjadi sebelum masuk ke fase mitosis. Kematian sel interfase terjadi setelah sel beristirahat, membelah dan berdiferensiasi. Sel limfoid sangat sensitif terhadap radiasi ionisasi dan tipe kematiannya termasuk kematian interfase.¹⁰

Selain berdasarkan morfologinya, kematian sel terjadi melalui berbagai cara. Tipe kematian sel berdasarkan cara/prosesnya dapat dibedakan menjadi:

1. Apoptosis

Apoptosis adalah kematian sel terprogram yang terjadi akibat kondisi di dalam sel itu sendiri, misalnya setelah kerusakan DNA, atau akibat rangsang dari luar. Apoptosis adalah kondisi normal dari berbagai proses fisiologi untuk menjaga homeostasis. Dengan kata lain, apoptosis digunakan organisme untuk membuang sel yang sudah tidak diperlukan lagi oleh tubuh. Kegagalan dalam mengontrol apoptosis mengakibatkan berbagai jenis penyakit, termasuk kanker.¹⁰

Apoptosis terjadi melalui beberapa jalur, yaitu jalur ekstrinsik yang dicetuskan dari proses ikatan dengan *ligand* kematian sel; dan jalur intrinsik yang dicetuskan oleh perubahan membran potensial mitokondria melalui pengeluaran sitokrom-c dari mitokondria ke dalam sitoplasma. Kedua jalur tersebut akan menyebabkan aktivasi enzim caspase. Pada umumnya radiasi menyebabkan apoptosis dengan membuat perubahan pada mitokondria lalu diikuti aktivasi enzim caspase. Proses apoptosis dapat berawal di mitokondria, melalui kerusakan DNA terlebih dahulu atau akibat respon dari membran sel.¹



Gambar 6. Apoptosis. DNA dan membran menjadi target yang mencetuskan apoptosis dengan cara kedua, yaitu *ceramide*.¹¹

Kerusakan DNA menyebabkan apoptosis melalui p-53 akibat peningkatan aktivasi protein pro-apoptosis BAX. Namun, meskipun tanpa keterlibatan p-53, jalur alternatif apoptosis juga dapat terjadi dengan cara peningkatan energi hanya pada membran sel meskipun meskipun hal ini masih kontroversial. Prosesnya melibatkan aktivasi *ceramide* melalui proses hidrolisis *sphingomyelin* menjadi *ceramide* oleh enzim *acid sphingomyelinase*. *Ceramide* adalah cara kedua yang dapat mengaktifkan apoptosis melalui stimulasi BAX yang kemudian akan terikat pada membran luar mitokondria dan menyebabkan pengeluaran sitokrom-c dan aktivasi caspase 3.¹¹

Hubungan antara radiasi, apoptosis dan kesintasan sel klonogenik adalah kompleks, karena

setelah radiasi, sel dapat mati karena apoptosis yang terjadi selama proses mitosis, serta bisa tetap bertahan hidup, atau mengalami kematian tanpa mitosis. Mekanisme untuk mengontrol apoptosis menjadi hal penting pada penatalaksanaan kanker.¹¹

2. Autofagi

Autofagi menggambarkan proses sel mencerna bagian dari sitoplasmanya sendiri untuk menghasilkan energi. Autofagi awalnya adalah mekanisme pertahanan diri sel, yang pada akhirnya menyebabkan kematian sel. Pada autofagi tidak terjadi penggembungan kromatin, tetapi terbentuk vakuol autofagi yang besar pada sitoplasma.

Autofagi terjadi setelah penatalaksanaan kanker, termasuk radiasi. Terdapat hubungan antara autofagi dan apoptosis karena autofagi ditemukan pada sel yang gagal mengalami apoptosis dan autofagi dianggap sebagai kematian sel terprogram Tipe II (apoptosis adalah tipe I).¹²

3. Nekrosis

Nekrosis adalah kematian sel yang dapat terjadi karena infeksi, inflamasi atau iskemia. Kerusakan permeabilitas memicu aktivasi enzim yang dapat menyebabkan terjadinya nekrosis dan ditandai dengan pembengkakan sel, deformitas membran, kerusakan organel dan pelepasan enzim lisosom yang menyerang sel. Nekrosis merupakan proses pasif, terjadi pada sel-sel yang telah melewati fase mitosis dengan rantai DNA yang tidak bisa diperbaiki sehingga menyebabkan kerusakan kromosom yang letal. Nekrosis juga sering diobservasi pada sel tumor, dan dapat terjadi karena kerusakan DNA akibat radiasi, meskipun sampai saat ini belum jelas bagaimana mekanisme terjadinya nekrosis pasca radiasi.¹²

4. Senescence

Sel yang mengalami *senescence* atau penuaan setelah radiasi akan tetap mengalami metabolisme, tetapi kemampuannya untuk membelah diri telah berhenti secara permanen.¹²

5. Kematian mitosis

Proses ini terjadi ketika sel mengalami mitosis yang tidak tepat akibat sel yang cacat. Sel dengan kerusakan DNA yang tidak bisa diperbaiki; atau mengalami kesalahan dalam perbaikan DNA, tetapi tetap menjalani mitosis. Hal ini sering terjadi pada sel yang diradiasi. Kematian sel dalam hal ini didefinisikan sebagai kehilangan kemampuan replikasi dan memisahkan materi genetik dengan benar atau kehilangan materi genetik. Hal ini ditentukan oleh besarnya bagian yang mengalami kerusakan kromosom setelah radiasi.¹²

Beberapa *checkpoint* pada G2 mencegah kematian mitosis. *Checkpoint* pada G2 diaktifkan

sebagai respon terhadap kerusakan DNA. Sel yang menunjukkan defek pada *checkpoint* mengalami mitosis yang prematur, atau mati setelah mengalami mitosis.¹²

Banyak sel yang tidak menunjukkan tanda-tanda kerusakan akibat radiasi sampai sel tersebut melakukan pembelahan diri. Setelah mendapat dosis radiasi sebesar 10 Gy, sel dengan kerusakan yang letal mengalami kegagalan tumbuh yang permanen (*senescence*).²

Pada umumnya, kematian sekunder pasca mitosis terjadi pada hampir semua sel yang mendapat radiasi; seperti sel limfosit, spermatosit, timosit dan epitel kelenjer liur. Radiasi menyebabkan sel-sel mengalami kematian interfase dengan cepat (dalam beberapa jam). Kematian ini berhubungan dengan biokimia dan karakteristik morfologi dari apoptosis.²

Mengapa beberapa sel mengalami apoptosis dalam berapa jam setelah radiasi, sementara sel-sel yang lainnya tidak terjadi demikian, hingga kini masih belum jelas mekanismenya. Namun, mungkin berhubungan dengan ekspresi protein proapoptosis yang dipicu radiasi. Contohnya, pada sel hematopoietik, radiasi dapat meningkatkan regulasi gen proapoptosis (*fas*, *bax* dan *caspase 3*) dan menurunkan regulasi dari gen anti apoptosis (*bcl-2*). Pada sel endotel, radiasi menyebabkan perubahan *sphingomyelin* pada membran sel yang selanjutnya memicu terjadinya apoptosis tanpa kerusakan DNA. *Ceramide* dihasilkan oleh *sphingomyelin* dengan bantuan enzim *acid sphingomyelinase* atau enzim *ceramide synthase*. Pada respon radiasi, *ceramide* adalah caraka kedua yang mengawali terjadinya apoptosis.²

Mengubah respon apoptosis pada tumor sel mungkin merupakan salah satu strategi untuk meningkatkan sensitivitas tumor terhadap radioterapi. Beberapa tumor mungkin terhindar dari apoptosis yang diinduksi radiasi karena mutasi gen *p-53* atau karena kurangnya ekspresi dan fungsi dari gen *p-53*.² Jika sel tetap bertahan hidup dan terus berproliferasi setelah radiasi, kromosom yang tidak stabil ditemukan pada sel-sel keturunannya.²

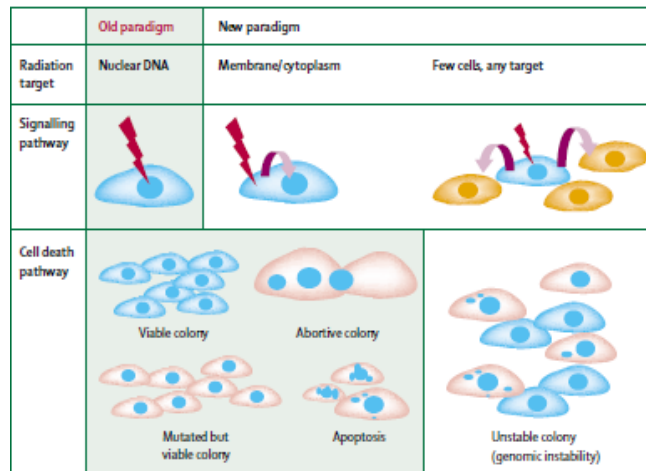
Efek Bystander

Selama 50 tahun para ahli biologi radiasi telah mengembangkan ide bahwa mekanisme antara energi yang dideposit pada sel tumor berhubungan dengan kemungkinan sel untuk tetap bertahan hidup. Pada dasarnya, mekanisme ini telah menjadi dogma, yaitu kerusakan pada DNA sel akibat radiasi akan terjadi jika energi radiasi mengenai inti sel; sehingga terjadi kematian reproduksi sel.¹¹

Gambar 7 menunjukkan bahwa dahulu, kerusakan yang langsung pada inti DNA dianggap menyebabkan koloni sel abortif, apoptosis atau mutasi non letal. Saat ini, terdapat paradigma baru, bahwa target ekstranuklear tetap dapat mengakibatkan

kematian sel akibat dari ketidakstabilan genom.¹¹

Terdapat perubahan pola pikir mengenai efek radiasi, yaitu sel dapat mengalami kerusakan genetik atau respon biologik dari radiasi tanpa mengalami pajanan secara langsung dari sinar radiasi, tetapi berada di sekitar sel yang mendapat radiasi langsung. Hal ini dikenal sebagai efek *bystander*. Efek biologisnya tidak berhubungan langsung dengan besarnya energi radiasi pada DNA. Pada sebuah penelitian menggunakan jaringan sehat tikus, dilakukan radiasi pada bagian bawah paru tikus namun ternyata juga terjadi kerusakan pada bagian atas paru walaupun terlindung dari radiasi.¹¹



Gambar 7. Skema model kematian sel akibat radiasi.¹³

Kerusakan langsung tidak terjadi pada efek *bystander*. Kerusakan DNA terjadi akibat oksigen dan nitrogen reaktif. Perbaikan kerusakan ini membutuhkan jalur perbaikan DSB. Perbaikan yang terjadi tidak sebanding dengan kerusakan, sebagai akibat kesalahan pengkodean pada DNA, sehingga terjadi akumulasi kerusakan akibat efek *bystander* yang akan mengakibatkan kesulitan siklus sel pada fase S.¹¹

Efek *bystander* pertama kali diketahui pada tahun 1992 oleh penelitian yang dilakukan oleh Nagasawa menggunakan sel epitel paru paru tikus. Meskipun hanya 1 persen kelompok sel yang mendapat radiasi dengan partikel alfa, ternyata sekitar 30 persen populasi sel mengalami kerusakan kromosom. Pada sel-sel yang mengalami kerusakan, ditemukan kerusakan sensor *p-53*.¹¹

Pada sinar dengan LET rendah juga terjadi efek *bystander* yang melibatkan faktor ekstraseluler sel normal dan sel tumor. Mothersill dan Seymour menemukan bahwa sel epitel bisa berkurang kemampuan hidupnya, meski bukan sel tersebut yang menjadi target radiasi. Efek yang sama juga terjadi pada sel-sel fibroblas manusia setelah terpapar radiasi sinar-X. Penelitian menunjukkan bahwa mutasi gen akan mengakibatkan kematian sel dan terjadi

Tabel 1. Tipe kematian sel setelah mendapat radiasi.¹²

Tipe Kematian Sel	Karakteristik
Apoptosis	Sel menyusut, kromatin memadat, DNA pecah, sel membran menggelembung
Nekrosis	Sel membengkak, kerusakan awalnya terjadi pada sel membran, inti membentuk vakuol, kromatin tidak memadat, organel hancur, pembengkakan mitokondria
Kematian mitosis	Terjadi setelah atau selama mitosis, akibat kesalahan peleburan sel dan/atau pemisahan kromosom. Kematian mitosis dapat menyebabkan apoptosis namun tidak bergantung pada p-53
Senescence	Sel senescence aktif secara metabolik tetapi sel tidak memiliki kemampuan untuk membelah diri dan menunjukkan peningkatan ukuran sel. Dan proses sel tergantung pada p-53
Autofagi	Tipe kematian sel yang secara genetik diatur sebagai kematian sel terprogram dengan memakan dirinya sendiri melalui pembentukan vakuola pada sitoplasma. Autofagi tidak bergantung pada caspase dan p-53

ketidakstabilan genetik akibat dari efek *bystander*. Adanya komunikasi *gap-junctional intercellular* meningkatkan jumlah sel yang mengalami kematian akibat efek *bystander*.¹¹

Penelitian yang berhubungan dengan efek *bystander* masih terbatas, namun dari data yang ada kita dapat menarik kesimpulan bahwa terjadi 3 hal akibat efek *bystander*, yaitu radiasi memicu terjadinya kanker, merusak jaringan sehat dan menyebabkan kematian sel tumor.¹¹

Pertama, radiasi memicu terjadinya kanker meskipun pada dosis radiasi yang rendah. Peningkatan paparan radiasi dosis rendah dapat meningkatkan dua kali lipat angka kejadian kanker sekunder. Efek *bystander* dalam karsinogenesis yang memiliki dua peran yang berlawanan, disatu sisi membunuh tumor primer namun disisi lain meningkatkan kemungkinan terjadinya kanker sekunder.¹¹

Kedua, radiasi merusak jaringan sehat. Teori efek *bystander* dapat merangsang kita untuk mempelajari tentang *positioning* atau efek radiasi terhadap kontralateral yang dapat digunakan untuk mengurangi kerusakan akibat radiasi pada jaringan sehat. Beberapa penelitian menjelaskan bahwa kerusakan jaringan sehat akibat efek *bystander* dapat terjadi secara langsung melalui komunikasi antar sel, namun komunikasi ini jarang terjadi pada sel tumor. Sifat ini memberi pengaruh baik pada jaringan sehat maupun pada jaringan tumor. Dibutuhkan penelitian lebih lanjut tentang peranan *bystander* pada jaringan sehat pasca paparan radiasi dosis rendah.¹¹

Ketiga, efek *bystander* menyebabkan kematian sel. Radiasi eksterna konvensional memberikan dosis radiasi yang cukup tinggi pada tumor, sehingga efek *bystander* mungkin tidak terjadi; tetapi distribusi dosis yang heterogen dapat menyebabkan beberapa bagian tumor menerima dosis radiasi yang rendah, sehingga efek *bystander* meningkat.¹¹

Kesimpulan

Kematian sel akibat radiasi dalam konteks terapi kanker terjadi dalam beberapa waktu yang berbeda, seringkali setelah melewati tiga atau empat kali siklus sel dan pada umumnya terjadi akibat double strand break DNA. Sel-sel yang bertahan hidup akan melanjutkan proliferasi sedangkan sel yang mati akibat kehilangan kemampuan reproduksinya. Kematian sel dapat terjadi dengan cara apoptosis, nekrosis, kematian mitosis, autofagi dan *senescence*. Pada umumnya kematian sel pada jaringan tumor akibat radiasi dengan cara apoptosis.

Mekanisme kematian sel akibat radiasi telah mengalami perubahan pandangan. Dahulu dianggap bahwa kematian sel terjadi jika radiasi langsung merusak DNA. Berbagai penelitian telah menemukan bahwa kematian sel dapat juga terjadi melalui efek *bystander*

DAFTAR PUSTAKA

1. Mehta SR, Suhag VM, Semwal M, Sharma NM. Radiotherapy: Basic Concept and Recent Advances. MJAFI. 2010; 66: 158-162.
2. International atomic energy agency. Minimum essential syllabus for radiobiology in Radiation Biology: A Handbook for Teacher and Student. Vienna: International atomic energy agency; 2010. pp.13-81.
3. Joiner CM, Kogel DVJA, Steel GG. Introduction: the significance of radiobiology and radiotherapy for cancer treatment. In : Joiner M, Kogel DVA, editors. Basic Clinical Radiobiology. London: Hodder Arnold; 2009. pp.1-10.
4. Hall JE, Cox DJ. Physical and Biologic Basis of Radiation Therapy. In : Cox JD, Ang KK, editors. Physical and biologic basis of radiation therapy in Radiation oncology. 9th ed. Mosby; 2003. p.3-12
5. Ulsh AB. Review Article. Checking The Foundation : Recent Radiobiology And The Linear No-Threshold Theory. Health Phys. 2010; 99 (6):747-58.
6. Gunderson, Tepper. Scientific foundation of radiation oncology in Clinical Radiation Oncology. 3th edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012. p.25.
7. Wouters GB, Begg CA. Irradiation induced damage and the DNA damage response. In : Joiner M, Kogel DVA, ed. Basic Clinical Radiobiology. London: Hodder Arnold; 2009. pp.11-27.
8. West MC, Gillian C. Genetics and genomics of radiotherapy toxicity: towards prediction. Genome Med. 2011 August 23; 3(8):52.
9. Beyzadeoglu M, Ozyigit G, Ebruli C. Basic radiation oncology. Heidelberg : Springer-Verlag Berlin; 2010. pp.4-88.
10. Orrenius S, Nicotera P, Zhivotovsky B. Cell Death Mechanism and Their Implication in Toxicology. *Toxicol. Sci.* 2011; 119 (1): 3-19.
11. Prise MK, Schettino G, Folkard M, Held D Kathryn. New Insights on Cell Death from Radiation Exposure. Lancet Oncol. 2005; 6(7): 520-8.
12. Wouters GB. Cell death after irradiation : how, when and why cell die. In : Joiner M, Kogel DVA, ed. Basic Clinical Radiobiology. 4th ed. London: Hodder Arnold; 2009. pp.27-40.