

BAB I PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang

Setiap hari manusia selalu terpapar radiasi pengion baik dari alam maupun saat melakukan pekerjaan sebagai pekerja radiasi. Radiasi alam dapat berupa radiasi kosmik dan radiasi terestrial (berasal dari radionuklida primordial di kerak bumi).¹ Radiasi pengion dosis rendah dapat menyebabkan kerusakan pada materi genetik suatu individu. Hal tersebut menyebabkan peningkatan ketertarikan para peneliti untuk mengkarakterisasi biomarker paparan radiasi pengion dosis rendah yang berlangsung terus menerus (kronis) terhadap pekerja radiasi. Hasil penelitian memperlihatkan bahwa terjadi peningkatan kerusakan sitogenetik pada pekerja radiasi meski dosis yang diterima saat bekerja berada di bawah batasan yang diperbolehkan.²

Analisis sitogenetik dapat digunakan untuk mendeteksi kerusakan kromosom pada pekerja radiasi akibat paparan radiasi pengion yang diterima saat bekerja. Analisis sitogenetik cukup sensitif untuk digunakan dalam mendeteksi efek genotoksik akibat paparan radiasi pengion maupun senyawa kimiawi dari lingkungan pekerjaan dan tempat tinggal. Analisis sitogenetik telah digunakan lebih dari dua dekade untuk mengetahui tingkat kerusakan genetik pada pekerja instalasi nuklir.³

Analisis keberadaan kromosom disentrik (memiliki dua sentromer) pada sel limfosit darah tepi manusia merupakan metode biodosimetri yang paling sensitif.⁴ Biodosimetri adalah penilaian secara biologis untuk mengetahui

besarnya paparan dosis radiasi. Selain menggunakan analisis kromosom disentrik, biodosimetri dapat dilakukan dengan analisis mikronukleus dari sel limfosit darah tepi.⁴ Analisis mikronukleus dapat digunakan untuk mengevaluasi keberadaan aberasi kromosom pada suatu populasi yang terpapar agen genotoksik dalam berbagai kondisi lingkungan tempat tinggal maupun pekerjaan. Peningkatan frekuensi mikronukleus terjadi pada beberapa pasien berpenyakit kronis seperti kanker. Peningkatan frekuensi mikronukleus pada manusia terjadi seiring dengan bertambahnya usia. Hal tersebut disebabkan oleh makin lamanya peningkatan paparan radiasi pengion pada tubuh baik disengaja maupun tidak. Faktor lain yang dapat meningkatkan frekuensi mikronukleus adalah konsumsi alkohol, kebiasaan merokok maupun pola makan.^{2,3}

Hingga saat ini diketahui terjadi peningkatan frekuensi kromosom disentrik dan mikronukleus pada pekerja radiasi di instalasi nuklir meski catatan dosimeter fisik tidak mengindikasikan paparan radiasi pengion yang melebihi batas.⁵ Selain itu terdapat korelasi yang signifikan antara besarnya dosis serta waktu paparan radiasi yang diterima dengan frekuensi mikronukleus pada sel limfosit darah tepi.^{7,8} Beberapa peneliti menduga terdapat hubungan antara polimorfisme pada gen yang terlibat dalam proses perbaikan kerusakan untai ganda asam deoksiribonukleat (DNA) akibat paparan radiasi pengion dengan kemampuan proses perbaikan DNA secara *in vitro*.

Suatu studi yang dilakukan untuk mengetahui hubungan antara polimorfisme pada gen *OGG1*, *XRCC1* dan *XRCC3* dengan kemampuan proses perbaikan DNA secara *in vitro* menghasilkan beberapa kesimpulan. Pertama

adalah bahwa gen *OGG1* dan *XRCC1* berperan dalam proses perbaikan kerusakan basa oksidatif dan kerusakan untai tunggal melalui mekanisme *base excision repair* (BER). Selanjutnya diketahui bahwa polimorfisme pada kedua gen tersebut berpengaruh terhadap kemampuan proses perbaikan kerusakan basa oksidatif serta kerusakan untai tunggal DNA. Sedangkan gen *XRCC3* berperan dalam proses perbaikan kerusakan untai ganda (*double strand breaks/DSB*) melalui mekanisme *double strand break repair* (DSBR). Kegagalan pada proses perbaikan DSB akan terekspresikan sebagai mikronukleus di dalam sel binukleus pada uji mikronukleus.⁹

Gen *XRCC3* terletak pada lengan panjang kromosom 14 (14q32.3) dengan panjang susunan basa lebih dari 17 kb (17.870 pasangan basa). Gen *XRCC3* mengkode protein yang terlibat dalam mekanisme perbaikan *homologous recombination* (HR) terhadap kerusakan untai ganda DNA (DSB). Gen *XRCC3* adalah bagian dari kelompok gen yang mengkode protein terkait *Rad51* dan berperan dalam mekanisme perbaikan HR. Perbaikan DNA bertujuan untuk menjaga kestabilan genom. Sel dengan defisiensi gen *XRCC3* secara tidak langsung dapat mengakibatkan ketidakstabilan genom dan meningkatnya sensitivitas sel terhadap agen yang dapat menyebabkan kerusakan DNA.¹⁰

Beberapa penelitian mengindikasikan bahwa individu dengan genotip TT pada kodon ke 241 di gen *XRCC3* memiliki kemampuan perbaikan kerusakan DNA yang rendah. Polimorfisme pada kodon ke 241 di gen *XRCC3* yaitu perubahan *threonine* (Thr) menjadi *methionine* (Met) dilaporkan memiliki korelasi positif dengan kanker seperti kanker kulit, pencernaan serta beberapa kanker

lainnya. Hal tersebut menyebabkan gen *XRCC3* dicurigai sebagai *susceptibility gene* pada kanker.¹⁰ Mutasi pada gen *XRCC3* dapat menyebabkan ketidakstabilan genetik dan peningkatan sensitivitas terhadap agen yang dapat merusak DNA.¹¹ Polimorfisme T241M pada gen *XRCC3* merupakan polimorfisme yang paling banyak diteliti karena menyebabkan perubahan *threonine* yang tergolong kelompok asam amino hidrofilik menjadi *methionine* sebagai golongan asam amino hidrofobik pada ekson ke tujuh. Perubahan tersebut diduga dapat menyebabkan perubahan signifikan terhadap struktur dan integritas protein yang akan dibentuk.^{11,12}

Hingga saat ini studi terhadap efek genotoksik paparan radiasi pengion dosis rendah yang diterima oleh pekerja radiasi saat melakukan pekerjaannya masih terbatas serta kontradiktif.¹³ Pekerja radiasi di instalasi nuklir menerima paparan radiasi pengion dosis rendah secara kronis. Efek tertunda (stokastik) dari paparan radiasi pengion dosis rendah secara kronis dapat berupa kanker.¹⁴ Penelitian mengenai efek paparan radiasi pengion dosis rendah terhadap pekerja radiasi di Indonesia hingga saat ini belum banyak dilakukan. Oleh karena itu perlu dilakukan penelitian untuk mengetahui frekuensi mikronukleus pada sel limfosit darah tepi pekerja instalasi nuklir di Indonesia. Pemeriksaan polimorfisme T241M gen *XRCC3* pada pekerja di instalasi nuklir harus dilakukan untuk membuktikan bahwa polimorfisme tersebut merupakan faktor risiko penyebab peningkatan frekuensi mikronukleus pada sel limfosit darah tepi.

I.2 Rumusan Masalah

I.2.1 Rumusan masalah umum

1. Apakah terdapat perbedaan frekuensi mikronukleus pada sel binukleus pekerja radiasi dibandingkan dengan kelompok kontrol.
2. Bagaimana distribusi genotip T241M pada gen *XRCC3* di pekerja radiasi dan kelompok kontrol.
3. Apakah pekerja radiasi dengan genotip heterozigot CT dan homozigot TT pada gen *XRCC3* memiliki frekuensi mikronukleus lebih tinggi dibandingkan dengan pekerja yang memiliki genotip CC.

I.2.2 Rumusan masalah khusus

1. Apakah polimorfisme T241M pada gen *XRCC3* merupakan faktor risiko peningkatan frekuensi mikronukleus di pekerja radiasi.
2. Apakah terdapat faktor risiko lain yang menyebabkan peningkatan frekuensi mikronukleus pada pekerja radiasi.
3. Apakah terdapat perbedaan distribusi genotip T241M pada gen *XRCC3* antara pekerja radiasi dengan kelompok kontrol.

I.3 Orisinalitas Penelitian

Beberapa penelitian telah dilakukan untuk mengetahui frekuensi mikronukleus dan polimorfisme pada gen *XRCC3* pada pekerja radiasi yang terpapar radiasi pengion dosis rendah secara kronis. Penelitian tersebut adalah.

Peneliti (Tahun)	Judul	Variabel	Hasil
Ropolo M, et al. (2012)	<i>The micronucleus assay as a biological dosimeter in hospital workers exposed to low doses of ionizing radiation</i>	Terikat : Paparan Radiasi Pengion Bebas : Frekuensi Mikronukleus	Terjadi peningkatan jumlah sel binukleus yang memiliki mikronukleus seiring dengan peningkatan nilai akumulasi dosis radasi yang diterima oleh pekerja radiasi di rumah sakit.
Bouraoui S, et al. (2013)	<i>A cytogenetic aproach to the effects of low levelsof ionizing radiation (IR)on the exposed Tunisian hospital workers</i>	Terikat : Paparan Radiasi Pengion Bebas : Frekuensi Mikronukleus	Frekuensi mikronukleus pada pekerja radiasi rumah sakit lebih tinggi secara signifikan dibandingkan dengan kelompok kontrol.
Sinitsky M, et al. (2015)	<i>Associations of DNA-repair gene polymorphisms with a genetic susceptibility to ionizing radiation in residents of areas with high radon (²²²Rn) concentration</i>	Terikat : Paparan Radiasi Pengion Bebas : Frekuensi Mikronukleus dan <i>nucleoplasmic bridge</i> .	Polimorfisme pada gen yang terlibat dalam perbaikan kerusakan DNA memiliki keterkaitan dengan peningkatan frekuensi sel binukleus yang memiliki <i>nucleoplasmic bridge</i> .
Andreassi MG, et al. (2009)	<i>Genetic polymorphisms in XRCC1, OGG1, APE1 and XRCC3 DNA repair gene, ionizing radiation exposure and chromosomal DNA damage in interventional radiologists</i>	Terikat : Paparan Radiasi Pengion Bebas : Frekuensi Mikronukleus	Individu dengan genotip heterozigot CT dan homozigot TT pada gen <i>XRCC3</i> memiliki frekuensi mikronukleus lebih tinggi dibandingkan dengan individu yang memiliki genotip TT.

I.4 Tujuan Penelitian

I.4.1 Tujuan Umum

1. Untuk mengetahui perbedaan frekuensi mikronukleus pada sel binukleus antara kelompok pekerja radiasi dengan kelompok kontrol.
2. Untuk mengetahui distribusi genotip T241M pada gen *XRCC3* di pekerja radiasi dan kelompok kontrol.
3. Untuk mengetahui bahwa pekerja radiasi dengan genotip heterozigot CT dan homozigot TT pada gen *XRCC3* memiliki frekuensi mikronukleus lebih tinggi dibandingkan dengan pekerja yang memiliki genotip CC.

I.4.2 Tujuan Khusus

1. Untuk mengetahui apakah polimorfisme T241M pada gen *XRCC3* merupakan faktor risiko peningkatan frekuensi mikronukleus di pekerja radiasi.
2. Untuk mengetahui faktor risiko lain yang menyebabkan peningkatan frekuensi mikronukleus pada pekerja radiasi.
3. Untuk memprediksi besarnya dosis paparan radiasi yang diterima oleh pekerja radiasi berdasarkan frekuensi mikronukleus dalam sel limfosit darah tepi.
4. Untuk mengetahui apakah terdapat efek yang timbul pada pekerja radiasi akibat paparan radiasi dosis rendah yang diterima saat bekerja.

I.5 Manfaat Penelitian

1. Untuk mempelajari lebih lanjut mengenai polimorfisme T241M pada gen *XRCC3* sebagai salah satu faktor risiko peningkatan frekuensi mikronukleus.
2. Untuk memberikan informasi mengenai distribusi genotip heterozigot CT dan homozigot TT pada gen *XRCC3* di pekerja radiasi sebagai faktor risiko peningkatan mikronukleus dan kemungkinan kanker dikemudian hari.
3. Untuk memberikan informasi mengenai efek yang timbul pada pekerja radiasi akibat paparan radiasi dosis rendah yang diterima secara terus menerus saat bekerja dengan sumber radiasi.
4. Untuk memberikan informasi tambahan mengenai kemungkinan faktor risiko lain terhadap peningkatan frekuensi mikronukleus pada pekerja radiasi sehingga bermanfaat dalam pencegahan timbulnya penyakit akibat paparan radiasi pengion dan menjadi dasar dalam konseling genetik khusus bagi pekerja radiasi.