

BAB I

TINJAUAN PUSTAKA

1. Efek Sinar-X pada Sistem Biologi

Sinar-X adalah radiasi yang berbentuk gelombang elektromagnetik dengan panjang gelombang berkisar 10^{-11} sampai 10^{-7} cm atau 10^{-3} sampai 10 unit Angstrom (Casarett, 1968). Sinar-X terdiri dari radiasi elektromagnetik dengan panjang gelombang kurang dari $0,1 \mu\text{m}$. Sinar-X dihasilkan dari dalam tabung, tempat elektron dapat dipercepat dalam keadaan hampa udara dengan energi kinetik yang tinggi dalam suatu medan listrik (Lindell, 1987).

Sinar-X terdiri atas berkas kecil dari energi yang semata-mata disebut foton atau kuantum. Sinar tersebut tidak mempunyai massa atau berat, tidak kelihatan dan tidak dapat dirasakan karena perjalanannya pada kecepatan cahaya yaitu sebesar 186.000 m per detik atau 3×10^{10} cm per detik. Oleh karena itu, foton sinar-X seringkali ditunjukkan sebagai "peluru energi", yaitu kumpulan gerakan yang mempunyai energi kinetik. (De Lyre & Johnson, 1985).

Sinar-X mempunyai frekuensi yang tinggi sekali dan merupakan foton yang mempunyai energi besar sekali, sehingga sinar ini mempunyai daya tembus yang cukup besar terhadap suatu bahan. Sumber sinar-X adalah pesawat sinar-X dan energi sinar-X yang dipancarkan bersifat polienergetis dan berkesinambungan. Jika arus filamen

dinaikkan, maka intensitas dari sinar-X akan bertambah. Jika tegangan antara anoda dan katoda pada tabung pesawat sinar-X dinaikkan, maka terjadi peningkatan baik intensitas maupun kualitas atau energi sinar tersebut. Karena energi sinar-X bersifat polienergitis dan berkesinambungan, maka energi yang dipancarkan oleh pesawat sinar-X juga bergantung pada kondisi dan karakteristik dari pesawat sinar-X itu sendiri. Koefisien absorpsi linier dari suatu sinar tembus terhadap suatu bahan bergantung pada energi dari sinar tembus itu sendiri. Pada umumnya, semakin besar energi dari sinar tembus, semakin kecil nilai koefisien absorpsi liniernya dan sebaliknya semakin kecil energi sinar tembus, semakin besar nilai koefisien absorpsi liniernya. (Supriatna, 1982).

Ketika suatu elektron membentur bahan target pada anode, maka tiba-tiba elektron itu berhenti dan mengakibatkan pemancaran suatu gelombang elektromagnetik dalam bentuk sinar-X yang mempunyai energi dari nol sampai maksimum. Oleh karena itu, sinar-X dihasilkan pada saat elektron berkecepatan tinggi mengenai bahan target dan mengeluarkan elektron orbital dari suatu atom bahan target. (Ennis, 1959).

Energi sinar-X yang dihasilkan juga bergantung pada perbedaan tingkat energi elektron orbital bagian dalam dan luar. Energi radiasi pengion yang diberikan kepada tubuh akhirnya diabsorpsi sehingga terjadi eksitasi

dan ionisasi dari atom dan molekul unsur pokok.

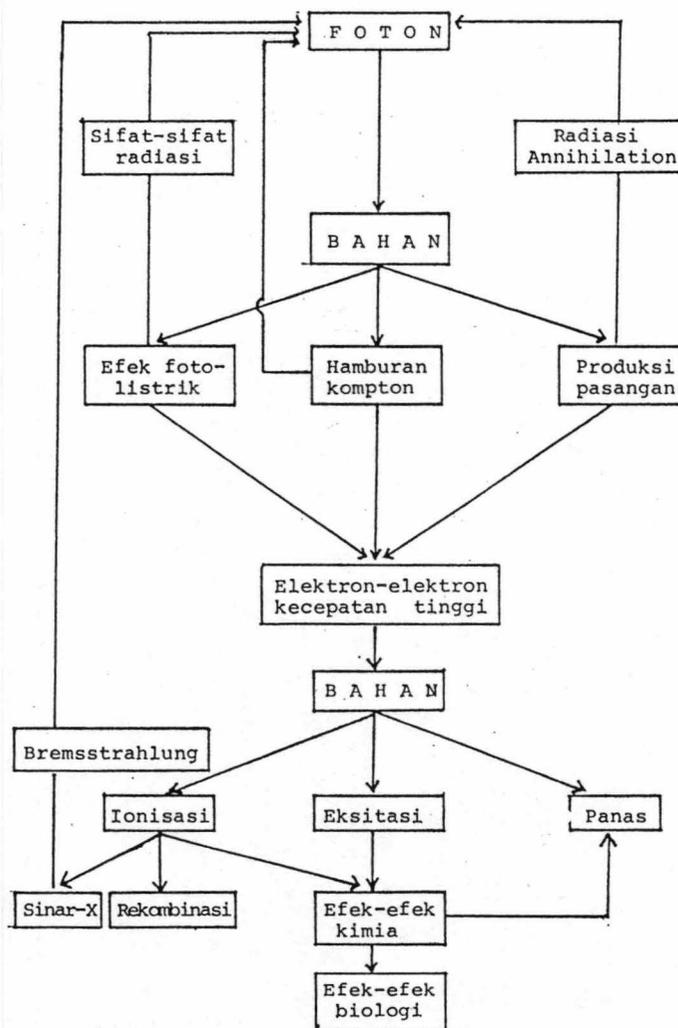
Absorpsi energi per unit massa disebut "absorbed dose". Absorbed dose berbagai bentuk radiasi yang berbeda tidak selalu mempunyai efek biologi yang sama.

Sinar-X seringkali ditentukan oleh pengukuran radiasi yang menyebabkan ionisasi di udara. Unit penyinaran yang telah lama digunakan adalah "Roentgen R". (Purdum, 1980).

Interaksi sinar-X dengan bahan dapat melalui tiga macam mekanisme, yaitu efek foto listrik, sebaran kompton dan produksi pasangan. Pada saat foton berenergi rendah ($0,51$ MeV) berinteraksi dengan atom suatu bahan, maka seluruh energi dipindahkan pada suatu elektron. Beberapa energi digunakan untuk mengeluarkan elektron dari orbit dan sisanya dipindahkan pada elektron dalam bentuk energi kinetik sehingga menghasilkan ionisasi. Foto listrik membawa energi kinetik dan mampu mengionisasi molekul-molekul lain sehingga terjadi suatu rangkaian ionisasi sekunder, yang lebih penting dalam menghasilkan efek biologi daripada ionisasi primer tunggal. Efek kompton terjadi bilamana suatu foton yang mempunyai energi agak tinggi (lebih besar dari $0,51$ MeV) mendekati suatu molekul. Foton memberikan sebagian energinya kepada suatu elektron orbital sementara foton sendiri dibelokkan arahnya dengan panjang gelombang yang lebih panjang. Foton sekunder yang energinya berkurang itu, kemudian

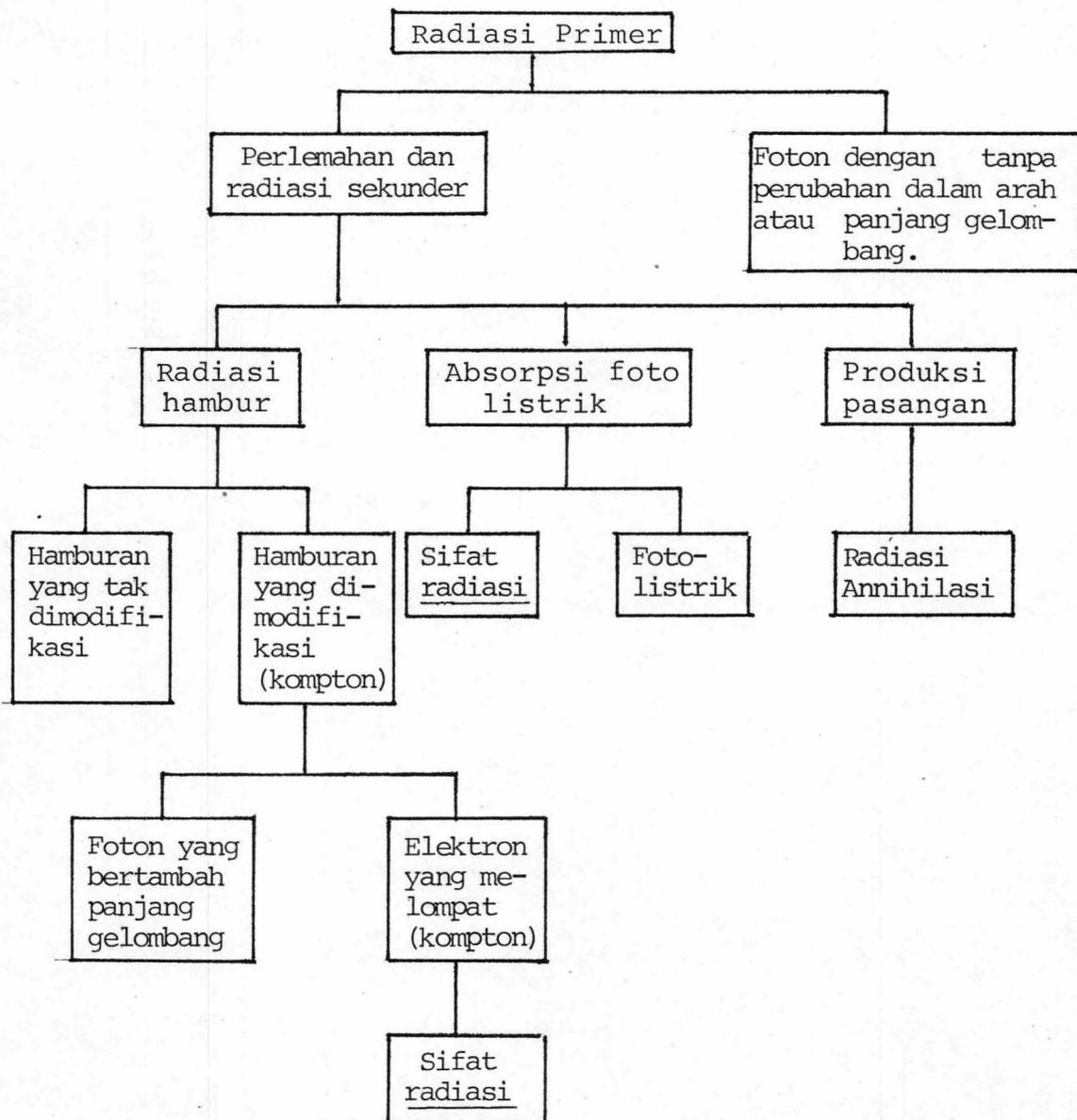
berinteraksi dengan molekul yang lain untuk mengeluarkan elektron yang lain. Proses ini berlangsung terus sampai seluruh energi dipindahkan kepada elektron. Elektron-elektron akan mengionisasi kembali molekul-molekul lainnya dan akan menghasilkan ionisasi sekunder (Casarett, 1968, Ridwan, dkk. 1978; Amsyari, 1989).

Proses timbulnya efek-efek biologi akibat iradiasi sinar-X menurut Meredith dan Massey (1972) digambarkan di dalam bagan dibawah ini.



Bila medium terdiri dari unsur-unsur bernomor massa tinggi, maka foton yang mempunyai energi tinggi akan menghasilkan sebuah elektron dan sebuah positron. Proses ini memerlukan minimum 1,02 MeV. (Liverssey,1966).

Proses perlemahan, absorpsi dan hambur diringkaskan di dalam klasifikasi diagram di bawah ini.



Proses perlemahan, absorpsi dan hambur (Thomson & Asworth,1970)

Interaksi radiasi pengion dengan materi biologi berjalan melalui beberapa tingkat yang dapat mengakibatkan timbulnya bermacam-macam efek biologis. (Upton, 1982)

Tingkat fisik yaitu radiasi mengaktifkan molekul-molekul berupa kejadian eksitasi dan ionisasi yang berlangsung kira-kira 10^{-18} detik. Tingkat fisiko-kimia saat di mana hasil utama yang tidak stabil mengalami reaksi sekunder, untuk menghasilkan molekul yang stabil ditambah secara kimia atom-atom bebas dan radikal-radikal bebas yang reaktif atau molekul-molekul dengan elektron yang tidak berpasangan, yang berlangsung kira-kira 10^{-13} detik. Fasa kimia merupakan saat terjadinya reaksi berbagai bahan kimia reaktif yang bereaksi sesamanya dan dengan lingkungannya selama kira-kira 10^{-6} detik. Fasa biologi merupakan rangkaian reaksi dari organisme terhadap hasil kimia radiasi dan berlangsung kira-kira 10^{-6} detik (Rubin, dkk., 1983).

Absorpsi sinar-X dapat diperlihatkan oleh intensitas sinar tersebut setelah melewati bermacam-macam ketebalan dari bahan absorber. Hal ini dinyatakan dalam :

$$I/I_0 = e^{-\mu d}$$

di mana : I/I_0 = fraksi foton pasca perjalanan melewati bahan absorber.

e = Bilangan pokok logaritma

d = Tebal bahan absorber

μ = koefisien absorpsi

Bila radiasi elektromagnetik yang mengenai absorber menjadi semakin luas, maka sebagian radiasi akan dihamburkan keluar dari garis edar.

Dua mekanisme utama pemindahan energi berupa ionisasi dan eksitasi. Ionisasi adalah peristiwa elektron orbital yang dilempar keluar atom suatu molekul. Eksitasi adalah energi suatu elektron yang ditingkatkan ke taraf yang lebih tinggi. Rata-rata satu ionisasi besarnya 32,5 elektron volt dalam suatu sistem yang tidak teratur. Jumlah sebenarnya yang diperlukan untuk melempar keluar sebuah elektron dari suatu atom atau potensial ionisasi berkisar antara 10 eV sampai 25 eV. Energi tambahan yang dikeluarkan besarnya antara 7,5 eV sampai 22,5 eV yang digunakan untuk molekul-molekul yang tereksitasi. Ionisasi jarang dihasilkan pada satu peristiwa, tetapi dihasilkan pada dua kali atau tiga kali peristiwa sehingga dihasilkan gambaran 100 eV per ionisasi, yaitu berasal dari $3 \times 32,5$ eV.

Harga G ditetapkan sebagai jumlah molekul yang diubah per 100 eV dan harga M/N ditetapkan sebagai jumlah molekul-molekul yang diubah per-ionisasi karena kira-kira 32,5 eV yang dikeluarkan setiap terjadinya ionisasi harga $G = 3 M/N$. Harga G penting untuk mempertimbangkan sistem yang dipelajari. (Casarett, 1968).

Ada dua teori tentang radiasi yang menyebabkan kerusakan jaringan biologi. Pertama teori benturan langsung

pada molekul target yang disebut teori "target", dan kedua, teori aksi tidak langsung yang disebut teori "racun-air" yang besarnya kira-kira 70% diperankan oleh radikal bebas. Sesuai teori benturan langsung, foton sinar-X bertubrukan dengan molekul atau senyawa kimia yang penting dalam sel sehingga mengakibatkan kerusakan pada molekul besar. Teori aksi tidak langsung didasarkan pada anggapan bahwa radiasi menyebabkan kerusakan kimia pada sel oleh ionisasi pada air yang terdapat di dalam plasma (Hall, 1985; De Lyre & Johnson, 1985).

Pada saat sebuah elektron dikeluarkan dari suatu molekul, hasilnya adalah sebuah ion positif dan sebuah ion negatif yang keduanya berisi suatu energi yang besar. Elektron tidak dapat berada dalam keadaan bebas untuk waktu yang lama dan dengan cepat direbut oleh molekul yang lain untuk menghasilkan ion negatif. Hasil secara keseluruhan dari peristiwa ini adalah pembentukan dua buah ion yaitu satu ion positif dan satu ion negatif. Elektron dapat juga ditangkap kembali oleh ion positif yang dilepaskan, dan proses ini disebut dengan netralisasi muatan. Hal ini menggambarkan suatu keadaan yang tidak biasa terjadi dalam sistem biologi.

Karena terdapat sejumlah besar ionisasi, maka terjadi rekombinasi dalam jumlah banyak. Molekul yang dibentuk oleh rekombinasi mempunyai energi berlebih, dan segera terurai menghasilkan suatu produk radikal bebas yang



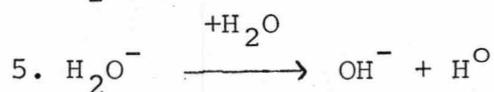
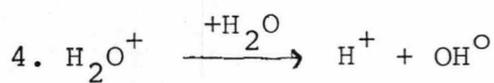
sangat reaktif. Pasangan ion terjadi hanya dalam waktu singkat, yaitu kurang dari 10^{-10} detik. Kemudian melalui suatu reaksi dapat membentuk radikal bebas. Radikal bebas hampir selalu menjadi penengah antara pasangan ion dan produk kimia yang terakhir. Mereka sangat bereaksi sekali sebagai akibat suatu elektron yang tidak berpasangan dalam satu orbit bagian luarnya (Casarett, 1968; Billings, 1974).

Suatu sistem biologi kira-kira 80% terdiri dari air. Oleh karena itu, proses ionisasi banyak terjadi pada molekul-molekul air. Dan dalam bahan biologi terbentuk hidrogen dan radikal hidroksil. Efek radiasi pada air mula-mula dicatat pada tahun 1901 oleh Curie dan Debierne.

Gambaran peristiwa radiolisis pada molekul H_2O .

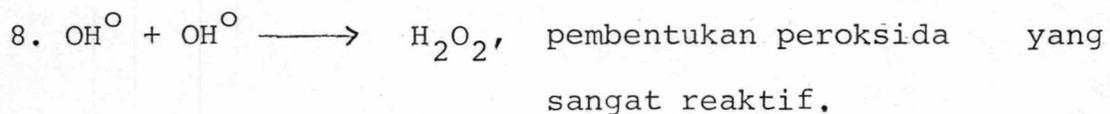
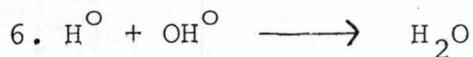
1. $H_2O \longrightarrow H^{\circ} + OH^{\circ}$
2. $H_2O \longrightarrow H_2O^{+} + e^{-}$, pelepas 1 elektron.
3. $e^{-} + H_2O \longrightarrow H_2O^{-}$, pengambilan 1 elektron oleh molekul H_2O yang lain.

Dalam hal ini terbentuklah ion positif H_2O^{+} dan ion negatif H_2O^{-} . Selanjutnya ion positif dan ion negatif masing-masing dapat bereaksi dengan H_2O dan membentuk radikal bebas H° dan OH° .



Baik ion H^+ maupun ion OH^- yang tidak memiliki energi berlebih, akan bergabung kembali dan membentuk molekul H_2O dan radikal-radikal bebas OH° dan H° yang sangat reaktif.

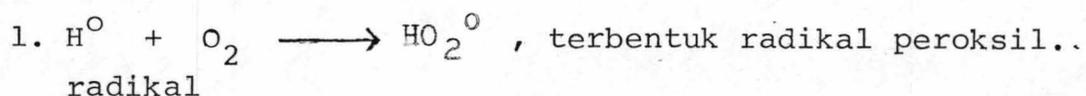
Dalam larutan yang encer, banyak radikal bebas bereaksi satu sama lainnya dan membentuk H_2 , H_2O , H_2O_2 .



Ketiga reaksi terakhir (6), (7) dan (8) masih sangat bergantung pada distribusi radikal-radikal bebas (Behrens, 1974; De Lyre & Johnson, 1985).

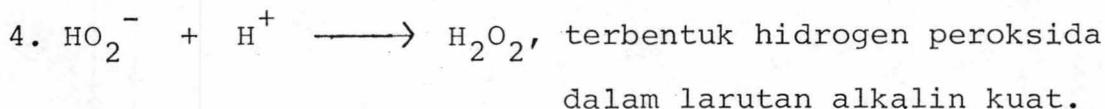
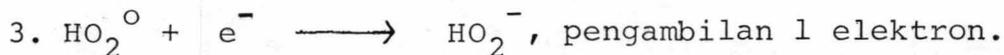
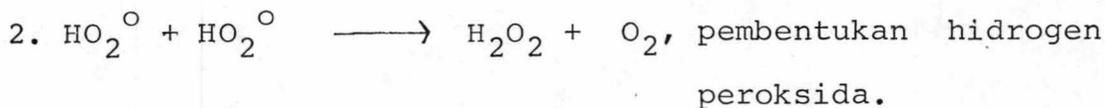
Hidrogen peroksida adalah suatu agen pengoksidasi aktif. Jumlahnya penting untuk dipertimbangkan sebagai gejala efek radiasi dalam suatu sistem yang cair. Dalam sistem biologi, peroksida dapat memisahkan enzim - enzim seperti katalase dan peroksidase.

Jika terdapat molekul O_2 pada kejadian radiolisis pada H_2O , maka terjadi :



Sekalipun radikal peroksil HO_2° tidak sekuat radikal OH° atau peroksida H_2O_2 , tetapi berumur lebih

panjang dan mampu menyebar lebih jauh dari tempatnya semula untuk melanjutkan reaksi kimianya.



Radikal-radikal H° , OH° dan HO_2° yang dibentuk oleh radiasi pada molekul air dapat menimbulkan bermacam-macam efek pada molekul lainnya yang terdapat pada sistem biologi. Radikal H° suatu agen pereduksi yang sangat kuat dan dengan mudah melepaskan elektron yang tidak berpasangan. Radikal H° lebih kuat sebagai agen pereduksi daripada radikal OH° sebagai suatu agen pengoksidasi. Agen-agen pengoksidasi yang lebih besar yaitu radikal OH° & HO_2° yang berasal dari interaksi O_2 dengan radikal H° . Radikal H° dapat menyebabkan polimerisasi atau menghilangkan atom H dari molekul organik.

Reaksi utama dari radikal OH° berupa oksidasi yaitu menghilangkan sebuah elektron dari molekul lainnya menjadi berpasangan. Dan perubahan kimia yang terjadi dalam sistem biologi akan menunjukkan perubahan fungsi.

Efek biologi radiasi pengion pada dasarnya bergantung pada energi yang disimpan di dalam jaringan tubuh dan mengubah struktur molekul biologi yang penting.

Perbedaan tingkat dosis yang penting dari radiasi dinyatakan dalam Rem. Sebagai suatu unit yang tidak bergantung pada jumlah energi dari ionisasi yang disimpan di dalam jaringan. Dalam tahun 1975, *Conference generale des Roid et Mesurer (CGRM)* mengangkat permintaan *International Commission on Radiation Unit and Measurement (ICRU)* yaitu Gray (Gy) sebagai suatu nama satuan khusus yaitu Joule per kilogram untuk ukuran dosis yang diabsorbsi atau "absorbed dose" yang sepadan dengan rad. ICRU membuat suatu unit untuk mengukur dosis ekuivalen, diusulkan Sievert (Sv) digunakan sebagai suatu nama khusus untuk Joule per kilogram, tetapi tidak disetujui oleh CGRM, karena bukan SI unit dan tidak mempunyai status yang sama dengan Gray, maka digunakan rem sebagai dosis ekuivalen (Report of Expert Committe, WHO, 1977).

Energi yang diabsorbsi di beberapa tempat dapat diteruskan pada sepanjang molekul sampai pada ikatan yang paling lemah. Peristiwa "Cross-linking" atau pelengketan merupakan perubahan struktur molekul yang dapat terjadi secara intramolekuler maupun intermolekuler. Banyak makromolekul secara normal mempunyai bentuk yang kaku dengan ikatan "cross-linking" intramolekuler. Hal ini merupakan kelompok kimia yang spesifik yang berhubungan satu sama lainnya. Dan dengan atom-atom hidrogen membentuk struktur tiga dimensi. Ikatan hidrogen yang berada di antaranya, merupakan ikatan paling lemah dalam

molekul, dan pertama menjadi patah karena radiasi. Perubahan struktur yang demikian menunjukkan perubahan yang berat dalam sifat-sifat biokimia molekul tersebut.

Sebagian besar makromolekul yang penting dalam biokimia mempunyai struktur tiga dimensi yang kompleks. Mengingat sedemikian kompleksnya, seringkali sulit untuk dikenal atau diukur secara langsung terjadinya perubahan kimia pada molekul tersebut. Banyak makromolekul mempunyai aktivitas biologi atau sifat fisik dan kimia yang dapat diukur, dan dapat menjadi suatu ukuran keutuhan struktur molekul. Bilamana terjadi suatu pengurangan daya larut suatu makromolekul dapat memberi kesan bahwa telah terjadi peningkatan dalam peristiwa "Crosslinking" pengurangan kemampuan daya katalisis suatu sistem enzim dapat memberi kesan bahwa telah terjadi suatu perubahan kimia dalam kelompok enzim yang reaktif, maka hal ini semua dapat digunakan untuk mengukur perubahan-perubahan fungsi molekul (Casarett, 1968).

1.1. Efek Sinar-X pada Protein

Efek radiasi pengion pada molekul protein diperlihatkan oleh terjadinya perubahan seperti denaturasi dan koagulasi sebagai akibat dari absorpsi energi oleh sel, yang dihubungkan dengan perubahan pada nukleoprotein sebelum terjadi perubahan histologi. Efek radiasi pengion pada protein berupa efek langsung dan efek tidak langsung,

yang dapat membentuk bahan senyawa yang beracun. Secara farmakologi serupa dengan histamine yang disebut "histamine like substance". Histamine like substance dibentuk dari histidin yaitu suatu asam amino yang sebagian besar terbentuk dari tubuh mammalia. Asam amino ini merupakan produk pembusukan protein yang beracun, akibat iradiasi (Behrens, 1959)

Kelompok amino merupakan bagian yang paling radiosensitif dari asam amino. Kelompok amino dihubungkan pada suatu kelompok karboksil sehingga tidak mudah dihilangkan dari molekul. Rantai samping R merupakan bagian yang lebih radiosensitif dari suatu molekul protein. Perubahan khas terjadi pada rantai samping tergantung pada komposisi kimianya. Suatu atom hidrogen dapat dihilangkan dan patahan dapat terjadi di antara beberapa atom dalam rantai.

Hilangnya fungsi suatu protein akibat iradiasi, biasanya bukan karena putusannya ikatan peptida atau gangguan struktur rangka utama rantai peptida, tetapi disebabkan oleh suatu perubahan dalam rantai samping yang kritis, seperti umpamanya putusannya ikatan hidrogen dan putusannya ikatan disulfida yang memelihara struktur sekunder dan tertier. Ikatan hidrogen dari struktur sekunder dan tertier merupakan ikatan yang lemah. Sebagian daripadanya akan putus untuk sementara karena ionisasi dapat mengubah struktur molekul dan menunjukkan perubahan yang besar

dalam reaktivitas secara keseluruhan. Enzim adalah protein yang mengkatalisasi reaksi kimia yang spesifik, dapat diinaktifasi oleh radiasi. Harga G untuk enzim yang diiradiasi secara *in vivo* adalah lebih rendah daripada yang tidak diiradiasi. Enzim yang berisi kelompok sulfidril (-SH) lebih sensitif daripada enzim yang non-sulfidril (tidak berisi sulfidril), karena enzim dengan kandungan sulfur berperan serta dalam proses yang penting (Casarett, 1968, I.A.E.A., 1979).

Augenstein, L.G. dan Grist, L.L. (1962) menyatakan bahwa tenaga subionisasi eksitasi sebesar 4,5 eV sampai 5 eV dapat menyebabkan gangguan ikatan disulfida (S-S) dan sekitar 4% atau lebih radiasi pengion menghasilkan inaktifasi langsung. Tingkat dosis radiasi rendah sampai sedang, dapat menurunkan aktivitas katalase dalam berbagai jaringan, tetapi tidak sampai menimbulkan kematian. Katalase adalah suatu enzim yang menguraikan hidrogen peroksida yang terdapat dalam sebagian besar sistem biologi. Aktivitas enzim yang lain seperti ATP-ase telah memperlihatkan sedikit peningkatan dalam beberapa jaringan setelah iradiasi. ATP-ase adalah suatu enzim yang menghidrolisa Adenosine Tri Phospat (ATP) yaitu molekul yang memberikan energi untuk sebagian besar sistem biologi.

Molekul asam amino seperti Cysteine dapat segera dioksidasi menjadi Cystine, demikian pula oksidasi gugusan-gugusan sulfidril (-SH) pada molekul beberapa jenis

enzim memegang peranan penting karena sifat katalisanya, umpamanya : Beta-amilase, karboksilase, dehidrogenase, urease, kolinesterase, dan sebagainya. Karena oksidasi, gugusan sulfidril (-SH) berubah menjadi asam sulfon dan sifat katalisa enzim tersebut menghilang (Rubin dkk. 1983).

Efek radiasi bergantung pada strain dan temperatur serta bervariasi untuk substrat yang tidak sama. Walaupun sintesa Adenosine Tri Phospat (ATP) tidak dihambat oleh radiasi, tetapi sel yang teriradiasi dapat kehilangan banyak ATP-nya pada media ekstraseluler (Claus, 1958).

1.2. Efek Sinar-X pada Asam Nukleat

Molekul-molekul Asam Deoksiribo Nukleat (DNA) dan Asam Ribo Nukleat (RNA) merupakan senyawa penyusun gen dan khromosom yang termasuk pengendali semua proses metabolisme dalam tubuh. Bila DNA atau RNA terkena radiasi pengion, maka akan terjadi perubahan kimia. Salah satu di antaranya berupa terlepasnya gugus fosfat. Basa-basa yang terikat dalam proses deaminase akan pecah dari struktur siklisnya dan membentuk peroksida. Kerusakan DNA akan dilanjutkan dengan beberapa penyimpangan dalam proses metabolisme yang diatur dan dikontrol oleh gen yang rusak tersebut. Apabila DNA atau RNA tersebut merupakan penyusun enzim maka enzim yang bersangkutan akan menjadi non aktif (in aktif). (Dennison, 1972)

Energi yang dipindahkan oleh radiasi pengion pada jaringan tubuh akan mempengaruhi molekul DNA pembawa kode genetik. Bila struktur molekulnya rusak, maka sel akan gagal untuk berkembang biak. Jika beberapa sel mampu bertahan hidup sekalipun dengan kerusakan DNA, maka sel-sel tersebut akan berkembang biak menuju generasi sel baru yang tidak mampu memenuhi peranannya secara normal dalam waktu lebih lama (Lindell, 1987).

Gangguan terhadap peranan DNA dalam mengawasi aktivitas seluler dan meneruskan informasi pada generasi berikutnya dapat dilihat pada hasil akhir dari radiasi pengion, yaitu terjadinya kematian segera atau perubahan yang diwariskan. (Stern, 1960).

Agar fungsi DNA utuh, hubungan struktur fisiko-kimia yang tepat harus dipelihara. Oleh karena itu, perubahan dalam basa-basa, misalnya deaminasi, akan mengubah urutan atau rangkaian basa-basa di dalam suatu molekul DNA yang menentukan kode genetik yang dibawanya. Hal ini menunjukkan suatu perubahan biokimia yang bersifat segera, fungsi yang abnormal atau mutasi yang tersembunyi. Putusnya ikatan hidrogen di antara rantai DNA barangkali terjadi dalam jumlah yang relatif besar atau terjadi pelengketan (cross-linking) kembali pada tempat yang abnormal, sehingga mengakibatkan fungsi abnormal kedua. Radiasi pengion menyebabkan gangguan pada ikatan hidrogen yang penting ataupun ikatan disulfida yang menyebabkan

perubahan morfologis. Hal ini terjadi ketika jembatan atau hubungan putus yang memungkinkan untuk menguraikan untaian DNA (Billings, 1974).

Perubahan secara serentak setelah penyinaran radiasi pengion dengan dosis yang cukup tinggi akan terjadi pada nukleo protein dalam sitoplasma. Dalam hal ini membawa akibat yang sangat luas dan serius, antara lain terhadap sintesa nukleo-protein dan metabolisme asam nukleat terganggu. Konsentrasi DNA dan RNA berkurang sehingga koefisien DNA/RNA menurun. (Russell, 1954).

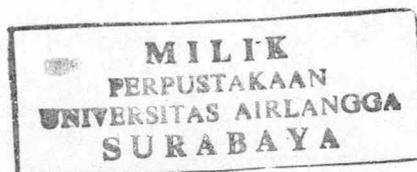
Bentuk-bentuk kerusakan pada molekul DNA karena radiasi pengion yaitu perubahan pada suatu basa, basa hilang, kerusakan ikatan hidrogen di antara rantai, fraktur "single strand", fraktur "double strand", pelengketan (cross-linking) di dalam helix, pelengketan (cross-linking) pada molekul dan protein. Molekul protein membentuk tulang punggung tempat komponen DNA disangkutkan pada urutan yang tepat (Casarett, 1968; Rubin, dkk. 1983).

Radiasi berenergi tinggi termasuk radiasi pengion seperti sinar-X dapat menyebabkan mutasi genetik. Kecepatan mutasi spontan yang normal untuk suatu gen tunggal bermutasi pada setiap $10^6 - 10^8$ replikasi. Kecepatan mutasi dapat meningkat oleh penyinaran yang luar biasa pada gen mutagenik. Radiasi pengion kadang-kadang menyebabkan mutasi titik yang sederhana, tetapi juga seringkali menghasilkan delesi yang luas dari bahan genetik (Keeton, 1980).

Perubahan atau hilangnya suatu basa purin atau pirimidin dapat menjadikan perubahan-perubahan di dalam molekul. Kira-kira 75% radikal OH° yang dihasilkan dalam suatu larutan karena radiasi pengion akan bereaksi dengan DNA. (Sladen, 1969, Soares, 1975).

Akibat perubahan struktur genetik atau gangguan sistem enzim dan gangguan proses metabolisme, maka akan terjadi pertumbuhan sel atau kegiatan sel yang menyimpang dari kegiatan yang normal. Basa pirimidin lebih sensitif daripada basa-basa purin. Timin kelihatannya paling sensitif di antara basa purin. Urutan dan komposisi basa pada molekul DNA diperkirakan menentukan kode genetik. Perubahan dalam rangkaian basa dapat menimbulkan suatu perubahan genetik atau mutasi. Hal ini mengakibatkan perubahan-perubahan besar pada sifat biokimia dan fisika pada seluruh sel atau organisme. Putusnya ikatan hidrogen yang menghubungkan pasangan basa-basa dalam DNA merupakan suatu efek yang penting dari radiasi, dan harga G berkisar antara 1,09 dan 38. (Russell, dkk, 1960).

Beberapa ikatan yang patah akan cenderung untuk memperbaiki diri dengan segera. Kerusakan yang pantang balik (irreversibel) akan terjadi bilamana sejumlah besar ikatan hidrogen putus semua pada waktu yang sama. Rantai tunggal atau "single strand" yang patah di antara kelompok gula dan kelompok fosfat seringkali sukar untuk dipertemukan setelah iradiasi. Hal ini disebabkan karena



bentuknya yang kaku sehingga tidak ada kesempatan untuk terjadi penggabungan kembali. Dengan adanya oksigen, maka salah satu ujung dari rantai ikatan yang putus dalam keadaan reaktif menjadi peroksida. Dengan demikian, potongan (fragmen) tersebut tidak sanggup untuk bergabung kembali. Pelengketan (cross-linking) di antara helix suatu molekul DNA bisa terjadi di antara basa-basa. Proses pelengketan merupakan hasil efek langsung, sedangkan rantai ganda yang putus merupakan hasil efek tidak langsung. Penambahan pelengketan terjadi karena DNA membengkak disebabkan adanya air pada konsentrasi sedang, sebagai akibatnya gerakan molekuler bertambah sehingga ujung yang aktif lebih mampu untuk terkumpul bersama. Dengan kelebihan air dalam larutan DNA, efek yang tidak langsung yang lebih menonjol, dan mengakibatkan putusnya rantai ganda. Molekul DNA yang kompleks sangat kurang sensitif daripada molekul DNA yang tidak kompleks. Protein yang berada di sekeliling asam nukleat memiliki suatu efek perlindungan pada DNA. Temperatur, kandungan air dan kondisi lainnya yang khusus mempunyai pengaruh yang nyata (Russell, 1962, 1965, Casarett, 1968).

1.3. Efek Sinar-X terhadap Khromosom

Radiasi sinar-X dapat menimbulkan perubahan pada materi genetik sel. Perubahan ini disebut mutasi genetik dan kecepatan mutasi sebanding dengan dosis radiasi (Behrens, 1959; De Lyre & Johnson, 1985).

Mutasi adalah peristiwa random yang dapat terjadi pada suatu waktu di dalam suatu gen pada suatu sel. Mutasi yang terjadi dalam gamete (sperma dan telur) adalah lebih serius daripada mutasi yang terjadi di dalam sel tubuh. Ketika suatu mutasi digabungkan di dalam kumpulan gen, yang dibawa oleh suatu telur yang telah dibuahi, maka akan terjadi kesalahan terus-menerus pada setiap waktu pembelahan sel. Setiap sel dari organisme dewasa membawa perubahan bentuk DNA. Bentuk normal organisme adalah suatu sistem yang efisien yang melalui sejarah yang panjang mengalami perbaikan secara berangsur-angsur. Suatu perubahan secara random demikian dalam suatu sistem lebih merupakan gangguan dari pada manfaatnya (Bernstein & Bernstein, 1982, Luning, 1971)

Sinar-X menambah aberasi khromosom, seperti inversi, delesi, duplikasi, translokasi, "non-disjunction" dan berbagai bentuk ploidi yang semuanya sebanding dengan jumlah radiasi yang diterima. Aberasi khromosom seringkali menghasilkan efek "fenotipe" yang muncul pada generasi pertama setelah iradiasi. Sedangkan mutasi gen sebagian besar bersifat resesif. Bila sel benih dewasa yang mempunyai abnormalitas khromosom agak hebat, tetapi tidak menyebabkan kematian kemudian bersatu dengan sel benih yang normal dari lawan jenisnya, maka akan menghasilkan embrio yang abnormal. Pada kasus abnormalitas khromosom yang kurang hebat, akan dihasilkan suatu individu yang

dapat hidup terus tetapi abnormal. Bila individu mampu untuk berkembang biak, meneruskan abnormalitasnya pada generasi berikutnya maka pada sebagian besar kasus akan steril (Winchester, 1958, Hook, 1982)

Ketika sel diiradiasi dengan sinar-X maka dihasilkan patahan pada khromosom. Ujung patahan kelihatannya melengket dan dapat menggabungkan kembali dengan beberapa ujung lengket yang lain. Kelihatannya juga suatu ujung patahan tidak dapat dihubungkan dengan suatu ujung normal suatu khromosom yang tidak patah. Aberasi dapat dilihat pada metaphase dalam dua golongan, yaitu aberasi khromosom dan aberasi khromatid. Perbedaan di antara dua macam aberasi ini adalah : Aberasi khromosom dihasilkan bila suatu sel diiradiasi sedini mungkin dalam interphase sebelum DNA dan bahan khromosom mengganda selama periode sintesis DNA. Dalam kasus ini radiasi menyebabkan patahan pada suatu benang tunggal atau "single strand" dari khromatin. Selama tahap sintesis DNA, benang khromosom akan terletak di bawah benang lainnya, dan akan meniru patahan yang dihasilkan oleh radiasi. Aberasi khromosom akan kelihatan pada mitosis berikutnya. Aberasi kromatid dihasilkan bila dosis radiasi diberikan pada akhir interphase yaitu setelah bahan DNA mengganda dan khromosom terdiri dari dua benang khromatin (Lyon, 1968, Rubin, dkk, 1983).

Perubahan struktur khromosom dapat dihasilkan oleh

radiasi pada sel dalam beberapa tingkat mitosisnya. Perubahan struktur dalam khromosom mudah dilihat dengan mikroskop pada waktu sel dalam tingkat metaphase atau anaphase, yaitu pada saat khromosom memendek, memadat dan mudah kelihatan sebagai struktur yang mempunyai ciri-ciri tersendiri. Bila perubahan terjadi pada permeabilitas membran, maka akan terjadi hilangnya integritas dalam reproduksi dan kematian sel.

Bentuk penyimpangan khromosom digambarkan seperti renggangan, "filamentous" atau bentuk belitan. Bila suatu patahan tunggal yang ujungnya dapat menggabung kembali dalam proses yang disebut restitusi atau pemulihan, maka dalam kasus demikian tidak terdapat luka (lesi) yang tampak dalam khromosom. Diperkirakan sebesar 99% untuk melakukan pemulihan pada patahan tunggal. Bila suatu patahan tidak mengalami penyembuhan, maka bagian ujung benang itu tersisa sebagai suatu fragmen khromosom. Selama pembelahan sel kepingan ini akan terpisah ke dalam dua fragmen khromatid yang tampak pada metaphase. Karena tidak mempunyai suatu sentromer, maka potongan-potongan ini tidak akan bergerak atau pindah ke kutub sel pada anaphase tetapi akan tetap pada bidang ekuator. Jika dua patahan terjadi pada lengan yang sama dalam satu khromosom akan mengakibatkan penyembuhan atau pemulihan. Bila patahan-patahan menutup bersama, maka satu ujung dari suatu patahan berhubungan dengan satu ujung patahan yang lainnya

untuk membentuk suatu "Intra arm Intrachange". Bagian di antara dua patahan tetap bebas sebagai suatu fragmen dan ujung bagian patahan dihubungkan dengan sisa khromosom, hasilnya merupakan "Interstitial deletion" atau pemin-dahan suatu bagian dalam suatu khromosom. Penghilangan ukuran amat kecil dikatakan sebagai suatu "dot deletion" atau penghilangan berupa titik. Panjang fragmen dot deletion adalah kurang lebih 1μ atau kurang. Dot deletion menunjukkan penghilangan satu gulungan. Bila keempat ujung patahan khromosom mengikat kembali tetapi dengan bagian tengah terbalik, maka hal ini dikatakan sebagai suatu "baracentric inversion". Perubahan yang demikian biasanya tidak akan tampak secara mikroskopis tetapi dapat mempengaruhi fungsi khromosom yaitu sebagai suatu akibat perubahan dalam urutan basa-basa DNA. Dua patahan yang terjadi dalam khromosom yang sama tetapi pada lengan yang terpisah, maka hal ini dikatakan sebagai "Inter arm Intrachange". Bila dua fragmen digabungkan pada bagian pusat tetapi pada ujung yang berlainan, maka akan terjadi suatu "symetrical intrachange". Jenis "Pericentrik inversion" terjadi bila terdapat dua fragmen yang sangat tidak seimbang panjangnya. Bila penyatuan terjadi di antara dua ujung patahan yang memuat bagian sentromer atau "asymetric intrachange", maka dihasilkan pembentukan cincin. Perubahan tempat diakibatkan oleh penyatuan ujung patahan dari dua khromosom yang berbeda.

Bila dua patahan memuat sentromer atau suatu "asymetrical interchange", maka dibentuk suatu "disentric" yang berisi dua sentromer di dalam suatu struktur khromosom tunggal. Pada anaphase, suatu khromatid "dicentric" merentang di antara dua kutub membentuk suatu jembatan atau "dicentric" yang berikatan bersama fragmen "acentric" atau kalau tidak ada sentromer, pergi ke sel sejenisnya. Dalam suatu pertukaran tempat yang simetris, tiap-tiap fragmen yang "asentric" mengikat suatu bagian yang berisi sentromer untuk membentuk translokasi. Bila fragmen sama panjangnya, maka pertukaran mungkin sukar untuk dilihat dan bila fragmen berbeda panjangnya, maka aberasi mungkin terjadi. (Casarett, 1968).

Timbulnya efek radiasi sinar-X pada struktur khromosom diperlukan dua hantaman atau "hit" efek tidak selalu kumulatif. Frekuensi timbulnya efek mematikan atau "lethal" oleh sinar-X kelihatannya terjadi pada dosis sedang yang secara sederhana sebanding dengan jumlah sinar-X dalam satuan R. Sinar-X menyebabkan mutasi pada organisme. Dan mutasi hanya terjadi pada khromosom yang langsung terkena radiasi. Seluruh radiasi pengion adalah bersifat "mutagenic" termasuk sinar-X mulai dari yang amat rendah sampai ke yang tinggi energinya. Frekuensi mutasi yang dihasilkan oleh sinar-X adalah sebanding dengan jumlah perlakuan yang dinyatakan dalam satuan R dan tidak tergantung kepada panjang gelombang yang di-

gunakan. Jumlah mutasi yang terjadi merupakan suatu fungsi dari absorpsi sinar-X oleh asam nukleat pada khromosom. Dan mekanisme dari perubahan struktur dalam khromosom seperti translokasi, inversi, defisiensi, dan duplikasi bersifat kompleks (Srb, 1958).

Mutasi gen dan aberasi khromosom keduanya terjadi secara spontan dan frekuensinya bertambah oleh aksi radiasi pengion. Dalam periode waktu yang panjang efek radiasi bersifat kumulatif. Dibandingkan dengan mutasi gen, maka aberasi khromosom bertambah secara eksponensial. Kejadian aberasi khromosom lebih banyak dihasilkan oleh perlakuan dengan radiasi secara terus menerus (akut) daripada secara terputus-putus (kronis).

Suatu dosis radiasi dengan energi rendah tidak cukup untuk menyebabkan fraktur dalam satu khromosom. Penambahan dosis radiasi mengakibatkan jumlah patahan bertambah, dan penyimpangan untuk penyatuan menjadi lebih mudah dan lebih mungkin. Bila dosis radiasi diberikan terputus-putus atau dengan intensitas rendah, maka terdapat suatu kesempatan yang lebih besar bahwa bagian akhir dari patahan khromosom akan menggabung kembali atau menjadi sembuh kembali dalam struktur khromosom asal, sebelum suatu patahan kedua akan menyebabkan aberasi. Bentuk aberasi khromosom tergantung pada periode putaran sel, yaitu sel pada waktu iradiasi. Suatu patahan khromatid terjadi dalam periode G_2 dan suatu patahan khromosom

pada dua khromatid timbul bila sel dalam periode G_1 saat sebelum duplikasi DNA berlangsung.

Iradiasi biasanya menghasilkan luka (lesion) setempat yang menstabilkan dan membentuk apa yang disebut kesenjangan. Setelah beberapa waktu, kesenjangan demikian boleh jadi dapat diperbaiki. Perbaikan demikian menghasilkan pemulihan yang lengkap dari struktur semula atau perbaikan sebenarnya. Bila tidak ada perbaikan, luka tersebut menjadi stabil dan secara sitologi dapat kelihatan. Proses pemulihan dihambat oleh temperatur dingin, sianida dan dinitrofenol. Oksigen menambah jumlah kejadian fraktur dan "chromosome interchange". Ketika suatu khromosom patah, salah satu dari dua fragmen menyatu kembali atau tetap terpisah secara tetap. Bila suatu waktu menyusun kembali, ujung patahan mengganda untuk membentuk dua khromatid. Fragmen dengan sentromer berpindah pada kutub yang berbeda. Dan fragmen tanpa suatu sentromer atau "acentric" dikeluarkan dalam sitoplasma. Kadang-kadang fragmen lainnya yang sama mengganda dan bersatu membentuk suatu khromosom "dicentric" dan khromosom "acentric" lainnya. Selama mitosis sentromer khromosom dicentric bergerak ke kutub berlawanan dan membentuk suatu "jembatan" di antara inti anaknya, yang akhirnya menjadi patah pada beberapa titik.

Sinar pengion dapat mempengaruhi gena sedemikian rupa sehingga pada mutasi gen akan timbul sifat - sifat

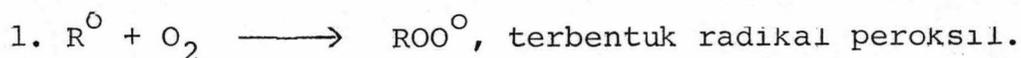
baik yang dominan maupun yang resesif. Kemudian muncul keturunan individu yang terradiasi dengan sifat yang sangat jauh berbeda dari sifat dominasi atau resesif induknya. Jika perubahan terlihat pada keturunan pertama, maka mutasi ini berupa mutasi gen yang bersifat dominan. Mutasi gen yang resesif akan terlihat pada keturunan sesudah F_1 . Kebanyakan mutasi bersifat resesif sehingga penampilan sifat ini pada F_1 sangatlah jarang, dan mutasi gen bersifat tidak baik bagi individu karena kemungkinan timbulnya sifat abnormal sangat besar (De Robertis & Robertis, 1980).

Pada penelitian sebelumnya, Matsuda (1983) telah mengembangkan teknik analisis khromosom dari pembelahan metaphase pertama pada telur yang difertilasi secara in vitro pasca irradiasi sinar-X yang akut pada berbagai tingkat sel germ. Kepentingan ini untuk mengetahui hubungan antara aberasi khromosom dan tingkat kematian atau "lethal" yang dominan; tetapi pada eksperimen in vitro biasa, hal ini sukar untuk memperoleh telur yang difertilasi dari mencit betina yang dikawinkan dengan mencit jantan yang diiradiasi pada minggu ke enam dan minggu ke tujuh setelah iradiasi sinar-X (Matsuda, dkk., 1985).

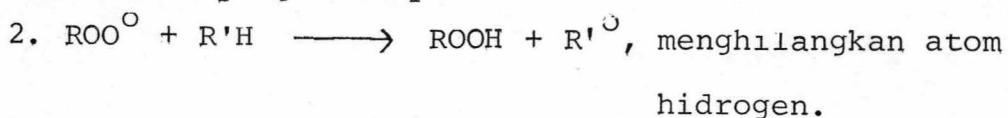
1.4. Efek Sinar-X pada Lipid

Reaksi terpenting akibat iradiasi lipid adalah komponen asam lemaknya, terutama pada asam lemak yang tidak jenuh dengan dua atau lebih ikatan rangkap. Salah satu senyawa kimianya yang lebih sensitif adalah asam linoleat. Pada waktu diiradiasi, sasaran dari radikal bebas adalah atom karbon yang berada di antara dua ikatan rangkap. Atom hidrogen dipindahkan dan struktur "resonansi" dibentuk. Dengan adanya oksigen, maka radikal peroksil RO_2° dengan mudah dihasilkan dari peroksida organik.

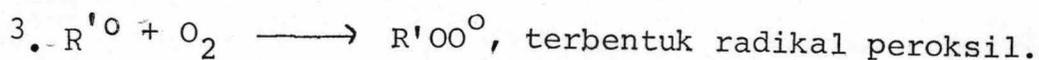
Reaksi-reaksi rantai radikal bebas seringkali terjadi selama pembentukan peroksida organik. Hal ini menunjukkan penambahan yang sangat besar dalam jumlah molekul-molekul yang dipengaruhi. Radikal yang terbentuk bereaksi dengan oksigen membentuk radikal peroksil.



Radikal peroksil menghilangkan suatu atom hidrogen dari asam lemak yang lainnya.



Kemudian meninggalkan suatu radikal yang bereaksi dengan oksigen dan seterusnya.



Diperkirakan tiap reaksi rantai radikal bebas memiliki jarak antara 0,0001 sampai 0,001 cm dan menghasilkan

peroksida organik di antara 20 dan 1000 molekul (Casarett, 1968; Billings, 1974; Rubin, dkk., 1983).

1.5. Efek Sinar-X pada Karbohidrat

Irradiasi pada molekul polisakarida mengakibatkan terjadinya degradasi atau putusya rantai. Suatu pengu-rangan viskositas pada cairan sinovial yang diirradiasi dikaitkan dengan terjadinya depolimerisasi pada bagian polisakarida dari kompleks asam hialuronik protein. Hal ini karena suatu aksi tidak langsung dari radiasi. Setelah penyinaran dengan dosis radiasi kecil, lapisan endo-tel pembuluh darah menjadi lebih permeabel. Hal ini mem-berikan kesan bahwa telah terjadi suatu perubahan pada asam hialuronik. Iradiasi pada gula tanpa adanya oksii-gen menghasilkan polimer, yang menunjukkan terjadinya "Cross-linking" dari penyinaran dengan dosis radiasi ting-gi akan mengakibatkan degradasi gula (Casarett, 1968)

Banyak reaksi metabolisme karbohidrat sangat ra-dio-resisten. Metabolisme karbohidrat pada binatang sa-ngat sulit diatur oleh sistem neurohumoral. Proses sinte-sis karbohidrat pada binatang mengambil tempat, terutama dalam liver dan otot, juga relatif radioresisten. Dalam sejumlah penelitian telah menunjukkan bahwa isi glikogen dari hati bertambah pada iradiasi binatang yang dila-parkan. iradiasi pada mencit yang dilaparkan, sebesar 1000 - 2000 R akan mengakibatkan peningkatan sintesa

de novo glikogen dan penambahan konsentrasinya dalam hati. Di sini glikogen dibentuk dari asam amino glikogenik, yang mungkin merupakan suatu hasil dekomposisi protein. Oleh karena itu, seluruh sistem kompleks reaksi enzimatik yang berperan penting pada sintesa glikogen tidak dirusak oleh radiasi pada dosis lethal.

Pada tikus pengurangan sintesa glikogen hati terjadi dalam waktu 48 jam setelah iradiasi pada dosis 500 R. Dosis radiasi yang lebih tinggi sebesar 2000 R pada tikus yang dilaparkan terdapat suatu tanda pengurangan dalam isi glikogen dalam hati pada pengamatan 3 jam pasca iradiasi. Hal ini karena terjadi sintesa sumber endogen seperti asam amino dan glikogen otot. Pengukuran secara langsung kecepatan sintesa glikogen oleh senyawa ester dari jaringan yang diiradiasi secara in vitro dan daya tahan proses ini telah dipertunjukkan selama jam pertama pasca iradiasi (Kuzin, 1964).

1.6. Efek Sinar-X pada Struktur dan Fungsi Sel

Struktur yang paling sensitif dari sel terletak di dalam intinya. Gangguan dari DNA akan menimbulkan gangguan dalam pengaturan aktivitas seluler (Billings, 1974).

Tingkat dosis radiasi 3000 sampai 5000 rad akan menimbulkan perubahan yang drastis pada sistem membran sel. Plasma membran pecah dan struktur membran

endoplasmik retikulum melebar. Membran inti tampaknya sedikit lebih resisten terhadap perubahan secara fisik daripada membran sitoplasma. Mitokhondria tampak membengkak dan membran bagian dalam (kristal) menjadi tidak teratur.

Goldfeder (1963) menyatakan bahwa terjadi beberapa perubahan permeabilitas membran mitokhondria dan permeabilitas plasma membran, sehingga memungkinkan cairan ekstraseluler memasuki ruang intraseluler dan ditafsirkan sebagai "Intracellular fluid droplet".

Setelah radiasi pada dosis tinggi terjadi penambahan enzim pada cairan sel. Hal ini terjadi karena adanya suatu perubahan permeabilitas atau kerapuhan sistem membran mitokhondria yang memungkinkan pemindahan enzim ke dalam ruang intraseluler. Percobaan lainnya telah menyokong hipotesis pembebasan enzim seperti yang telah dikemukakan Bacq dan Alexander (1961) yaitu yang telah menekankan arti pertahanan intraseluler dalam mempertahankan kesatuan dan kelangsungan hidup sel.

Enzim secara normal dilepaskan pada saat sel mati dan bertindak sebagai unsur pokok pencernaan sel. Radiasi dapat memecahkan lisosom-lisosom atau membran pertahanan dan memungkinkan suatu interaksi antara enzim dan substratnya. Pecahnya membran menyebabkan terjadinya perubahan permeabilitas yang diakibatkan perubahan struktur protein-lipid dari membran. Perubahan ini menyebabkan

kecepatan pemindahan ion tunggal seperti Na^+ , K^+ dan Ca^{++} yang penting pada fungsi seluler. Radiasi dapat mengakibatkan pelepasan enzim (Casarett, 1968).

Sel yang diiradiasi memperlihatkan suatu fluktuasi dalam peningkatan dan pengurangan tingkat permeabilitas. Keutuhan unsur sitoplasma tidak dapat dikesampingkan, seperti halnya keutuhan mitokhondria yang sangat penting dalam perbaikan kerusakan sel dan sementara suatu sistem membran yang utuh memang diperlukan untuk memelihara pengawasan permeabilitas seluler yang normal (Behrens, 1959; Billings, 1974).

Efek radiasi pengion pada permeabilitas membran beberapa sel membengkak atau menyusut setelah penyinaran radiasi, sehingga menggambarkan perubahan osmotik dalam barier (pertahan) sel. Ting dan Zirkle telah mengukur peningkatan permeabilitas membran sel untuk potasium dan sodium. Sedangkan Hevesy dan Zerahn menggunakan senyawa potasium internal bertanda ^{42}K di dalam sel ragi untuk memperlihatkan penambahan kehilangan potasium yang disebabkan oleh radiasi pengion. Sheppard dkk. telah menemukan, bahwa eritrosit manusia kehilangan potasium dan memperoleh sodium setelah iradiasi. Sheppard dan Stewart melaporkan bahwa efek ini berlangsung bebas oksigen yang mungkin dapat dihubungkan dengan efek langsung (Claus, 1958).

1.7. Efek Sinar-X pada Metabolisme Energi

Radiasi menghalangi kemampuan sel untuk mempertahankan keseimbangan metabolik dalam sel. Penambahan kecepatan proses hidup setelah iradiasi dipertimbangkan sebagai perangsangan. Penambahan metabolisme disertai oleh suatu penambahan dalam radio-sensitivitasnya (Behrens, 1959).

Fosforilasi atau produksi Adenosin Tri Phosphat (ATP) berkurang setelah penyinaran dosis sedang. Hal ini disebabkan karena oksidasi berjalan tanpa fosforilasi pasca iradiasi. Beberapa kerusakan terjadi pada tiap-tiap sistem transport elektron dari mitokhondria. Hal ini dihubungkan dengan mekanisme pembentukan ATP. Hilangnya fosforilasi dan oksidasi merupakan efek primer radiasi yang dapat mengarah ke kematian sel. Lisosom diistilahkan sebagai kantong untuk bunuh diri, karena kemampuannya untuk merusak atau "lysis" pada sel. Dosis radiasi lebih dari 10.000 rad mengakibatkan bocornya enzim dari lisosom. Dosis radiasi yang sangat tinggi mengakibatkan perubahan aktivitas enzim yang dapat menimbulkan mutasi atau kerusakan khromosom sehingga mencegah pertumbuhan dan pembelahan sel (Casarett, 1968, Adams, 1968)

1.8. Efek Sinar-X terhadap Proses Sintesis

Radiasi telah mengakibatkan pengurangan pada kecepatan sintesis DNA. Hal ini diakibatkan karena radiasi

telah mengurangi konsentrasi atau tingkat aktivitas enzim yang mengatur sintesis DNA. Radiasi dapat menunda kegiatan mitosis sehingga mengakibatkan pengurangan sintesis DNA. Pengurangan dalam penyatuan DNA mencerminkan perubahan populasi sel di samping sintesis RNA mungkin tertunda dan tertekan, demikian pula sintesis protein terhambat. Hal ini merupakan efek tidak langsung pada molekul DNA sehingga tidak sanggup untuk berfungsi sebagai "template" untuk menghasilkan RNA. Iradiasi sinar-X juga menghambat pembentukan enzim galaktosidase. Enzim ini akan disintesis oleh sel yang normal pada waktu dirangsang dengan rangsangan yang sesuai. Bila radiasi diberikan sebelum perangsangan, maka pembentukan enzim ditekan. Kerusakan pada DNA akibat radiasi tidak dapat bertindak sebagai suatu "template" untuk mensintesis messenger RNA yang spesifik. Oleh karena itu tanpa RNA, beta galaktosidase tidak dapat disintesis. Bila radiasi diberikan setelah perangsangan, maka masih mempunyai kesempatan untuk berfungsi, sehingga messenger RNA akan dibentuk dan sintesis enzim akan diteruskan. Kaplan (1963) mengemukakan bahwa iradiasi dapat mengubah molekul DNA, sehingga tidak mampu bertindak sebagai "template" untuk menghasilkan RNA. Hal ini dianggap sebagai suatu penyebab utama kematian sel setelah penyinaran dengan dosis sedang. Beberapa enzim dan protein lainnya tidak dapat dibentuk dan sel tidak dapat mempertahankan tingkat ka-

pasitasnya yang normal untuk menyokong pembelahan sel sehingga akan mengalami kematian (Casarett, 1968, Bateman, 1971).

1.9. Efek Sinar-X pada Pembelahan Sel

Bila saat sel berada dalam berbagai tingkat pertumbuhan secara eksponensial diiradiasi akan memberikan reaksi yang berlainan. Dengan peningkatan dosis radiasi akan menunjukkan penurunan indeks mitosis yang sebanding. Dalam tahap penurunan indeks mitosis secara mendadak, kecepatan penurunan menjadi meningkat sebagai akibat penambahan dosis radiasi, sedangkan nilai kejenuhan tercapai dengan peningkatan dosis dalam beberapa ratus rad. Penurunan yang cepat dari indeks mitosis disertai oleh suatu penghentian penambahan jumlah sel. Tahap kesembuhan dari kelambatan proses mitosis disebabkan oleh suatu penambahan indeks mitosis yang diikuti oleh suatu penambahan jumlah sel.

Penelitian terakhir menunjukkan bahwa penyebab utama kelambatan mitosis karena terdapatnya hambatan pada tingkat G_2 yang disebut " G_2 block". Sel yang memasuki tingkat M setelah iradiasi dengan dosis rendah, seperti beberapa ratus rad telah memungkinkan sel mamalia sembuh dari " G_2 block". Sel-sel yang memasuki tingkat M setelah

irradiasi dosis tinggi, memungkinkan tahap G_1 meningkat dengan cepat ke tahap S pada waktu iradiasi. Tahap S merupakan tingkatan lain yang penting dipengaruhi, dalam mana terjadi suatu penurunan kecepatan sintesis DNA. Dalam hal lain termasuk pula aberasi khromosom, penguraian khromosom yang memadat serta hambatan sintesis protein yang diperlukan untuk mitosis (Rubin, dkk., 1983).

Carlson (dalam Hollander, 1954) menyatakan bahwa suatu periode kritis terdapat di antara "late prophase" dan "very late prophase". Pada suhu 38°C periode ini terjadi kira-kira 5 menit sebelum membran inti menghilang, yaitu pada saat khromosom berada pada akhir prophase mengkerut, nukleoli menghilang dan viskositas sitoplasma turun dengan cepat.

Pembatasan dan penekanan pascairradiasi terjadi pada fungsi vital sel seperti halnya mobilitas, daya reproduksi, pertumbuhan, metabolisme, permeabilitas dan fungsi sel yang spesifik.

Pada organisme multi seluler, maka sel yang aktif membelah, umumnya lebih radiosensitif daripada sel yang tidak membelah. Sensitivitas dimulai pada tingkat prophase dan bertambah selama segmentasi dan migrasi dari inti, dan mencapai maksimum sebelum pembelahan. Penekanan pada motilitas karena iradiasi menunjukkan kematian seluler dan memberhentikan mitosis pada saat berada di bidang ekuator (Behrens, 1959).

Bergonie dan Tribondeau (1906) menyatakan bahwa radiosensitivitas dari jaringan sebanding dengan kapasitas reproduksinya dan berbanding terbalik dengan tingkat diferensiasinya.

Suatu sel yang diiradiasi dengan dosis kecil setelah periode kritis, menunjukkan bahwa proses mitosis berjalan terus. Bila radiasi diberikan sebelum periode kritis maka proses mitosis berhenti atau sel kembali pada prophase awal atau bentuk interphase. Jadi waktu tertentu saat perlakuan iradiasi sebelum phase kritis adalah penting.

Penyinaran sebesar 8 R sampai 16 R yang diberikan selama pertengahan atau akhir, menyebabkan mitosis berhenti dalam waktu singkat. Bila iradiasi dosis rendah dilakukan selama interphase atau prophase awal, proses mitosis berjalan lambat karena dekat dengan tingkat kritis tetapi tidak menghentikan pembelahan sel. Penyinaran dengan dosis 250 R atau lebih terhadap sel tingkat prophase terjadi penundaan, sedangkan pada inti diikuti oleh suatu tingkat yang mirip khromatin. Penyinaran sel melewati phase kritis dengan dosis 250 R atau lebih akan menyebabkan sedikit penundaan mitosis. Perlakuan iradiasi selama masa prophase lanjut, metaphase, anaphase atau telephase tidak memperlambat pembelahan. Proses mitosis pada sel mamalia dapat diubah oleh radiasi selama beberapa tingkat siklus mitosis termasuk interphase.

Respon yang khas bergantung kepada bentuk sel, kecepatan mitosis yang normal, dosis radiasi, kecepatan dan kondisi penyinaran. Kebanyakan sel yang telah memasuki pembelahan pada waktu iradiasi akan membelah sempurna dan dihentikan pada tahap G_2 . Sintesis DNA mungkin sebagian atau secara sempurna dihambat pada phase S sedangkan sel dalam tahap G_1 mungkin tertahan oleh phase sintesis.

Iradiasi dosis rendah relatif merintang sel dalam tahap G_2 sehingga menyebabkan prophase terhambat. Bila phase G_1 dan S tidak dihambat, sel menumpuk dalam phase G_2 yaitu sebagai akibat gerak yang normal dari phase G_1 dan S ke phase G_2 . Ketika sel yang dihambat dapat sembuh maka prophase kembali ke dalam tahap G_2 . Banyak sel memasuki mitosis sehingga sampai pada dugaan bahwa iradiasi dapat mempertinggi kecepatan mutasi, tetapi tidak menambah mutasi. Berbagai perubahan morfologi dan fungsi terjadi di dalam sel yang diiradiasi. Inti sel adalah suatu tempat utama yang terkena kerusakan karena radiasi, sehingga dapat mengarah ke kematian sel.

Dosis radiasi sebesar 1000 R atau lebih biasanya diperlukan untuk menimbulkan kerusakan membran, sementara dosis yang lebih besar lagi untuk menyebabkan kematian atau penghambatan mitosis. Sensitivitas suatu inti yang diiradiasi yang dikombinasikan dengan sitoplasma yang tidak diiradiasi menjadi dua kali lipat bila dibandingkan dengan suatu inti yang tidak diiradiasi yang

dikombinasikan dengan sitoplasma yang diiradiasi. Sparrow telah mengemukakan beberapa faktor utama yang mendukung terjadinya kerusakan pada inti karena radiasi antara lain jumlah khromosom, volume inti, volume khromosom interphase dan isi DNA.

Kesanggupan perbaikan sel yang rusak bergantung kepada perubahan permeabilitas dan integritas membran serta "inklusi" yang terdapat pada sitoplasma seperti mitokhondria. Perubahan-perubahan dalam struktur sitoplasma menambah tingkat lethalitas karena radiasi, terutama pada sel yang tidak aktif membelah (Casarett, 1968).

Bagian yang paling sensitif terhadap radiasi adalah inti sel. Perubahan morfologi terdiri dari piknosis di mana terjadi koagulasi dari khromatin beberapa menit setelah penyinaran. Karyoreksis yaitu disintegrasi inti sel dan fragmen bahan inti yang disebarkan di dalam sitoplasma. Pencairan dari perubahan bergantung pada dosis radiasi dan sifat khas yang tidak spesifik. Suatu perubahan beberapa rangkaian basa tertentu dari asam nukleat dalam suatu sel yang menentukan aktivitas sel dan sifat individu yang dapat mengubah keterangan yang diwariskan. Hal ini merupakan kejadian suatu mutasi (Behrens, 1959).

Radiasi pengion berpengaruh cepat terhadap sel-sel yang paling aktif membelah. Hal ini memberi kesan bahwa proses di dalam sel bergantung pada keutuhan molekul DNA.

Efek yang timbul segera merupakan suatu kegagalan replikasi sel, dalam mana asam beta amino isobutirik, dan asam kistein sulfurik bereaksi dengan bahan-bahan dalam urine. Efek lain yang timbul berupa proses yang malignan atau terjadinya abnormalitas dari fetal ketika sel germa diiradiasi (Billings, 1974).

Kematian sel setelah penyinaran dapat dibagi ke dalam dua golongan, yaitu kematian reproduksi dan kematian interphase. Kematian reproduksi adalah terbatasnya kemampuan sel melewati proses pembelahan sel selama waktu hidupnya. Selama mitosis reproduksi sel-sel akan mati oleh radiasi secara menyeluruh, atau kematian sebagian akibat kesalahan proses mitosis. Kematian interphase tidak terbatas untuk sel proliferasi. Kematian interfase memerlukan penyinaran dengan dosis radiasi yang relatif tinggi (5000 rad), yang dilakukan pada saat interfase dengan suatu mekanisme kematian yang tidak diketahui.

Setelah iradiasi dengan dosis 1000 rad biasanya lebih dari 90% sel mamalia membelah pada akhir pertama. Pada mencit kira-kira 75% membelah setelah penyinaran 800 rad dan kemungkinan timbulnya pembelahan dapat tampak bergantung kepada tingkat sel itu pada iradiasi (Rubin, dkk., 1983).

2. Efek Sinar-X pada Sistem Organ yang Radiosensitif

Berbagai jaringan menunjukkan perbedaan respon terhadap iradiasi. Beberapa di antaranya memperlihatkan kerusakan histologi yang besar dan tidak sanggup untuk berfungsi setelah iradiasi dosis rendah. Beberapa di antaranya dapat menerima dosis besar tanpa memperlihatkan kerusakan. Variasi radiosensitivitas dihubungkan dengan perbedaan sensitivitas sel yang menyusun jaringan. Sensitivitas jaringan dipengaruhi oleh faktor-faktor : pergantian waktu yang normal suatu sel, interaksi antara bermacam-macam bentuk sel di dalam jaringan, kemampuan jaringan untuk mengganti kembali atau memperbaiki kerusakan sel dan meniadakan kapasitas jaringan (Casarett, 1968).

Menurut teori fotokimia fenomena kesembuhan dicapai dalam dua jalan. Pertama, bahan yang dibentuk karena fotokimia digabungkan kembali oleh reaksi kimia yang reversibel; dan kedua, produk yang dibentuk secara fotokimia dihilangkan seperti difusi dan "washing away effect". Fenomena kesembuhan dibagi ke dalam dua bagian yaitu perbaikan morfologi, dan fungsi dari kerusakan sel secara individu, yang menggambarkan penyembuhan sebenarnya atau "true recovery". Perbaikan morfologi, fungsi jaringan dan organ sel yang dirusak menggambarkan "pseudo recovery". (Behrens, 1959, Russell, 1962).

Hertwigs (1912) menyatakan bahwa sel yang tidak mengalami kerusakan pada tingkat yang lebih awal pada

proses mitosis akan mati. Efek langsung pada suatu jaringan biasanya serupa, apakah radiasi diberikan pada sebagian atau seluruh tubuh. Jenis sel intermitotik atau "intermitotic cell" secara umum adalah radiosensitif sedangkan sel posmitotik atau "postmitotic cell" biasanya radioresisten. Sensitivitas jaringan vaskuler dan jaringan ikat berada di tengah-tengah.(Ali, 1978)

Suatu jaringan yang disusun atas sel parenkim akan bersifat radiosensitif, seperti misalnya epidermis, mukosa traktus gastrointestinal dan jaringan pembentuk darah. Pengaruh radiasi terhadap sel-sel tersebut akan tampak segera setelah penyinaran dosis rendah. Hilangnya sel parenkim berlangsung dengan cepat, dan biasanya sel diganti dalam waktu yang singkat sesuai dengan kerusakan awal dan kecepatan menjadi sembuh kembali. Bila penyinaran dilakukan dengan dosis yang cukup tinggi, maka akan menghasilkan perubahan vaskuler yang akan mengakibatkan penyempitan atau kemacetan dalam pembuluh darah kecil. Akibatnya akan terjadi penundaan dalam perbaikan atau penundaan dalam penggantian sel parenkim, yang bergantung pada persediaan darah yang cukup.(Sodeman, 1967).

Perubahan pada jaringan vaskuler atau jaringan ikat, seringkali tidak diperbaiki dengan cara yang khas. Kerusakan ini dalam waktu beberapa bulan atau tahun setelah iradiasi bertambah luas sehingga perubahan berikutnya pada sel parenkim menghasilkan kerusakan vaskuler.

Jaringan yang berisi "post mitotic parenchymal" seperti pada hati, ginjal, otot atau otak diperlukan dosis yang tinggi untuk menghilangkan sel parenkimalnya, dan diperlukan dosis radiasi yang cukup untuk memisahkan vaskulturnya. Bila sel parenkimal tertentu dihilangkan tetapi digantikan oleh diferensiasi sel yang lebih primitif, atau oleh migrasi sel yang serupa dengan jaringan yang berbeda, maka efek radiasi secara keseluruhan dapat berkurang.

Ada beberapa keterangan yang memberikan kesan bahwa luka akibat radiasi pada sel dan jaringan, sebagian disebabkan oleh beredarnya "toksin". Bukan toksin yang spesifik seperti yang telah diperlihatkan tetapi lebih merupakan hasil dekomposisi. Selain itu, fungsi khusus dari sel atau jaringan bergantung pada tingkat hormon yang spesifik di dalam darah. Sebagai contoh sekresi adrenal terjadi bila radiasi menghasilkan perubahan di tempat lain pada tubuh yang akan mengubah tingkat hormon darah ini. (Casarett, 1968).

2.1. Perubahan Jaringan Secara Umum

Secara kualitatif ciri-ciri umum respon sel dan jaringan terhadap iradiasi baik dalam bentuk gelombang elektromagnetik seperti sinar-X dan sinar gamma maupun dalam bentuk radiasi korpuskular seperti sinar alfa, beta neutron atau proton adalah sama. Manifestasi umum dari efek radiasi pada bahan hidup bergantung pada arah, dan

aksi yang dapat menimbulkan efek setempat atau langsung, termasuk efek sistemik atau tidak langsung. Faktor waktu yaitu efek segera dan tertunda, juga kualitas yang menimbulkan perubahan fungsi atau tidak, serta kuantitas yang menghasilkan efek reversibel dan irreversibel (Behrens, 1959, Anderson, 1961)

Jumlah sel yang dimatikan atau dirusak dalam cara ini berimbang dengan dosis radiasi seperti erythema, kulit melepuh atau pengurangan dalam jumlah sel darah (Lindell, 1987).

Perubahan-perubahan sifat tertentu terjadi pada banyak jaringan yang telah diirradiasi. Pembelahan sel akan dihambat dengan segera oleh mitosis aktif. Aberasi khromosom dapat dilihat pada saat sel tersebut dalam keadaan membelah, dan banyak sel yang memperlihatkan proses degenerasi. Perdarahan atau edema menunjukkan perubahan permeabilitas atau perubahan kontinuitas sistem vaskuler. Populasi sel berubah lebih radiosensitif dan kemudian hilang dari jaringan. Sel fagosit yang radioresisten dalam jumlah banyak, dan aktif menghilangkan seluler debris. Kegagalan pertama mitosis menunjukkan adanya degenerasi sel dan aktivitas mitosis yang lebih besar daripada normal, dan menghasilkan regenerasi jaringan yang lengkap (Casarett, 1968).

Akibat radiasi pengion dosis tinggi pada jaringan dapat dibagi ke dalam tiga kelompok, yaitu terjadinya

nekrosis jaringan, pendarahan yang banyak dan infeksi sekunder. Beberapa bulan sampai beberapa tahun setelah radiasi terdapat perubahan sekunder dalam sel parenkim, yang dapat dihubungkan dengan efek jaringan "vascular connective". Seluruh perubahan histologi disertai oleh perubahan fisiologi, dan fungsi jaringan. Bentuk luasnya perubahan yang spesifik, terjadi pada : waktu awalnya, lamanya. Dan arti organisme bergantung pada banyak faktor, seperti jaringan yang sedang dipelajari, dan dosis radiasi yang digunakan. Efek pertumbuhan biasanya nyata setelah periode laten ditekan, karena adanya produk metabolik yang membahayakan periode laten bergantung kepada intensitas iradiasi dan tidak pada kecepatan proliferasi dari jaringan yang diiradiasi (Behrens, 1959).

Istilah radiosensitif dan radioresisten digunakan untuk menggambarkan tingkat kerentanan berbagai sel dan jaringan tubuh terhadap radiasi (De Lyre & Johnson, 1985).

Pada individu, dua bentuk efek yang dikenal yaitu "stochastic effect" yang frekuensinya bergantung kepada tingkat penyinaran radiasi tetapi kekerasannya tidak cukup, sementara perubahan secara khas tidak ditemukan selama beberapa tahun. Bentuk lain adalah "non stochastic effect" terjadi setelah penyinaran dosis tinggi dan kekerasannya bergantung pada dosis ekuivalen yang diterima jaringan yang sensitif terhadapnya (WHO, 1977).

2.2. Efek Sinar-X pada Sistem Reproduksi

Testis termasuk organ tubuh yang radiosensitif terhadap sinar-X. Beberapa organ tambahan reproduksi jantan seperti prostat, vesikula seminalis, epididimis dan vas deferent termasuk yang radioresisten. Sel-sel di dalam testis seperti sel leydig, sel sertoli dan jaringan pengikat interstitial serta unsur vaskular relatif radioresisten. Secara mikroskopis pengrusakan spermatogonia tampak jelas segera setelah iradiasi tetapi spermatosit, sperma dewasa dan sel sertoli lebih radioresisten. Sel leydig sangat resisten terhadap radiasi. Dosis toleransi yang paling tinggi tidak ditentukan tetapi mungkin melebihi dosis sinar-X sebesar 800 R. Banyak rangkaian sel spermatogenik mengalami perubahan nekrotik, khromosom menjadi abnormal dan terjadi proses penghambatan pembelahan sel setelah mendapat penyinaran dosis kecil sampai sedang (Behrens, 1959; Casarett, 1968; Williams, 1981).

Efek radiasi yang akut pada testis berupa perdarahan yang bersifat "multiple petechial" dan tersebar di dalam jaringan interstitial. Perdarahan yang banyak memberikan warna merah tersebar pada seluruh testis. Dan terjadinya edema selama periode ini menyebabkan sedikit pembengkakan (Behrens, 1959).

Gonosit pada embrio, spermatogonia dan spermatosit sangat peka terhadap sinar-X, tetapi spermatid dan sel Sertoli tidak banyak terpengaruh. Oakberg (1955) dan

Monesi (1962) melakukan penyinaran terhadap spermatogonium tikus dengan menggunakan sinar-X, ternyata pada stadium interfase dan mitosis mengalami degenerasi atau mati (Holstein & Horstman, 1970; Williams, 1981).

Spermatogonia tipe A yang paling primitif dari binatang pengerat memperlihatkan penghambatan mitosis setelah penyinaran dengan dosis radiasi sebesar 50 rad. Sedangkan spermatogonia tipe B dengan derajat diferensiasi yang lebih kecil akan mati dengan perlakuan radiasi beberapa ratus rad. Dalam spesies tertentu seperti mencit, dosis penyinaran sebesar 20 sampai 25 rad sudah cukup untuk mematikan spermatogonia tipe B yang ukurannya besar. Morfologi spermatid "post mitotic" dan sperma mengalami perubahan dengan radiasi dosis tinggi. Suatu pola khas disebut "Maturation depletion" diakibatkan oleh penyinaran dengan dosis radiasi rendah. Pada testis tikus, pembelahan sel spermatogonia dipengaruhi secara langsung oleh dosis radiasi yang demikian (Casarett, 1968).

Dosis radiasi sinar-X sebesar 15 R 250 Kv merusak spermatogenesis untuk sementara, sedangkan untuk mematikan sel diperlukan dosis radiasi sebesar 75 R dan untuk menghentikan mitosis diperlukan radiasi sebesar 27 R (Williams, 1981).

Satu hari setelah iradiasi, testis masih kelihatan normal tetapi ditandai dengan penurunan aktivitas sel spermatogonia. Satu minggu setelah irradiasi hampir

tidak ada spermatogonia kecuali beberapa spermatosit pertama, karena melebihi tingkat spermatogonia pada waktu iradiasi dan terus menjadi dewasa. Tiga minggu setelah penyinaran terdapat sperma, spermatid dan beberapa spermatogonia tipe A (Casarett, 1968).

Perubahan histologi terjadi dengan cepat setelah iradiasi, dan dalam waktu 27 hari setelah penyinaran dengan dosis radiasi 100 R terjadi pengurangan dari seluruh bentuk sel, kecuali spermatid dewasa yang sangat menyolok jumlahnya (Williams, 1981).

Empat minggu setelah penyinaran hanya sperma dan spermatogonia tipe A yang terlihat. Testis telah kehabisan sel spermatogenik oleh proses pendewasaan sel yang normal yang tidak digantikan. Penyembuhan terjadi dengan cara pembelahan sel dari spermatogonia tipe A yang masih bertahan hidup. Dan dimulai sebelum habisnya proses pendewasaan yang lengkap (Casarett, 1968).

Setelah penyinaran dengan dosis radiasi yang akut, spermatogenesis sembuh kembali bila diberikan penyinaran dengan dosis yang tidak terlalu tinggi. Tingkat dosis maksimum tidak diketahui dengan pasti mungkin terletak di antara 400 dan 600 R untuk suatu sumber radiasi yang berupa energi sinar-X, 250 Kv. Bila dosis radiasi tinggi diberikan maka akan menghasilkan degenerasi dan hilangnya seluruh sel germa termasuk spermatogonia tipe A dan terjadi fibrosis testis serta tidak adanya perubahan dalam

spermatogenesis (Williams, 1981).

Pada tingkat penyinaran yang kronik maka testis menjadi atrofis dan mengecil serta fibrotik. Dua atau tiga bulan setelah iradiasi terjadi penebalan pada dasar membran tubulus yaitu dengan adanya perubahan hyaline pada jaringan pengikat. Pada keadaan ini, sperma yang rusak telah disingkirkan, dan memperlihatkan tidak adanya proses spermatogenesis. Beberapa sel Sertoli dan sel Leydig tidak diubah (Behrens, 1959).

Perubahan yang dihasilkan dalam testis dengan radiasi dosis rendah atau sedang, merupakan efek langsung pada seluruh tubuh atau pada testis. Efek kronik atau perlakuan iradiasi yang terus menerus pada testis bergantung pada kecepatan radiasi yang diberikan.

Sperma dewasa secara morfologi bersifat resisten terhadap radiasi. Dosis radiasi tinggi tidak menghasilkan efek pada motilitas sperma. Iradiasi spermatozoa dapat mempertahankan motilitasnya dan masih mampu mengadakan fertilisasi serta belum menghasilkan bentuk yang aneh. Bila fertilisasi terjadi setelah iradiasi sperma dengan dosis yang sangat tinggi, maka ova tidak akan diimplantasikan (Behrens, 1959).

Sperma yang berkembang dari sel spermatid atau sperma yang belum dewasa, yang diiradiasi dengan dosis rendah, secara morfologi normal. Sperma yang berkembang dari spermatogonia "post mitotik" atau spermatosit yang

diiradiasi adalah kurang motil dan lemah secara struktur.

Aberasi khromosom tidak mengganggu fertilisasi tetapi menyebabkan kematian pada embrio di dalam uterus. Sterilitas setelah iradiasi sinar-X pada daerah gonad adalah akibat dari aberasi khromosom pada sel spermatogonia (Winchester, 1958).

Sperma yang berkembang dari spermatid atau sperma yang tidak melewati pembelahan sebelumnya tidak menghasilkan abnormalitas yang menyolok. Sperma demikian dapat membuahi ovum dan menghasilkan suatu embrio yang dapat hidup terus tetapi terjadi perubahan genetik sehingga menghasilkan keturunan yang tidak dapat hidup terus atau abnormal (Casarett, 1968, Sega, 1978).

Panjangnya periode subur tergantung pada banyak faktor, seperti dosis radiasi dan waktu hidup sperma dewasa dalam suatu spesies. Suatu periode steril akan mengikuti periode subur karena tidak ada sperma yang dihasilkan selama periode ini akibat penghambatan pembelahan sel spermatogonia. Bila dosis radiasi amat rendah, terjadi penghambatan mitosis tidak lengkap dan beberapa sperma akan dibentuk, keadaan demikian disebut semi steril. Panjangnya periode steril sangat tergantung pada luasnya penghambatan spermatogenesis dan pada dosis radiasi.

Bila penyembuhan spermatogenesis terjadi, maka

periode fertilitas menyusul periode steril. Beberapa sel spermatogonia sanggup untuk hidup dan menghasilkan sperma yang dewasa. Jumlah sperma yang subnormal dapat dihasilkan bila pada dosis radiasi cukup untuk membunuh beberapa spermatogonia primitif. Spermatogonia yang mengandung khromosom yang rusak disingkirkan akibat rangkaian pembelahan sel yang dilakukan. Kira-kira dosis sebesar 450 R diperlukan untuk menghasilkan sterilitas sementara. Karena adanya sterilitas sementara ini, maka sinar-X dipertimbangkan sebagai suatu cara untuk mengontrol kelahiran (Winchester, 1958).

Walaupun iradiasi testis telah diabaikan pengaruhnya pada kelangsungan hidup binatang, sterilitas lengkap dihasilkan oleh dosis yang mengakibatkan perubahan pada organ usus atau organ pembentuk darah. Dalam hubungan fungsi fisiologis, radiasi tidak hanya menyebabkan sterilitas permanen atau sementara tetapi juga gangguan hormonal (Claus, 1958).

Epitel germinal dari testis nyata sekali dipengaruhi, walaupun produksi androgen pada dasarnya tidak diubah. Spermatogonia adalah sel yang paling radiosensitif dari epitel germinal. Dengan perkiraan LD_{50} dari 100 R untuk spermatogonia tipe A dan 50 R untuk spermatogonia tipe B, walaupun beberapa spermatogonia tipe A tetap bertahan setelah 1500 R. Degenerasi terjadi sebagai kerusakan sel mencapai interfase akhir, atau profase awal

dalam tahap pascairadiasi pertamanya, walaupun beberapa sel dari kelompok ini melalui beberapa pembelahan sebelum degenerasi.

Kerusakan pada spermatosit tetap tersembunyi hingga sel memasuki meiosis metafase dan anafase, sedangkan tingkat dosis 600 R menunjukkan suatu dosis letal median untuk spermatosit tikus. Sperma dewasa di pihak lain tidak dipengaruhi oleh dosis setinggi 50.000 R.

Berat testis adalah suatu indikator biologi yang sensitif dari kerusakan radiasi. Kehilangan berat dijawab secara linear dengan logaritma dosis kurang dari 50. Ratau di atas 300 R. Sensitivitas yang sama dalam suatu rangkaian strain mencit yang secara genetik tidak sama menyokong suatu respon pengrusakan utama.

Duktus eksretorius dari organ reproduksi betina secara morfologi adalah radioresisten. Korpora lutea dari ovarium juga resisten, tetapi ovum dan sel granulosa bersifat radiosensitif. Banyak sel granulosa piknotik yang dapat dilihat dalam perkembangan folikel di dalam waktu beberapa jam setelah penyinaran seluruh tubuh dengan dosis penyinaran rendah dan sedang. Ovum pada sebagian besar folikel juga menunjukkan perubahan degeneratif. Dalam sebagian besar spesies, folikel intermediate paling sensitif. Folikel dewasa agak lebih resisten daripada folikel primer yang paling resisten. (Bateman, 1958, 1967)

Pada tikus, dosis rendah akan merusak folikel

intermediate dan folikel dewasa, tetapi folikel primer akan bertahan hidup dan akan terjadi regenerasi di dalam waktu kira-kira satu bulan. Folikel primer dari mencit secara mengherankan bersifat sensitif terhadap radiasi dan akan rusak penuh oleh dosis kurang dari 100 R. Dosis serendah 50 rad mengakibatkan sterilitas yang permanen pada mencit dan biasa terjadi tumor di dalam ovarium tersebut. Pada sebagian besar spesies, suatu periode steril awal terjadi dengan segera setelah penyinaran dengan dosis rendah atau sedang.

Periode steril atau semi steril mengikuti periode fertil awal sesuai dengan radiosensitivitasnya. Perkembangan folikel ukuran medium secara normal akan menjadi dewasa, dan folikel kecil yang resisten akan bertahan hidup pada dosis sedang dan akhirnya menjadi dewasa pula.

Sistem reproduksi betina, perubahan degeneratif dapat terlihat pada sel granulosa dan ova dari folikel primordial. Ovum interfase dalam folikel primer lebih resisten daripada ovum folikel sekunder pada mencit setelah iradiasi sinar-X. Oosit primordial mencit sangat radiosensitif (Oakberg, 1962).

Bila dosis penyinaran cukup besar, ovarium akan steril secara permanen untuk menghasilkan ovum, dan secara tidak langsung untuk memproduksi hormon ovarium. Pada mencit betina keadaan steril secara lengkap terjadi

8 minggu setelah iradiasi dengan dosis penyinaran sebesar 100 R pada seluruh tubuh atau 30 minggu setelah 50 R.

Penelitian histologis secara kuantitatif dari ovarium yang diiradiasi telah memperlihatkan kerusakan seluruh oosit akibat dosis 50 R. Tetapi sensitivitasnya berkurang dengan bertambah umur folikel. Setelah iradiasi, jumlah folikel yang dewasa secara berangsur-angsur turun sebagai suatu akibat kegagalan penggantian dari tingkat yang lebih muda (Claus, 1958)

3. Efek Sinar-X pada Mencit Dewasa

Iradiasi pada mencit jantan dan betina sebelum pembuahan menunjukkan suatu peningkatan cacat bawaan ("Congenital malformations") pada keturunannya (Nomura, 1978, 1982; Kirk dan Lyon, 1982, 1984). West, dkk. (1985a, 1985b) memperlihatkan bahwa efek iradiasi pada mencit betina merupakan efek yang penyinarannya sangat tergantung pada ovarium daripada uterus.

Suatu perubahan angka mutasi akan menimbulkan efek yang rendah pada generasi pertama (Crow, 1981, Johnson, 1981)

Lyon dan Renshaw (1986) telah menyinari mencit betina dengan sinar-X pada dosis 504 cGy, dan menyatakan bahwa timbulnya cacad di antara keturunan F1 lebih tinggi dibandingkan dengan keturunan kedua (F2) mencit betina kontrol. Lyon dan Renshaw (1988) menegaskan bahwa cacad yang terlihat pada generasi pertama akibat efek genetik yang dapat diteruskan pada generasi berikutnya.

Radiasi dapat mengakibatkan mutasi letal pada sel-sel benih binatang tingkat tinggi. Pada mencit mutasi resesip pada lokus tertentu dan mutasi skeletal, katarak atau enzim yang dominan dinyatakan sebagai bahaya genetik dari radiasi (Russel dkk, 1958, 1960; Russel, 1982, 1984; Charles dan Pretsch, 1986, 1987).

Perlakuan sinar-X pada induk jantan atau betina mencit yang sejalan dengan peningkatan dosis mengakibatkan terjadinya tumor pada keturunannya (Nomura, 1975a, 1978, 1982a, 1982b, 1986b). Bentuk cacad, diperoleh setelah penyinaran induk mencit jantan dan induk mencit betina (Nomura, 1978, 1982a; Kirk dan Lyon, 1982, 1984, Sadler, 1985).

3.1. Efek Sinar-X pada Mencit Betina

Kirk dan Lyon (1982) menyatakan bahwa terjadinya kematian janin awal ("Dominant lethality") dan cacad seperti kekerdilan atau "dwarfisme" dan "exencephaly" adalah

akibat iradiasi mencit betina dengan berbagai dosis absorpsi sinar-X (108 - 504 rad) yang dikawinkan dengan interval waktu yang berlainan (1-7, 8-14, 15-21 dan 22-28 hari). Bentuk kelainan tersebut cenderung muncul dengan bertambahnya dosis dan waktu setelah iradiasi. Efek yang timbul untuk kedua macam kelainan itu tercapai pada minggu ketiga, $59 \pm 4,7$ % untuk kematian dominan, dan $12,5 \pm 3,1$ % untuk janin yang abnormal setelah iradiasi sinar X dengan dosis sebesar 504 rad. Hal ini menunjukkan suatu radiosensitif oosit yang kurang dewasa. Selby dan Selby (1977) meneliti sinar-X yang menyebabkan mutasi autosom yang dominan suatu penyebab kelainan skeletal pada mencit (Beir, 1980; Ehling, 1980).

Leonard dkk (1964) mengiradiasi tikus betina dengan dosis absorpsi sinar-X pada seluruh tubuh sebesar 50 - 500 rad menemukan sebanyak 5 % dari keturunannya bentuk kerdil atau "dwarf" dan beberapa di antaranya memperlihatkan gejala "anencephaly", "microcephaly" atau katarak. Bentuk dwarfisme dan katarak dapat diteruskan pada generasi ketiga.

Knudsen dkk. (1977) dalam pemeriksaan isi uterus pada akhir kehamilan menemukan mutasi sel benih yang menunjukkan kematian janin awal (Dominant lethality) dan terjadinya cacat dalam kehidupan janin. Nomura (1979) melaporkan terjadinya penambahan cacat bawaan pada keturunan mencit betina yang diiradiasi dengan berbagai dosis

sinar-X (36-504 rad) yang kemudian dikawinkan dalam interval waktu yang berbeda setelah iradiasi. Nomura menyatakan bahwa penyinaran sel benih mencit mengakibatkan tumor, kelainan bawaan, kematian dominan atau terjadinya translokasi pada generasi berikutnya. Seluruh cacad janin keturunan mencit betina yang mendapat iradiasi adalah sebesar 2,7 % dibandingkan 0,4 % dari mencit betina yang tidak mendapat iradiasi. Penelitian Nomura memperlihatkan bahwa frekuensi timbulnya cacad meningkat sesuai dengan tingginya dosis dan lamanya waktu setelah irradiasi. Penambahan kelainan ini, antara waktu penyinaran dengan pembuahan menunjukkan bahwa oosit yang kurang matang lebih radiosensitif.

Russel dan Russel (1954, 1956) menyinari mencit betina dengan sinar-X secara akut dengan dosis sebesar 400 rad, menemukan rasio embrio hidup/korpus luteum terus menerus turun. Demikian pula Searle dan Beechey (1974) telah mempelajari penyebab terjadinya kerusakan khromosom pada oosit oleh sinar-X, yang menyebabkan kematian dominan dan semi steril. Mereka juga menemukan frekuensi aberasi pada oosit meningkat sejalan dengan dosis (pada dosis sebesar 400 rad) dan waktu setelah iradiasi. Hal ini menggambarkan frekuensi kematian dominan dan merupakan penyebab kematian post implantasi dalam minggu ketiga sebesar dua kali dibandingkan dengan minggu pertama. Harga yang diperoleh untuk menyebabkan kematian

(14,7 % setelah 400 rad pada 1-7 hari, 35,1 % setelah 400 rad pada 15-21 hari). Mereka juga menemukan bahwa kemampuan sperma untuk membuahi ovum pada dosis 400 rad memperlihatkan suatu pengurangan yang jelas pada interval waktu tiga minggu dibanding dengan interval waktu satu minggu.

Dipostulatkan bahwa oosit yang kurang matang, frekuensi terjadinya aberasi khromosom terus meningkat setelah iradiasi sehingga hal ini menunjukkan penambahan kematian yang dominan dan penambahan pelepasan telur yang tidak dibuahi.

Dalam tahun 1976, Brewen dkk. melaporkan adanya hubungan antara waktu dan dosis sinar-X yang dapat menyebabkan aberasi pada struktur khromosom oosit dictyate dari mencit. Mereka menemukan puncak kejadian aberasi ketika radiasi diberikan 14 hari sebelum ovulasi, sementara hasil interchange dan delesi yang dihasilkan oleh sinar-X meningkat sebagai fungsi dan dosis.

Russel (1977) melaporkan bahwa mutasi gen lebih tinggi terjadi dalam minggu ke 2-6 daripada minggu ke 1, sedangkan Cine dan Lyon (1977) mengatakan bahwa aberasi khromosom pada oosit dictyate mencit terjadi lebih tinggi pada minggu ketiga setelah iradiasi minggu pertama.

Setelah iradiasi pada hewan betina terdapat kemungkinan kerusakan pada epitelium uterus (Kirk & Lyon, 1984). Seringnya terjadi aberasi khromosom bertambah secara

eksponensial dengan dosis sedangkan hubungan dosis-respon untuk keseluruhan patahan sesuai dengan suatu persamaan kuadrat linier. Aberasi khromosom sebagian besar adalah jenis struktur khromosom (82,1 %) dan sebagian besar aberasi adalah fragmen (Matsuda, dkk., 1985).

Harga RBE sinar-X yang akut diperkirakan dari perbandingan koefisien linier regresi di atas 0,05 Gy berturut-turut adalah 2,0 dan 1,6 (Matsuda, dkk., 1986).

Di lain pihak, telur yang diiradiasi pada tingkat pronuklear awal, frekuensinya meningkat secara linier dengan dosis dan hubungan dosis-respon paling sesuai dengan model linier.

Aberasi sebagian besar adalah jenis (bentuk) struktur khromosom (oosit dewasa 86,0 % dan tingkat pronuklear 88,5 %) dan mayoritas adalah fragmen dalam kedua kasus tersebut.

Perkembangan embrio pre implantasi yang berasal dari mencit betina yang telah diiradiasi 15-21 hari sebelum pembuahan dengan dosis sinar-X sebesar 3,6 Gy, menjadi lambat bila dibandingkan dengan mencit betina tanpa penyinaran. Penelitian yang lain menunjukkan bahwa iradiasi pada uterus tidak mempunyai efek yang berarti pada mortalitas pasca implantasi yang berikutnya atau pada rata-rata berat janin. Bagaimanapun tetap tidak jelas apakah iradiasi pada uterus dapat menyumbang pada induksi kelainan kongenital (West, dkk., 1985).

Dengan interval waktu setiap minggu maka timbulnya abnormalitas cenderung meningkat dengan bertambahnya dosis, dan pemberian beberapa dosis dapat timbul kecenderungan pada penambahan waktu setelah iradiasi. Kejadian dwarfisme dan exencephaly adalah dua malformasi yang biasa ditemukan (Kirk & Lyon, 1982).

Perubahan dalam timbulnya letalitas yang dominan dan fetus yang abnormal antara waktu dan dosis sangat erat. Besarnya kejadian untuk keduanya dicapai dalam waktu 3 minggu ($59 \pm 4,7$ % untuk letal dominan, dan $12,5 \pm 3,1$ % untuk fetus yang abnormal setelah penyinaran sebesar 504 rad) yang menunjukkan penambahan radiosensitivitas pada oosit yang kurang dewasa. Hasil ini sejajar dengan yang diperoleh dari efek genetik yang dilaporkan oleh peneliti lainnya dengan kesan bahwa pengujian timbulnya malformasi kongenital di antara keturunan dari binatang yang diberi penyinaran membuktikan adanya bahaya genetik pada radiasi (Kirk & Lyon, 1982).

Mengingat ovum primitif yang sangat sensitif tidak terus menerus tersedia dari sel germinal yang sanggup berproliferasi, maka mencit betina dengan mudah dapat disterilkan dengan dosis radiasi sedang. Dengan dosis 100 rad atau kurang mencit betina dapat menjadi steril secara permanen, mengingat bahwa ovum yang lebih dewasa adalah paling resisten daripada ovum yang lebih primitif, sehingga dengan dosis yang lebih tinggi timbulnya sterilitas

yang lebih lengkap akan bertambah besar.

Penurunan daya biak pada betina dapat juga terjadi bila ada gangguan dalam keseimbangan endokrin atau kemampuan untuk menyediakan suatu lingkungan uterine yang sesuai. Perubahan demikian dapat disebabkan oleh dosis radiasi tinggi pada daerah yang terbatas (Leck, 1977, Kratochvilova, 1979).

3.2. Efek Sinar-X pada Mencit Jantan

Kirk & Lyon (1984) dalam percobaan pertamanya pada mencit jantan dengan menggunakan berbagai dosis sinar-X (108 - 504 rad), yang kemudian dikawinkan pada berbagai interval waktu (1-7, 8-14, 15-21 dan 64-80 hari setelah iradiasi) telah menyebabkan kematian post implantasi dominan yang bertambah sejalan dengan dosis, dan paling tinggi dicapai dalam minggu ketiga. Tingkat radiosensitivitasnya diketahui lebih besar pada tahap spermatid awal. Hilangnya pre implantasi juga meningkat sejalan dengan dosis dan paling tinggi dalam minggu ketiga. Tidak jelas hilangnya salah satu pre implantasi atau postimplantasi pada tahap asal sel spermatogonia.

Ada suatu penyebab cacad bawaan yang jelas pada tahap "post-meiotic", seluruhnya timbul $2,0 \pm 0,32$ % pada rangkaian mencit yang diiradiasi dan $0,24 \pm 0,17$ % pada binatang kontrol.

Secara statistik, induksi berarti terjadi pada

tiap dosis. Pada dua dosis yang paling tinggi spermatid awal (15 - 21 hari) kelihatannya lebih sensitif dari spermatozoa. Pada tahap ini timbulnya cacad bertambah dengan dosis. Kasus dwarfisme dan exencephaly adalah dua bentuk cacad yang paling umum diamati pada seluruh rangkaian.

Tingkat yang paling sensitif untuk kapasitas fertilisasi dari sperma terhadap sinar-X adalah spermatosit awal atau spermatogonia akhir. Radiosensitivitas yang tinggi dari kapasitas fertilisasi sperma yang diiradiasi selama tingkat spermatosit awal atau tingkat spermatogonia akhir sesuai dengan kecepatan induksi abnormalitas sperma dan pembunuhan sel spermatogenetik (Matsuda, dkk., 1985).

Tingkat sensitivitas dari spermatogenesis terhadap sinar-X telah diteliti pada mencit oleh beberapa peneliti. Bateman (1985) melaporkan bahwa tingginya kejadian dari hilangnya pasca implantasi diperoleh minggu keenam dan minggu ketujuh setelah iradiasi sinar-X sebesar 200 rad.

Dalam eksperimen Scarle dan Beechey (1974), telah ditemukan bahwa perhitungan sperma epididymal jatuh pada suatu tingkat minimum dalam minggu keenam dan ketujuh setelah iradiasi sinar-X pada dosis 200 rad. Telah terjadi pengurangan yang diikuti oleh tingginya frekuensi dan hilangnya pre implantasi pada betina yang dikawinkan dengan mencit jantan yang secara akut diirradiasi. Selanjutnya epididymis tikus dengan morfologi yang

abnormal setelah iradiasi sinar-X yang akut pada testis telah dipelajari oleh Bruce dkk. (1974). Suatu peningkatan yang berarti dalam jumlah sperma yang abnormal telah diamati di antara tiga dan delapan minggu setelah iradiasi, di mana suatu persentase yang maksimum dari abnormalitas (kira-kira 30%) telah diperlihatkan dalam minggu kelima dan ketujuh setelah penyinaran sinar-X dosis 300 rad. Dari respon spermatogenetik pada mencit sampai induksi pembunuhan sel, hilangnya pre implantasi seperti peristiwa abnormalitas sperma dan tingkat paling sensitif spermatogenesis pada sinar-X dinyatakan sebagai spermatosit awal atau spermatogonia akhir. Hal ini bertepatan dengan periode yang mana kecepatan fertilisasinya secara in vitro dengan perlakuan radiasi sinar-X menjadi lebih rendah secara mencolok daripada kontrol. Frekuensi fertilisasi telur paling rendah ditemukan terutama dalam minggu keenam setelah iradiasi. Mengingat penemuan Bruce dkk. (1974) bahwa kecepatan fertilisasi in vitro yang rendah adalah mungkin erat hubungannya dengan peningkatan kecepatan abnormalitas sperma. Dalam minggu kelima sampai ketujuh setelah iradiasi, frekuensi sperma epididymal dengan suatu kepala abnormal atau kemampuan fertilisasi yang abnormal sungguh tinggi tingkatnya dan persentase telur difertilisasi telah sedemikian berkurang.

Penyebab kematian postimplantasi yang dominan

bertambah dengan pertambahan dosis dan paling tinggi tercapai dalam tiga minggu. Radiosensitivitas lebih besar pada tingkat spermatid awal. Hilangnya *pre* implantasi juga bertambah dengan dosis dan paling tinggi tercapai dalam tiga minggu. Tidak jelas penyebab hilangnya salah satu *post*implantasi pada tingkat "spermatogonial stem cell" (Kirk dan Lyon, 1984).

Terdapat suatu induksi malformasi kongenital yang jelas pada tingkat *post* meiotik. Luasnya akibat secara keseluruhan adalah $2,0 \pm 0,32$ % dalam rangkaian iradiasi dan $0,24 \pm 0,17$ % di antara kontrol. Induksi secara statistik penting pada tiap-tiap dosis. Pada dua dosis yang paling tinggi spermatid awal (15 - 21 hari) kelihatannya lebih sensitif daripada spermatozoa, dan pada tingkat ini timbulnya malformasi bertambah dengan pertambahan dosis. Kasus *dwarfisme* dan *exencephaly* adalah malformasi yang paling biasa diamati dalam seluruh rangkaian.

Penambahan yang luas dan berarti dari anomali fenotip telah diamati dalam keturunan atau parental mencit ICR yang disinari dengan sinar-X sebelum dikawinkan. Beberapa bentuk utama anomali yang ditimbulkan adalah celah langit-langit (*cleft palate*), *dwarf*, kelopak mata yang terbuka, anomali ekor, dan *exencephalus*. Kekerdilan, kelopak mata yang terbuka dan anomali ekor adalah bentuk predominan dari anomali yang dapat hidup dan diwariskan bila terjadi mutasi dominan dengan bermacam - macam

ekspresivitas dan penetrasi (Nomura, 1988).

Timbulnya kelainan prenatal bertambah dengan kenaikan dosis sinar-X untuk spermatozoa dan spermatogonia. Bila dibandingkan dengan kerja sinar-X sebelumnya ada suatu kejelasan bahwa kelainan hampir bertambah secara linier dalam rentang dosis 0 sampai 216 rad setelah penyinaran spermatogonia.

Dosis ganda sinar-X untuk menimbulkan kelainan prenatal adalah 12 rad untuk spermatozoa dan 27 rad untuk spermatogonia. Harga ini adalah sama dengan pencapaian untuk terjadinya mutasi pada mencit yang biasa. Bagaimanapun harga rata-rata terjadinya kelainan prenatal per rad ($1,2 \times 10^{-4}$, $6,6 \times 10^{-5}$) untuk spermatozoa dan spermatogonia (Nomura, 1988).

Dalam rangkaian penelitian dasar genetika terjadi peningkatan cacad bawaan pada keturunan mencit yang diiradiasi, sementara itu frekuensi cacad di antara individu jantan keturunan F1 mencit betina yang diiradiasi telah dipelajari secara terperinci. Cacad yang terlihat pada generasi pertama berasal dari efek genetik yang dapat diteruskan pada generasi berikutnya. Penetrasi gen mutan ditemukan dalam jumlah rendah pada seluruh kasus kelainan yang ditemukan dalam generasi pertama. Hal ini telah disimpulkan bahwa dasar genetik dari asal kelainan adalah heterogen dan dengan beberapa perubahan genetik serta penetrasi yang tinggi dan cepat disingkirkan (Lyon dan Renshaw, 1988).

Pada dasarnya terdapat dua mekanisme radiasi pengion yang dapat mempengaruhi pelaksanaan reproduksi. Kemampuan menyebarkan kerusakan genetik (kekacauan khromosom atau mutasi titik) sehingga menyebabkan kegagalan implantasi, kematian awal dan resorpsi fetus atau "still birth". Iradiasi mencit pada mekanisme ini adalah relatif rendah dibandingkan dengan efek somatik yang nyata sekali mengurangi jumlah keturunan yang hidup terus. Secara histopatologis pada testis dan ovarium menyebabkan sterilitas, terutama sekali pada mencit betina, yang efek somatiknya secara langsung dan mencolok sekali mengurangi jumlah keturunan selama perkembangbiakan mencit. Mencit jantan relatif lebih resisten daripada mencit betina. Dosis sedang sampai tinggi mengakibatkan suatu periode sterilitas oleh pembunuhan dalam jumlah besar dari spermatogonia yang mana "stem cell" dari tingkat terakhir dari spermatogenesis diperoleh sterilitas, ini hanya sementara sedikit dari dosis letal dan sebagian besar tubulus regenerasi dan spermatozoa kembali dibentuk.

Perhitungan sperma tetap sedikit lebih rendah dari pada normal, karena tidak semua tubulus mengalami regenerasi. Sekalipun demikian tampak secara normal terdapat suatu kelebihan yang paling besar dari spermatozoa dan suatu penurunan yang sedang dalam jumlah yang tidak berperan serta secara sungguh-sungguh dalam daya membuahi (Green, 1966).