

EFEK PEWARISAN AKIBAT RADIASI PENGION

Zubaidah Alatas

Pusat Teknologi Keselamatan dan Metrologi Radiasi – BATAN

- Jalan Cinere Pasar Jumat, Jakarta – 12440
- PO Box 7043 JKSKL, Jakarta – 12070

PENDAHULUAN

Paparan radiasi pada tubuh dapat menimbulkan kerusakan baik pada tingkat molekuler, seluler ataupun jaringan/organ. Dosis radiasi harus mencapai tingkat ambang tertentu untuk dapat menimbulkan kerusakan akut, tetapi tidak sama halnya untuk kerusakan genetik atau induksi kanker. Secara teori, dosis radiasi sangat rendah sudah cukup untuk menimbulkan kerusakan, berarti bahwa tidak ada tingkat dosis radiasi yang dapat dinyatakan aman bagi manusia. Pada saat yang bersamaan, tidak ada tingkat dosis yang berbahaya secara homogen. Bahkan pada dosis yang relatif lebih tinggi tidak setiap orang akan mengalami tingkat kerusakan yang sama karena adanya perbedaan tingkat kemampuan dan ketepatan mekanisme perbaikan terhadap kerusakan yang timbul akibat radiasi.

Kematian sel terjadi bila tubuh terpajan radiasi dengan dosis relatif tinggi. Bila dalam waktu yang tidak terlalu lama, tubuh tidak mampu untuk menggantikan sejumlah sel yang mengalami kematian, maka akan timbul efek akut yang dapat segera diamati secara klinik. Pada rentang dosis rendah, radiasi dapat menginduksi terjadinya serangkaian perubahan pada tingkat molekuler dan seluler yang tidak menyebabkan kematian sel tetapi menyebabkan perubahan pada materi genetik sel sehingga terbentuk sel baru yang bersifat abnormal. Sel seperti ini berpotensi untuk mengarah pada pembentukan kanker dan/atau kerusakan genetik yang dapat diwariskan.

Kerusakan yang terjadi dapat diperbaiki tanpa kesalahan sehingga struktur DNA kembali seperti semula dan tidak menimbulkan perubahan fungsi pada sel. Tetapi dalam kondisi tertentu, proses perbaikan tidak berjalan sebagaimana mestinya sehingga walaupun kerusakan dapat diperbaiki tetapi tidak secara tepat atau sempurna sehingga menghasilkan DNA dengan struktur yang berbeda, yang dikenal dengan mutasi. Kerusakan yang terjadi pada sebuah sel somatik yang tidak dapat mengalami proses perbaikan secara benar dan tepat maka akan terjadi mutasi somatik. Tetapi bila kerusakan terjadi pada sel telur atau sel sperma, maka akan terjadi mutasi genetik. Sebuah mutasi genetik berpotensi untuk menimbulkan perubahan yang dapat diamati pada generasi berikutnya.

Mutasi yang terjadi secara alamiah atau spontan pada sel somatik dan germinal masing-masing memberikan kontribusi pada induksi kanker dan penyakit genetik yang diwariskan (yaitu penyakit hereditas). Pengungkapan adanya efek mutagenik dari radiasi sinar X pertama kali adalah oleh Muller (1927) yang ditemukan pada lalat buah. Paparan sinar-X meningkatkan frekuensi mutasi pada kromosom X. Perubahan genetik yang terjadi sangat mudah untuk diamati seperti perubahan warna mata dan kelainan pada bentuk sayap. ini adalah titik awal dari studi tentang adanya efek genetik radiasi [2]. Selanjutnya diikuti dengan hasil penemuan oleh Stadler (1928) pada gandum dan penemuan berikutnya oleh jenis radiasi yang berbeda (termasuk *ultraviolet*) dan organisme lain. Penemuan tersebut secara konklusif memastikan

adanya efek dari radiasi yang menyebabkan kerusakan materi genetik. Tetapi perhatian serius tentang adanya efek berbahaya pada genetik akibat paparan radiasi pertama kali timbul setelah ledakan bom atom Hiroshima dan Nagasaki pada PD II, sekitar 20 tahun kemudian sejak pengungkapan efek mutagenik sinar-X.

Pada pertengahan 1950an, terbentuk sejumlah badan ilmiah internasional dan nasional seperti *United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR)*, *the Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiation (BEIR)*, dan *the Committee of the British Medical Research Council*. UNSCEAR dan BEIR masih bertahan sampai saat ini yang secara periodik mengkaji tingkat paparan radiasi pada populasi manusia dan meningkatkan pengkajian risiko somatik dan genetik yang ditimbulkan oleh paparan radiasi.

Seseorang yang terpajan radiasi akan mempunyai risiko yang lebih tinggi untuk menderita kanker atau kerusakan genetik dibandingkan dengan orang yang tidak pernah terpajan radiasi. Besarnya risiko akan meningkat setara dengan besarnya dosis radiasi. Informasi yang ada sangat terbatas untuk mengkuantifikasi risiko tambahan pada orang yang terpajan dengan dosis radiasi yang berbeda. Semakin rendah dosis yang diterima, semakin lama waktu yang dibutuhkan untuk suatu efek timbul, berarti semakin sedikit informasi yang ada.

Studi tentang efek genetik yang disebabkan oleh radiasi jauh lebih sulit dari pada studi terhadap kanker. Ini antara lain dapat disebabkan karena sangat sedikit informasi yang ada tentang kerusakan pada materi genetik manusia akibat radiasi, mutasi yang diinduksi radiasi bersifat resesif sehingga terdapat kemungkinan tidak dapat dideteksi pada/selama beberapa generasi kemudian, butuh beberapa generasi untuk timbulnya efek tersebut, masa generasi yang panjang pada manusia, kurangnya data dosimetri, sedikitnya populasi yang diketahui terpajan radiasi dengan jumlah yang signifikan, dan juga karena efek genetik yang diinduksi radiasi

pengion tidak dapat dibedakan dari penyebab lain. Data korban bom atom di Jepang merupakan sumber informasi yang paling baik.

Tulisan ini akan memberikan gambaran mengenai risiko efek pada materi genetik yang manusia yang diinduksi oleh radiasi pengion berdasarkan informasi dan data yang diperoleh dari beberapa kasus kedaruratan nuklir.

DNA, GEN DAN KROMOSOM MANUSIA

Sel pada dasarnya terdiri dari dua komponen utama yaitu sitoplasma dan inti sel yang keduanya dilindungi oleh suatu membran sel. Sitoplasma mengandung sejumlah organel sel yang mengatur berbagai fungsi metabolisme penting sel, sedangkan inti sel mengandung kromosom sebagai tempat penyimpanan semua informasi genetik dalam bentuk sandi yang spesifik dengan karakteristik dasar setiap manusia. Instruksi genetika dari sebuah sel dikatakan sangat spesifik dan akan diturunkan secara menyeluruh melalui proses pembelahan sel.

Kromosom manusia yang berjumlah 23 pasang, mengandung ribuan gen yang merupakan rantai pendek dari DNA yang membawa kode informasi tertentu dan spesifik untuk satu macam polipeptida yang harus disintesa oleh sel (Gambar 1). Genom manusia merupakan susunan dari DNA pada semua kromosom dengan panjang total (haploid) sekitar 3 juta kb (3.000 Mb). Pada 46 buah kromosom, jumlah pasangan basa pada sekitar 6×10^9 pasangan basa DNA. Perkiraan terakhir jumlah gen pada manusia berdasarkan pada *Human Genome Sequences* yang dikeluarkan oleh *Celera Genomics* dan *Human Genome Project* (2001) adalah sekitar 26.000 - 40.000. Jumlah DNA bervariasi dari satu kromosom ke kromosom yang lain. Paling panjang adalah kromosom no. 1 dengan jumlah sekitar 263 Mb dan paling pendek adalah kromosom no. 21 sekitar 50 Mb. Genom berpotensi mengalami mutasi yaitu perubahan pada kromosom, gen dan DNA.



Gambar 1. Gambaran skematis yang menunjukkan hubungan antara sel dengan kromosom dan DNA dalam inti sel (kiri). Kariotip susunan 23 pasang kromosom dari no. 1 sampai no. 22 dan sepasang kromosom seks (kanan).

DNA merupakan sepasang rantai/untai panjang polinuklotida berbentuk spiral ganda (*double helix*) yang dihubungkan dengan ikatan hidrogen dan berdiameter sekitar 2nm. Sebuah nuklotida tersusun dari molekul gula, basa dan gugus fosfat. Empat jenis basa nitrogen yang terikat pada molekul gula dan saling berpasangan adalah adenin (A) dengan timin (T) melalui ikatan ganda hidrogen, dan guanin (G) dengan sitosin (C) melalui ikatan tiga hidrogen. Dengan adanya ikatan antara dua untai polinuklotidaini, maka tiap untai DNA adalah komplementer dengan untai DNA lainnya. Fungsi DNA dalam inti sel adalah untuk mengendalikan faktor-faktor keturunan (proses pewarisan) dan sintesa protein yang terkait dengan peranan pentingnya dalam mengatur aktivitas sel. Sebagai pembawa informasi genetik, DNA berperan dalam penyimpanan, replikasi, rekombinasi dan penghantaran informasi genetik.

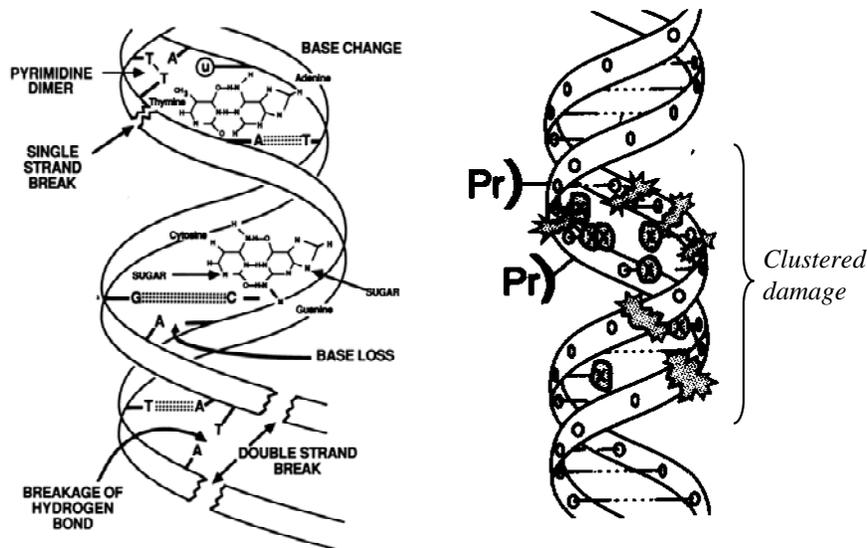
Dalam setiap molekul DNA urutan nuklotida sudah baku karena urutan ini merupakan isyarat bagi normalnya informasi

genetik. Urutan dari pasangan basa pada untai DNA mengandung informasi genetik dalam bentuk kode yang menyandi sejumlah besar protein yang ada dalam sel.

1. Interaksi radiasi dengan DNA

Kerusakan pada DNA sebagai akibat radiasi dapat menyebabkan terjadinya perubahan struktur molekul gula atau basa, putusya ikatan hidrogen antar basa, hilangnya gula atau basa dan lainnya. Kerusakan yang lebih parah adalah putusya salah satu untai DNA yang disebut *single strand break* dan putusya kedua untai DNA yang disebut *double strand breaks*. Secara alamiah sel mempunyai kemampuan untuk melakukan proses perbaikan terhadap kerusakan tersebut di atas dalam batas normal dengan menggunakan beberapa jenis enzim yang spesifik.

Radiasi LET tinggi dan dosis tinggi radiasi LET rendah menyebabkan sekumpulan kerusakan yang padat pada suatu lokasi tertentu pada DNA, disebut dengan *clustered damage*. Distribusi kerusakan yang tidak homogen ini lebih sulit untuk diperbaiki dibandingkan dengan kerusakan



Gambar 2. Kerusakan pada struktur DNA akibat pajanan radiasi pengion.

DNA yang random. *Clustered damage* didefinisikan sebagai dua atau lebih kerusakan (basa teroksidasi, basa hilang, atau *strand breaks*) yang terjadi pada suatu tempat tertentu dalam struktur heliks DNA. Dosis sangat rendah sekitar 0,01 Gy dapat menimbulkan kerusakan *clustered* DNA, yang keseluruhan terdiri dari 20% *double strand breaks* dan 80% jenis kerusakan DNA lainnya. Total *clustered damage* akibat radiasi pengion 3 – 4 kali lebih besar dari *double strand breaks* dan nampaknya tidak terjadi pada sel yang tidak diirradiasi. Tingkat *clustered damage* yang terjadi segera setelah pajanan radiasi dapat digunakan sebagai dosimeter yang relatif sensitif akibat pajanan radiasi. Karena kumpulan kerusakan tersebut tidak dapat diperbaiki dan terakumulasi dalam sel, maka dapat dideteksi pada waktu yang lebih lama setelah pajanan.

2. Interaksi radiasi dengan kromosom

Radiasi menyebabkan terjadinya perubahan pada jumlah dan juga struktur kromosom (aberasi kromosom). Perubahan jumlah kromosom, misalnya menjadi 47 buah pada sel somatik yang memungkinkan timbulnya kelainan genetik. Sedangkan kerusakan struktur kromosom berupa patahnya lengan kromosom yang terjadi secara acak dengan peluang yang semakin besar dengan meningkatnya dosis radiasi.

Aberasi kromosom yang timbul adalah kromosom asentrik (fragmen kromosom yang tidak mengandung sentromer), kromosom cincin, disentrik (kromosom dengan dua sentromer) dan translokasi yaitu terjadinya perpindahan fragmen dari dua atau lebih kromosom. Dari kerusakan struktur tersebut, kromosom disentrik yang spesifik akibat pajanan radiasi. Dengan demikian jenis aberasi kromosom ini digunakan sebagai dosimeter biologik yang dapat diamati pada sel darah limfosit, yaitu salah satu jenis sel darah putih, sebagai sel yang paling sensitif terhadap radiasi.

3. Mutasi

Mutasi adalah perubahan permanen yang dapat diturunkan yang terjadi pada materi genetik. Mutasi dapat timbul secara spontan dan dapat diinduksi oleh pajanan radiasi atau mutagen bahan kimia. Mutasi pada sel somatik mempunyai probabilitas sangat kecil dalam menginduksi kanker, tetapi mutasi somatik ini tidak akan ditransmisikan kepada keturunan. Mutasi pada sel germinal dapat ditransmisikan kepada sel anak dan berpotensi menyebabkan penyakit hereditas atau genetik.

Mutasi gen dan mutasi titik dapat bersifat non letal, sub letal atau letal. Gen letal dominan

adalah gen yang menyebabkan kematian sebelum individu mencapai usia reproduktif. Mutasi dapat menyebabkan gen kehilangan fungsinya atau gen memperoleh fungsi baru. Fungsi normal sebuah gen dapat hilang oleh beberapa jenis mutasi titik dan dilesi pada sebagian atau seluruh gen. Struktur normal sebuah gen dapat menjadi rusak dengan adanya translokasi atau inversi materi genetik. Mutasi berupa timbulnya fungsi baru pada suatu gen nampaknya hanya menyebabkan fenotip penyakit tertentu. Pada penyakit hereditas, memperoleh fungsi biasanya berarti bahwa gen mutan diekspresikan pada waktu yang salah dalam perkembangan embrio, dalam jaringan yang salah, respon terhadap sinyal yang salah, atau pada tingkat tinggi secara tidak tepat.

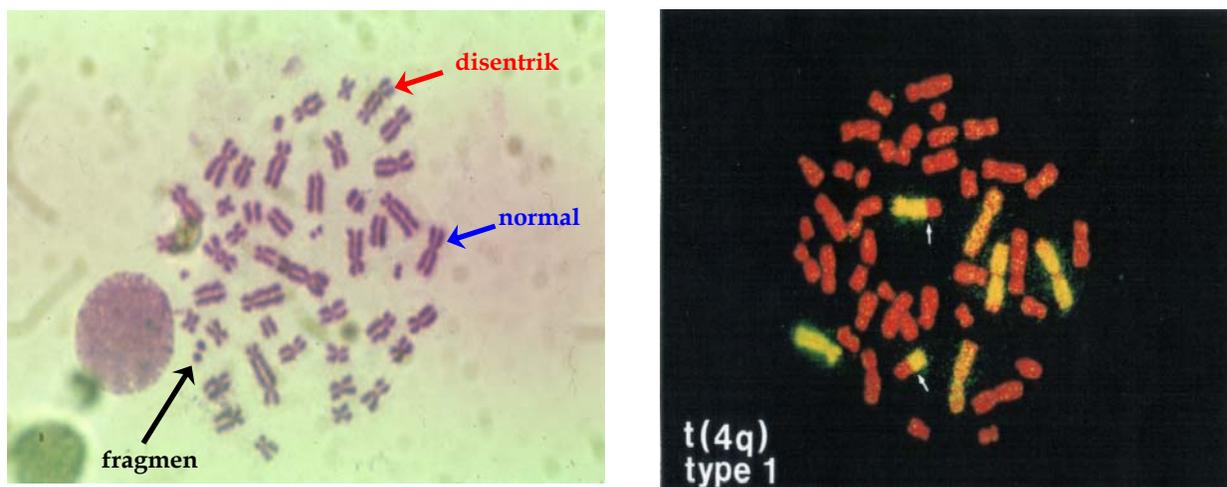
Jenis perubahan mutasional yang diinduksi radiasi umumnya serupa dengan jenis mutasi yang terjadi secara alamiah, hanya jumlah dari jenis mutasi yang berbeda yang tidak sama. Hasil studi molekuler mutasi pada sel germinal yang diinduksi radiasi pada hewan percobaan dan pada sel somatik mamalia mendukung pendapat bahwa sebagian mutasi yang diinduksi radiasi melibatkan perubahan dalam segmen besar dari DNA, seperti dilesi yang sering melibatkan lebih dari satu gen. Berarti, radiasi segera menginduksi beberapa jenis perubahan molekuler yang mengarah pada kanker. Jika perubahan atau mutasi pada sel germinal menimbulkan terjadinya

ketidaknormalan dalam perkembangan embrio atau mutasi yang bersifat letal pada sel germinal, maka berpotensi menimbulkan kematian janin.

Pandangan umum secara luas selama ini adalah bahwa radiasi menyebabkan lahirnya mutan dan monster yang menakutkan, seperti ilustrasi pada Gambar 4 pandangan ini adalah sangat salah. Radiasi tidak menyebabkan efek pewarisan yang baru atau unik tetapi lebih kearah peningkatan frekuensi dari mutasi yang sama yang telah terjadi secara spontan atau alamiah pada individu tersebut. Studi efek hereditas yang diinduksi radiasi sangat sulit karena mutasi yang dihasilkan oleh radiasi harus terbukti dapat diidentifikasi secara statistik dengan keberadaan kejadian alamiah yang tinggi dari mutasi yang sama.

PENYAKIT HEREDITER PADA MANUSIA

Embrio dan fetus yang mengalami kelainan genetik parah tidak akan dapat bertahan hidup. Diperkirakan sekitar separuh dari aborsi atau keguguran yang terjadi secara spontan disebabkan karena adanya abnormalitas pada komponen materi genetik. Bahkan jika bayi-bayi tersebut dapat dilahirkan dan bertahan hidup, bayi dengan kelainan hereditas berisiko kematian sebelum mencapai usia 5 tahun sekitar 5 kali lebih besar dari anak normal.



Gambar 3. Aberasi kromosom pada sel darah limfosit manusia. Kiri, kromosom asentrik, cincin dan disentrik. Kanan, kromosom translokasi.



Gambar 4. Gambaran umum tentang bahaya radiasi pada keturunan. Ini adalah tidak benar. Radiasi meningkatkan kejadian mutasi yang sama yang terjadi secara spontan pada suatu populasi manusia. [3].

Istilah penyakit genetik dimaksudkan untuk penyakit yang timbul sebagai hasil dari mutasi spontan pada sel germinal dan ditransmisikan kepada turunannya. Penyakit genetik secara tradisional diklasifikasikan sebagai penyakit mendelian atau multifaktorial. Belakangan ini istilah penyakit genetik diganti dengan penyakit herediter. Istilah penyakit herediter lebih bersifat diskriptif merefleksikan transfer dari satu generasi ke generasi berikutnya, untuk membedakannya dengan dengan kanker yang pada intinya juga merupakan konsekuensi dari kelainan genetik.

Penyakit herediter diklasifikasikan ke dalam tiga kategori yaitu mendelian, kromosomal, dan multifaktorial seperti yang ditunjukkan pada Tabel 1. Penyakit mendelian disebabkan oleh mutasi pada gen tunggal baik pada kromosom autosom atau kromosom seks. Perubahan sekecil apapun pada struktur DNA dapat menjadi penyebab perubahan herediter yang signifikan. Pada penyakit jenis ini, hubungan antara mutasi dan penyakit yang timbul adalah sederhana dan dapat diprediksi. Penyakit mendelian dibedakan atas dominan autosom (penyakit yang disebabkan karena adanya mutasi pada sebuah gen tunggal

pada sebuah kromosom); resesif autosom (penyakit yang terjadi karena kerusakan/kelainan sebuah kopi gen yang sama dari kedua orang tua); dan *sex-linked* atau *X-linked* (pria hanya mempunyai sebuah kromosom X sehingga sebuah mutasi dapat menyebabkan penyakit, sedangkan wanita mempunyai dua kromosom X berarti dua gen mutan dibutuhkan untuk menyebabkan penyakit), bergantung pada kromosom yang mana mutasi gen terjadi dan pola transmisinya.

Penyakit kromosomal meliputi penyakit yang telah lama diketahui akan muncul sebagai hasil dari abnormalitas atau perubahan pada jumlah kromosom (contoh *down's syndrome* yang terjadi trisomi pada kromosom 21) atau pada struktur abnormal kromosom (contoh *cri du chat* sindrom, karena dilesi sebagian atau seluruh lengan pendek kromosom 5 [5p-]). Perubahan struktur kromosom seperti translokasi melibatkan pertukaran resiprokal bagian/potongan antara dua atau lebih kromosom dan tidak selalu berbahaya selama penyusunan ulang kedua kromosom dapat terjadi dan mengandung komplemen gen yang utuh. Anak-anak dari individu dengan sebuah translokasi sering menerima hanya satu kromosom yang disusun kembali, dan konsekuensinya sel mereka secara genetik menjadi tidak seimbang. Ketidaksimbangan kromosom, jika tidak menyebabkan kematian janin, umumnya mengarah pada abnormalitas pada fisik, biasanya disertai dengan retardasi mental. Translokasi Robertsonian adalah jenis yang paling umum dijumpai pada manusia.

Istilah multifaktorial digunakan untuk menekankan fakta adanya multi faktor, baik genetik maupun lingkungan yang berperan dalam etiologi penyakit ini, tetapi pola transmisinya tidak dapat digambarkan secara mudah seperti mendelian. Contoh penyakit multifaktorial meliputi abnormalitas kongenital yang umum seperti kerusakan *neural tube*, sumbing, dan kelainan jantung bawaan saat lahir, dan penyakit kronis pada masa dewasa seperti jantung koroner,

diabetes melitus dan hipertensi esensial. Dengan demikian, penyakit ini sangat bervariasi antar individu, keluarga dan populasi. Untuk penyakit ini tidak ada hubungan yang sederhana antara mutasi dan penyakit, tetapi fakta bahwa faktor genetik berperan penting terbukti dari pengamatan pada sejumlah keluarga. Frekuensi kejadian latar dari ketiga penyakit hereditas ini pada populasi manusia diperkirakan oleh UNSCEAR 2001 ditampilkan pada Tabel 2.

Tabel 1. Efek hereditas yang diinduksi oleh radiasi

EFEK HEREDITER	CONTOH
Mendelian (mutasi gen)	
Dominan 736*	Polydactily, Huntington's chorea
Resesif 521*	Sickle-cell anemia, retinoblastoma, cystic fibrosis
<i>Sex-linked</i> 80*	Buta warna, hemophilia
Penyakit kromosomal	
Jumlah	Down's syndrome (kelebihan kromosom 21)
Struktur	Kematian embrio atau retardasi mental
Multifaktorial	
Abnormalitas bawaan	<i>Neural tube defect</i> , bibir sumbing
Penyakit kronik saat dewasa	Diabetes, hipertensi, jantung koroner

* Nomor menunjukkan jumlah penyakit manusia yang diketahui disebabkan oleh mutasi tersebut

Efek hereditas dapat berupa kelainan ringan seperti buta warna dan dapat berupa ketidakmampuan yang parah. Sekitar 6 % dari semua bayi yang lahir menderita kelainan bawaan. Sekitar 60% orang menderita kelainan yang terkait komponen genetik seperti tekanan darah tinggi, diabetes, penyakit jantung koroner, epilepsi dan sclerosis terutama pada usia tua.

Tabel 2. Frekuensi latar penyakit genetik pada

populasi manusia (UNSCEAR 2001).

JENIS PENYAKIT HEREDITER	FREKUENSI / SATU JUTA [@]
Penyakit mendelian	24.000
Dominan autosomal	15.000
Resesif autosomal	7.500
X-linked	1.500
Penyakit kromosomal	4.000
Penyakit multifaktorial	714.000
Penyakit kronik	650.000
Kelainan bawaan	60.000
Total	730.000

[@] Frekuensi per sejuta kelahiran untuk penyakit mendelian dan kromosomal, sedangkan frekuensi per sejuta populasi untuk penyakit multifaktorial kronik.

EFEK HEREDITER YANG DIINDUKSI RADIASI PADA MANUSIA

Dari aspek risiko genetik, efek radiasi pada tahap perkembangan dua jenis sel germinal adalah hal yang penting. Pada laki-laki, sel geminal yang dimaksud adalah sel stem atau sel induk sel sperma yang disebut sebagai sel spermatogonium, yaitu sel penyusun populasi sel germinal permanen dalam testis yang secara terus menerus membelah selama masa kehidupan reproduktif dari setiap individu. Pada perempuan, tahapan sel yang setara adalah sel oosit yang merupakan sel telur yang belum matang. Sel oosit ini penyusun utama populasi sel germinal/telur pada wanita. Anak perempuan dilahirkan dengan jumlah sel oosit tertentu yang dibentuk selama perkembangan fetus dalam kandungan. Sel oosit primer ini akan tumbuh, membelah dan akan berhenti berkembang pada tahap tertentu sampai kematangan seksual atau ovulasi terjadi. Karena tidak ada proses penggantian sel oosit, maka pajanan radiasi pada sel ini akan memberikan pengaruh yang signifikan untuk risiko penyakit hereditas.

Paparan radiasi pada sel menyebabkan kerusakan pada DNA. Kerusakan pada DNA akibat radiasi akan mengalami proses perbaikan

terhadap struktur dan susunan DNA untuk kembali normal. Mekanisme perbaikan terhadap DNA juga berpotensi untuk mengalami kegagalan atau menyebabkan perubahan pada DNA yang mengarah pada kematian atau perubahan materi genetik (mutasi dan aberasi kromosom) yang diturunkan pada sel anak yang tetap dapat bertahan hidup. Perubahan pada sel germinal atau reproduktif akan diturunkan dengan mentransmisikannya pada generasi berikutnya dan menyebabkan satu atau lebih penyakit genetik atau herediter. Perubahan yang diinduksi pada sel somatik mempunyai probabilitas yang rendah tapi secara nyata memberi kontribusi pada proses kompleks karsinogenesis.

Korban bom atom HN merupakan populasi manusia terbesar yang memberikan informasi mengenai efek herediter radiasi pada manusia. Setelah beberapa tahun, kohort yang telah dipelajari adalah 31.150 anak-anak yang dilahirkan oleh orang tua yang menerima pajanan radiasi secara nyata (berada pada jarak 2 km dari hiposenter bom) dan sebuah kohort kontrol (41.066) untuk mengetahui berbagai indikator berupa (1) kelainan kongenital, kelainan anak-anak, perkembangan fisik, dan tahan hidup, yang terjadi pada tahun-tahun pertama; (2) abnormalitas sitogenetik pada tahun berikutnya; dan (3) penyakit malignansi. Tidak satupun dari indikator tersebut yang secara nyata berhubungan dengan pajanan radiasi pada orang tua mereka.

Hasil dari beberapa studi epidemiologi korban bom atom di Jepang telah menunjukkan tidak ada kerusakan pada turunan mereka yang disebabkan oleh pajanan radiasi pengion (~ 0,4 Sv) yang diderita para korban. Indikator efek merugikan yang digunakan dalam studi tersebut adalah mortalitas akibat kanker pada anak-anak korban yang lahir hidup dalam rentang waktu 26 tahun, malignansi pada anak-anak turunan pertama (F1), frekuensi keseimbangan perubahan susunan struktur kromosom, frekuensi anuploid kromosom seks, frekuensi mutasi yang mempengaruhi fungsi protein, pergeseran rasio jeni kelamin anak-anak yang orangtuanya

terpapar radiasi, dan pertumbuhan dan perkembangan anak-anak turunan pertama (F1) mereka. Faktor yang penting disini adalah indikator efek kesehatan tersebut tidak dapat dibandingkan secara langsung dengan apa yang secara formal disebut sebagai penyakit genetik.

Informasi utama yang diperoleh dari studi epidemiologi di Jepang dan dari perkiraan risiko saat ini yang berasal dari data mutasi akibat radiasi pada tikus adalah bahwa pada dosis rendah atau kronik radiasi LET rendah, risiko genetik adalah sangat rendah dibandingkan dengan risiko latar dalam populasi tersebut.

Terdapat bukti bahwa masyarakat yang terpapar dosis rendah mengalami kerusakan kromosom yang dapat diamati pada sel darah mereka. Ini telah ditunjukkan secara nyata pada masyarakat yang terpapar dosis rendah yang hidup di Badgastein, Austria, dan yang berkerja di spa yang mengandung radioaktif. Pekerja radiasi di Inggris, Jerman, dan AS yang terpapar dengan dosis lebih rendah dari nilai batas maksimum pajanan radiasi yang diizinkan, juga menunjukkan kerusakan kromosom. Tetapi kerusakan biologis dan konsekuensinya terhadap kesehatan secara signifikan belum pernah dijumpai. Sebuah studi di Inggris menyimpulkan bahwa anak-anak para pekerja di kompleks *proseing* Sellafield yang menerima radiasi pada testisnya dengan dosis sekitar 100 mSv atau lebih, cenderung menderita leukemia; penemuan ini belum dapat didukung dengan studi dan penelitian lanjutan yang masih berlangsung.

PERKIRAAN RISIKO PENYAKIT HEREDITER AKIBAT RADIASI

Menurut UNSCEAR dan BEIR, tujuan dari perkiraan risiko penyakit herediter adalah untuk memprediksi risiko tambahan penyakit genetik pada populasi manusia yang terpapar radiasi pengion dosis rendah, melebihi risiko alamiah sebagai hasil dari mutasi spontan. Sampai saat ini, sebagian besar usaha terfokus pada penyakit mendelian dikarenakan hubungan yang sederhana

antara mutasi dan penyakit ini, keberadaan data empirik pada laju mutasi yang terinduksi pada hewan percobaan seperti tikus, dan model genetik populasi yang telah ada.

Konsep “penyakit herediter yang dapat diinduksi radiasi” berdasarkan pada fakta dan dugaan. Fakta yang ada adalah bahwa penyakit herediter dihasilkan dari mutasi yang terjadi pada sel germinal dan radiasi pengion mampu menginduksi perubahan yang serupa pada semua sistem hewan percobaan yang diteliti. Diduga bahwa paparan radiasi pada sel germinal manusia dapat menimbulkan peningkatan frekuensi penyakit genetik dalam suatu populasi. Perlu diperhatikan adalah fakta bahwa meskipun terdapat jumlah bukti yang banyak mengenai mutasi pada berbagai sistem biologi yang diinduksi radiasi, tidak terdapat bukti adanya mutasi pada sel germinal yang diinduksi radiasi yang menyebabkan penyakit genetik pada manusia.

Untuk memperkirakan risiko efek herediter pada manusia akibat paparan radiasi, dibutuhkan informasi mengenai laju mutasi spontan/latar yang telah diketahui dan dosis penggandaan (*doubling dose*) yang hanya dapat diperoleh dari hasil percobaan pada hewan khususnya tikus. *Doubling dose* (DD) adalah dosis radiasi yang dibutuhkan untuk menggandakan jumlah mutasi yang terjadi secara spontan dalam suatu populasi/generasi, atau dosis radiasi yang dibutuhkan untuk menghasilkan suatu kejadian mutasi sama dengan laju spontan.

DD merupakan rasio relatif rerata laju mutasi spontan (P) dari suatu set gen tertentu terhadap rerata laju induksi mutasi pada set gen yang sama. Resiprokal DD (1/DD) adalah risiko relatif mutasi/unit dosis. Karena 1/DD adalah sebuah fraksi, maka semakin rendah DD, semakin tinggi risiko relatif mutasi, dan sebaliknya. Risiko yang dikarenakan radiasi secara konvensional diekspresikan sebagai jumlah kasus penyakit genetik yang diharapkan (melampaui dan di atas kejadian latar). Untuk penyakit dominan autosom, dimana frekuensi penyakit proposional dengan

laju mutasi, risiko diperkirakan sebagai hasil dari dua kuantitas: Risiko/unit dosis = $P \times (1/DD)$.

Berdasarkan pada data dari tikus, *doubling dose* untuk radiasi dengan laju dosis rendah adalah sekitar 1 Gy. Tidak lebih dari 1 – 6% mutasi spontan pada manusia yang mungkin dapat ditingkatkan oleh radiasi latar. Analisis data manusia pada laju mutasi spontan (26 fenotip penyakit dan sekitar 135 gen) menunjukkan bahwa laju rerata adalah $2,95 \pm 0,64 \cdot 10^{-6}$ /gen/generasi. Hasil perkiraan *doubling dose* pada manusia adalah $0,82 \pm 0,29$ Gy. Ketika paparan radiasi terbatas hanya pada satu generasi, risiko pada generasi kedua pasca radiasi adalah lebih rendah. Tetapi jika paparan radiasi terjadi pada setiap generasi, risiko lebih tinggi pada generasi kedua pasca radiasi karena ini menggambarkan risiko terhadap generasi pertama dan kedua.

Diasumsikan harapan hidup rerata manusia adalah 75 tahun dengan rerata usia tidak reproduktif pada 30 tahun, maka koefisien risiko untuk total populasi semua usia akan menjadi 40% dari populasi reproduktif. Ini sekitar 0,2% /Sv. Usia untuk pekerja radiasi berkisar pada 18 – 30 tahun, karena tidak diizinkan untuk menjadi pekerja radiasi sebelum usia 18 tahun, dan siklus reproduksi diasumsikan berakhir pada usia 30 tahun; maka koefisien risiko menjadi 16 % dari populasi reproduktif, menjadi sekitar 0,1%/Sv .

UNSCEAR 2001 telah memperkirakan risiko herediter untuk generasi pertama dan dua generasi pertama pada populasi yang terpajan radiasi, seperti yang ditunjukkan pada Tabel 3. Risiko penyakit dominan autosom dan *sex-linked* pada generasi pertama berada dalam kisaran 750 sampai 1.500 kasus/mutasi pada turunan/Gy radiasi kronik LET rendah (dibandingkan dengan data latar 16.500 kasus/juta). Risiko penyakit resesif autosom adalah nol (dibandingkan dengan data latar 7.500 kasus/juta). Risiko penyakit kronis pada rentang 250 sampai 1.200 kasus/juta (dibandingkan dengan data latar 650.000 kasus/juta). Risiko perkembangan multisistem

Tabel 3. Perkiraan terakhir tentang risiko genetik dari paparan raadiasi LET rendah secara terus menerus, dosis rendah, atau irradiasi kronik (UNSCEAR 2001)

Kelompok penyakit	Frekuensi latar per 10 ⁶ kelahiran	Risiko /Gy / 10 ⁶ kelahiran	
		Generasi Pertama	Sampai generasi kedua
Mendelian			
Dominan autosom dan <i>X-linked</i>	16.500	750 – 1.500	1.300 – 2.500
Resesif autosom	7.500	0	0
Kromosomal	4.000	@	@
Multifaktorial			
Kelainan bawaan	650.000	250 – 1.200	250 – 1.200
Klinik	60.000	2.000	2.400 – 3.000
Total	738.000	3.000 – 4.700	3.950 – 6.700
Total risiko/Gy (% dari data latar)		0,41 – 0,64	0,53 – 0,91

@ diasumsikan sebagian sudah termasuk dalam risiko dominan autosom dan X-linked dan sebagian lagi dalam kelainan bawaan.

atau kelainan bawaan adalah sekitar 2.000 kasus/juta. Perlu dicatat bahwa total risiko per Gy hanya 0,41 – 0,64% dari risiko data latar 738.000 kasus/juta kelahiran,; total risiko ini relatif kecil. Dengan demikian, pada dosis rendah atau kronik radiasi LET rendah, risiko genetik adalah sangat kecil dibandingkan dengan frekuensi latar penyakit genetik dalam suatu populasi.

PENUTUP

Penemuan terpenting dari berbagai studi yang dilakukan pada anak-anak dari korban bom atom Hiroshima dan Nagasaki adalah bahwa tidak ada efek genetik yang terbukti secara statistik yang timbul akibat paparan radiasi. Hal ini tidak berarti bahwa tidak ada kerusakan yang timbul, tetapi tidak ada kerusakan yang berhasil dideteksi. Penelitian lebih lanjut sangat dibutuhkan, seperti studi pada anak-anak dari pasien kanker yang di radioterapi dan dari penduduk yang terpajan radiasi pada kasus kecelakaan Chernobyl.

Perkiraan efek herediter radiasi oleh UNSCEAR dan BEIR memanfaatkan informasi baru tentang penyakit genetik manusia dan pada mekanisme mutasi jalur germinal yang diinduksi

radiasi. Aplikasi pendekatan baru terhadap perkiraan risiko penyakit hereditas mengarahkan komite untuk menyimpulkan bahwa risiko genetik yang diinduksi dosis rendah adalah sangat kecil dibandingkan dengan risiko latar dalam populasi tersebut.

DAFTAR PUSTAKA

1. United Nations Environment Programme. Radiation: Doses, Effects, Risks. 2nd ed. Balckwell Publishers, UK. 1991.
2. Henriksen, T. dan Maillie, H.D. Radiation and Health. Taylor & Francie, London. 2003.
3. Hall, E.J and Giaccia, A.J. Radiobiology for the Radiologist. 6th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. 2006.
4. National Research Council. Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation. BEIR VII Phase 2. the National Academies Press, Washington, DC. 2006
5. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Hereditary Effects of Radiation. Then UNSCEAR 2001Report to the General Assembly with Scientific Annex. New York, United Nations. 2001.
6. Mettler, F.A. and Upto, A.C. Medical effects of Ionizing Radiation. 2nd. W.B. Saunders Company, Phladelphia. 1995.