

## I. PENDAHULUAN

Apoptosis pertama diidentifikasi sebagai bentuk kematian sel berdasarkan kepada morfologinya. Penelitian mengenai insiden biokimiawi dan genetik merupakan prediksi dari peranannya dalam mengontrol sel ditentukan secara genetik dan alamiah sehingga kontrol genetik dan mekanisme biokimia dari apoptosis menjadi lebih dimengerti dalam perkembangan dan strategi terapi yang mengatur kejadian dalam proses penyakit.<sup>1,2,3</sup>

Kenyataannya bahwa apoptosis terjadi pada tumor bukan hal yang baru. Lebih dari 20 tahun yang lalu telah ditegaskan bahwa apoptosis telah banyak dilaporkan pada kehilangan sel secara spontan yang dikenal dari penelitian-penelitian kinetik yang terjadi pada tumor, dan hal ini telah jelas bahwa secara luas mengetahui tumor dalam menetapkan dengan baik pengobatan radiasi, kemoterapi sitositis, pemanasan dan hormonal. Walaupun demikian, selama bertahun-tahun yang lalu, pengertian terdepan pada pengontrolan apoptosis di level molekuler telah meluas dibahas secara bermakna dalam potensial onkologi dan telah melampaui jauh melengkapi suatu penjelasan mekanik dari penghapusan sel tumor. Khususnya, penemuan bahwa apoptosis dapat diatur oleh produk proto-oncogen dan tumor supresosgen p53 telah membuka jalan untuk penelitian masa depan.

Usulan bahwa apoptosis adalah suatu fenomena yang berlainan terhadap perbedaan fundamental dari degeneratif kematian sel atau nekrosis berdasarkan pada morfologi, biokimia, dan insiden.<sup>4</sup>

Dalam tiga dekade terakhir ini, dua bentuk sel mati berbeda secara mendasar, apoptosis dan nekrosis. Telah didefinisikan dalam istilah morfologi, biokimia dan insidennya. Dalam keadaan normal, sel-sel tubuh dapat memberikan respon atau adaptasi terhadap lingkungannya. Bila aktivitas yang dilakukan sel tersebut meningkat, atau stimulus yang diterimanya meningkat, maka untuk mencapai keseimbangan dalam merespon hal tersebut, sel akan mengalami hipertropi.

Sebaliknya bila stimulus berkurang atau terjadi penurunan aktivitas sel, maka sel tersebut akan mengalami atrofi.<sup>2,3</sup>

## II. DEFINISI DAN PENYEBAB

Apoptosis adalah suatu proses kematian sel yang terprogram, diatur secara genetik, bersifat aktif, ditandai dengan adanya kondensasi chromatin, fragmentasi sel dan pagositosis sel tersebut oleh sel tetangganya.<sup>2,3</sup> Kresno dalam tulisannya, apoptosis adalah kematian sel terprogram yang merupakan proses penting dalam pengaturan homeostasis normal, proses ini menghasilkan keseimbangan dalam jumlah sel jaringan tertentu melalui eliminasi sel yang rusak dan proliferasi fisiologis dan dengan demikian memelihara agar fungsi jaringan normal. Deregulasi apoptosis mengakibatkan keadaan patologis, termasuk proliferasi sel secara tidak terkontrol seperti dijumpai pada kanker. Ada berbagai bukti yang menyatakan kontrol apoptosis dikaitkan dengan gen yang mengatur berlangsungnya siklus sel, diantaranya gen p53, Rb, Myc, E1A dan keluarga Bcl-2. Gangguan regulasi dan proliferasi sel baik akibat aktivitas onkogen dominan maupun inaktivasi tumor suppressor genes ada hubungannya dengan kontrol apoptosis. Beberapa jenis virus onkologik melaksanakan proses transformasi sel dengan cara mengganggu fungsi apoptosis dalam sel., misalnya SV40, herpes dan adenovirus, polioma maupun virus Epstein Barr (EBV).<sup>6</sup>

Dalam literatur lain menyebutkan apoptosis merupakan suatu bentuk kematian sel yang didesain untuk menghilangkan sel-sel host yang tidak diinginkan melalui aktivasi serangkaian peristiwa yang terprogram secara internal melalui serangkaian produk gen. Adapun terjadinya penyebab diatas sebagai berikut:

- A. Selama proses perkembangan
- B. Sebagai suatu mekanisme homeostatik untuk memelihara sel di jaringan.
- C. Sebagai suatu mekanisme pertahanan seperti reaksi imun
- D. Apabila sel-sel dihancurkan oleh penyakit atau agent-agent yang berbahaya.
- E. Proses Penuaan.

Faktor-faktor yang bertanggungjawab dari serangkaian peristiwa apoptosis baik fisiologis, adaptif maupun patologis adalah:

- A. Kerusakan sel yang terprogram selama embriogenesis termasuk implantasi, organogenesis, involusi perkembangan dan metamorfosis yang tidak selalu didefinisikan secara fungsional sebagai kematian sel yang terprogram, Oleh ahli Embriologi terminologi ini sering digunakan.
- B. Proses involusi yang tergantung hormon pada orang dewasa seperti penurunan sel endometrium selama siklus menstruasi, atresia folikuler ovarium pada menopause, regresi payudara setelah menyapih dan atrofi prostat setelah katrasi.
- C. Delesi sel pada populasi sel-sel yang berproliferasi seperti epitel kriptus usus (intestinum).
- D. Kematian sel pada tumor paling sering selama regresi tapi juga pada tumor dengan pertumbuhan sel yang aktif.
- E. Kematian netropil selama respon inflamasi akut.
- F. Kematian sel-sel imun baik limfosit B & T, setelah deflesi sitokin, seiring dengan delesi sel-sel T autoreaktif pada timus yang sedang berkembang.
- G. Kematian sel yang diinduksi oleh sel-sel T Sitotoksik, seperti pada penolakan imun seluler.
- H. Atrofi patologis pada organ parenkim setelah obstruksi duktus, seperti yang terjadi di pankreas, kelenjer parotis & ginjal.
- I. Lesi sel pada penyakit virus tertentu, misalnya pada hepatitis virus, dimana sel-sel yang mengalami apoptosis dihepar yang dikenal sebagai badan *Councilman*
- J. Kematian sel akibat berbagai stimulus lesi yang mampu menyebabkan nekrosis, kecuali bila diberikan dosis rendah, contohnya panas, radiasi, obat-obat anti kanker sitotoksik & hipoksia dapat menyebabkan apoptosis jika kerusakan ringan, tapi dosis besar dengan stimulus yang sama menyebabkan kematian sel nekrotik.<sup>2</sup>

### III. MORFOLOGI

Gambaran morfologi dapat dilihat dengan mikroskop elektron yang menggambarkan :

#### A. Pengerutan sel

Sel berukuran lebih kecil , sitoplasmanya padat, meskipun organella masih normal tetapi tampak padat.

#### B. Kondensasi Kromatin (piknotik)

Ini gambaran apoptosis yang paling khas. Kromatin mengalami agregasi diperifer dibawah selaput dinding inti menjadi massa padat yang terbatas dalam berbagai bentuk dan ukuran. Intinya sendiri dapat pecah membentuk 2 fragmen atau lebih ( karyorhexis)

#### C. Pembentukan tonjolan sitoplasma dan apoptosis.

Sel apoptotik mula-mula menunjukkan “*blebbing*” permukaan yang luas kemudian mengalami fragmentasi menjadi sejumlah badan apoptosis yang berikatan dengan membran yang disusun oleh sitoplasma dan organella padat atau tanpa fragmen inti.

#### D. Fagositosis badan Apoptosis

Badan apoptosis ini akan difagotosis oleh sel-sel sehat disekitarnya, baik sel-sel parenkim maupun makropag. Badan apoptosis dapat didegradasi di dalam lisosom dan sel-sel yang berdekatan bermigrasi atau berproliferasi untuk menggantikan ruangan sebelumnya diisi oleh sel apoptosis yang hilang.<sup>2</sup>

Karakteristik apoptosis mempengaruhi sel tunggal yang terpencair tidak ada kelompok sel yang bergabung. Pada nekrosis pengenalan lebih awal perubahan morfologi adalah tersusun padat (kompak) dan agregasi kromatin inti, dengan terbentuk gambaran yang jelas, masa granular yang seragam dengan jelas menjadi kecil membungkus inti dan pepadatan sitoplasma. Kelanjutan pepadatan itu didampangi oleh lilitan (kekusutan) gambaran baru inti dan sel ini diikuti oleh

pemecahan inti kedalam fragmen berlainan yang dikelilingi oleh lapisan pembungkus double (gambar 2) dan tunas sel secara keseluruhan (gambar 3 & 4) menghasilkan apoptosis *bodies* yang dikelilingi membran (gambar 5), sedangkan yang lain kekurangan komponen inti. Sebagai tambahan, tingkatan/luas dari inti dan tunas seluler bervariasi dari tipe sel, sering secara relative dibatasi pada sel-sel kecil dengan rasio inti sitoplasma yang tinggi seperti limfosit. Organel sitoplasma terbentuk pada apoptosis *bodies* yang baru tetap terpelihara dengan baik. (gambar 4 & 5).

Apoptotic *bodies* yang muncul di jaringan secara cepat diserap (*ingested*) oleh sel di dekatnya dan dihancurkan oleh sel lisosomnya (gambar 6). Tidak ada hubungan inflamasi dengan adanya fagosit khusus dalam jaringan seperti terjadi dengan nekrosis dan tipe sel yang beragam dari sel tetangga, termasuk sel epitel ( gambar 6 ) yang berpartisipasi dalam sipatnya. Pada tumor-tumor, sel-sel neoplastis yang viabel biasanya terlibat adalah makrofak sekitarnya. Akan tetapi bentukan apoptotic *bodies* pada kultur sel kebanyakan hilang oleh fagositosis dan bahkan degenerasi. Awal kejadian seluler dalam apoptosis diselesaikan dengan cepat dengan hanya beberapa menit berlalu antara perjalanan proses dan pembentukan suatu kelompok apoptotic *bodies*. Oleh karena itu tunas-tunas sel dan garis besar yang kusut jarang diamati pada potongan jaringan. Ukuran kecil dari apoptosis *bodies* membuat mereka secara relatif tak dikenal dengan mikroskop cahaya (gambar 7). Setelah fagositosis, pencernaan mereka lengkap dalam beberapa jam. Kenyataan ini telah melahirkan pikiran kapan apoptosis dapat ditentukan secara histologi.

Perbedaan antara apoptosis dan nekrosis dengan tegas terlihat pada penelitian dengan mikroskop elektron (gambar 1) dan secara praktis, dua proses dapat dikenali dengan memakai mikroskop cahaya. Pematatan kromatin inti terjadi pada stadium awal nekrosis, tetapi kromatin tidak secara radikal terdistribusi kembali, sebagai mana dalam apoptosis, dan sudut gumpalan kromatin cenderung irregular dan terlihat dengan jelas (gambar 8). Sebagai tambahan, inti sel nekrotik

tidak pernah terpisah menjadi berlainan, membran disertai fragmen-fragmen. Nekrosis berlanjut sampai kromatin menghilang. Sitoplasma sel nekrotik menjadi pembengkakan yang mencolok, plasma dan membran organella secara progresif disintegrasikan (gambar 8). Walaupun ini konfigurasi sel secara keseluruhan cenderung diawetkan sampai dipindahkan oleh fagosit mononuklear. Keterlibatan kelompok sel berdekatan dan adanya suatu eksudat inflamasi biasanya didapatkan tambahan konfirmasi bukti-bukti kategorisasi kematian sel yang ada disekitarnya sebagai nekrosis. Dalam tumor, seperti fokus-fokus dari nekrosis cenderung terlokasi di pusat nodul, sedangkan sel-sel individual yang berlangsung apoptosis diamati pada jaringan tumor viabel (gambar 7).<sup>4</sup>

Menurut Underwood, perbedaan apoptosis dan nekrosis terlihat seperti pada tabel di bawah ini:<sup>6</sup>

| <b>Gambaran</b>             | <b>Apoptosis</b>                         | <b>Nekrosis</b>                        |
|-----------------------------|--|--|
| <b>Penyebab</b>             | Fisiologi dan Patologi                   | Patologi                               |
| <b>Keterlibatan</b>         | Satu sel                                 | Sekelompok sel                         |
| <b>Proses biokimia</b>      | Energi oleh DNA                          | Homeostasis                            |
| <b>Keutuhan sel membran</b> | Diperbaiki                               | Lisis                                  |
| <b>Morfologi</b>            | Sel mengkerut dan pecah                  | Hilang                                 |
| <b>Proses peradangan</b>    | Tidak ada                                | Sering                                 |
| <b>Proses kematian sel</b>  | Diserap atau pagositosis sel tetangganya | Diserap oleh netropil PMN dan makropag |

Pada penelitian histologi, pada jaringan yang dicat dengan hematoxylin-eosin, apoptosis melibatkan sel tunggal dan kelompok sel kecil, sel-sel apoptosis tampak sebagai massa bulat atau oval dari sitoplasma eosinofilik yang terlibat dengan fragmen kromatin inti yang padat. Karena penyusutan dan pembentukan sel dari badan apoptosis berlangsung cepat dan fragmennya cepat dipagositosis, dirusak

atau dilepas ke dalam lumen, apoptosis pada jaringan dapat terjadi sebelum kelihatan jelas pada pemeriksaan histologis. Sebagai tambahan, proses apoptosis berlawanan dengan nekrosis karena apoptosis tidak menimbulkan inflamasi sehingga lebih sulit untuk dideteksi secara histologis.<sup>2</sup>

#### IV. PERANAN APOPTOSIS <sup>4</sup>

Apoptosis memainkan peranan penting dalam perkembangan sel normal vertebrata. Sebagai contoh, hal yang bertanggungjawab untuk regresi dari ekor tadpole (berudu) yang mengambil tempat selama metamorfosis menjadi seekor kodok dan untuk memindahkan *interdigital webs* selama pertumbuhan anggota gerak pada embrio mamalia.

Pada mamalia dewasa, apoptosis terjadi secara berkesinambungan dalam populasi sel yang berproliferasi lambat seperti epitel hati, prostat dan korteks adrenal dan dalam populasi yang berproliferasi cepat seperti epitel intestinal yang membentuk kriptas dan deferensiasi spermatogonia. Walaupun banyak sel yang hilang dalam populasi pada tipe yang lebih lambat secara jelas adalah hasil dari kumpulan sel-sel di jaringan, dalam kenyataannya, mitosis dan apoptosis seimbang satu sama lain dibawah kondisi yang siap. Ada yang sedang tumbuh membuktikan bahwa apoptosis diatur dalam suatu mode resiprokal ke mitosis oleh faktor pertumbuhan (*growth factor*) dan hormon - hormon tropik. Raff telah menegaskan bahwa kebanyakan sel-sel pada binatang yang lebih tinggi mungkin memerlukan simulasi tropik yang terus menerus untuk kehidupan. Raff juga menyatakan bahwa suatu peningkatan dalam jumlah sel pada tempat-tempat khusus dapat memimpin kompetisi seluler yang lebih besar untuk faktor tropik yang menstimulasi mitosis dan menghambat apoptosis, ini berbalik secara temporer terhadap keseimbangan antara kedua proses, mengakibatkan populasi sel kebentuk levelnya. Walaupun demikian, terdapat bukti bahwa substansi yang aktif menstimulasi apoptosis juga mungkin terlibat didalam hemostatis populasi sel normal. Dalam kultur primer sel endokrin kelinci, faktor yang menginduksi

mitosis dan apoptosis telah ditemukan disekresi ke dalam siklus kecuali model *reciprocal*, dengan hasil bahwa sejumlah sel menunjukkan fluktuasi pada dasar harian tetapi relatif tetap konstan untuk berlanjut ke periode waktu tertentu.

Sejumlah proses involusi tumor dalam mamalia dewasa normal telah ditunjukkan berhubungan dengan peningkatan apoptosis. Dokumentasi yang baik mencontohkan termasuk reversi mammae laktasi menjadi keadaan istirahat setelah menyapi, atresia folikel ovarium dan involusi folikel rambut. Tanggung jawab trigger untuk peningkatan apoptosis yang terjadi selama involusi mammae tepatnya hormonal, tetapi dalam contoh lain secara alamiah stimulasi awal dapat ditentukan.

Pada sistem imun, apoptosis memiliki aturan fisiologi spesifik yang eksklusif untuk kebutuhan fungsi sistem tersebut. Sebagai contoh tanggung jawab untuk penghapusan sel-sel T autoreaktif dalam thymus bertanggungjawab untuk batas toleransinya sendiri dan untuk seleksi sel-sel B dalam pusat germinal limfoid selama respon imun humoral. Fungsi spesialis lain adaptasi dalam hewan normal adalah menghapus sel-sel yang tak berguna, seperti leukosit netropil yang tua dan megakaryosit yang telah menumpahkan sitoplasmanya selama pembentukan platelet.

#### APOPTOSIS SPONTAN DALAM TUMOR

Apoptosis dapat ditemukan pada semua tumor ganas yang tidak diterapi dan walaupun terdapat beberapa penelitian kuantitatif yang ringkas, penilaian histologik mengindikasikan bahwa luasnya pendekatan beberapa tumor manusia yang terlihat didalam involusi yang cepat mengindikasikan bahwa kemaknaan kinetik kadang dapat dipertimbangkan.

Sel didalam daerah stem sel secara hirarki mengatur proliferasi populasi yang cepat seperti kripta usus, differensiasi spermatogonia, proliferasi yang cepat dijanin dan limfosit mempunyai kepekaan khusus dan telah diargumentasikan secara teologikal, bahwa ditandai dengan berlangsungnya destruksi sel setelah induksi

kerusakan DNA sebagai refleksi yang berpotensi berbahaya yang berhubungan penetapan dalam bentuk mutan. Oleh karenanya, menetapnya sel-sel stem dengan kerusakan DNA yang tak diperbaiki dalam abnormalitas genetik, satu sel mutan hidup didalam suatu zona proliferasi pada janin akan memberikan banyak asal-usul mutan dalam menghasilkan jaringan matur, spermatogonia mutan yang survive akan menimbulkan gamet-gamet mutan, dan beberapa limfosit dengan mutasi pada reseptor gennya mungkin mempunyai kapasitas untuk menjadi penyakit autoimun.

Bagian yang mana radiasi menstimulasi apoptosis pada sel-sel normal & neoplastik secara lengkap belum diketahui sampai sekarang, dan kemungkinan bahwa gen-gen supresor tumor p53 terlibat. Telah ditegaskan bahwa produk p53 bereaksi sebagai “ polisi molekuler “ memantau integritas genome jika DNA dirusak, produk p53 bertumpuk melalui suatu mekanisme stabilisasi dan mengistirahatkan siklus sel di G1 memberikan waktu untuk perbaikan. Jika perbaikan gagal, p53 boleh memicu penghapusan sel dengan apoptosis. Cogent membuktikan keterlibatan gen p53 dalam induksi apoptosis oleh radiasi telah terdapat didalam penemuan bahwa thymocyte kekurangan p53 adalah resisten terhadap efek letal dari radiasi tetapi mempertahankan kenormalannya untuk terjadi apoptosis setelah pengobatan dengan glukokortikoid. Walaupun demikian, perlu dicatat bahwa langkah terakhir dalam deretan usulan, induksi apoptosis oleh suatu peningkatan level normal (*wild-type*). Gen p53 tampak telah didemonstrasikan hanya pada derivat sel tumor.

#### INDUKSI APOPTOSIS OLEH OBAT KEMOTERAPI KANKER

Ber macam obat kanker telah menunjukkan penginduksian apoptosis secara luas dalam populasi sel yang berproliferasi normal, jaringan limfoid dan tumor. Oleh karenanya peningkatan apoptosis bertanggung jawab dari berbagai kerugian efek dari kemoterapi dan regresi tumor.

Cara obat-obat anti kanker menginduksi apoptosis tidak diketahui. Pengertian yang lebih baik dari proses keterlibatan secara jelas mungkin dipakai untuk memperbaiki regimen terapi. Walaupun demikian, terdapat suatu tambahan penting sebagai konsekuensi dari realisasi bahwa obat-obat anti kanker menengahi efek terapinya dengan mentrigger apoptosis. Telah ditekankan apoptosis adalah suatu fenomena pengaturan yang mampu dihambat dan dan diaktifkan. Di dalam hepar mungkin terletak suatu penjelasan untuk contoh tertentu resistensi obat. Terdapat bukti bahwa stimulasi beberapa lapisan sel oleh sitokine tropik atau peningkatan level ekspresinya dari proto-oncogen bcl-2 (gen bcl-2 menghambat terjadinya apoptosis dalam suatu variasi keadaan) dapat meningkatkan secara besar restensi mereka terhadap efek induksi apoptosis dari obat anti kanker.

Kemoterapi sekarang diketahui yang membunuh sel dengan menginduksi apoptosis dimana ada suatu proses yang memerintahkan program kematian sel. Saat sel hematopoitik merupakan derivat dari faktor pertumbuhan (*Growth Factor*) merupakan hal yang penting, mereka juga mati dengan cara apoptosis. Percobaan pada laboratorium kemoterapi dapat mempengaruhi *growth factor*. Sabagai contoh: bekerja pada reseptor growth faktor epidermis di sel-sel HeLa dan 3T3. Aktivasi sinyal protein kinase C intrasel meningkatkan pembunuhan sel oleh cisplastin tanpa meningkatkan *uptake* obat.

#### INDUKSI APOPTOSIS OLEH HORMON WITHDRAWAL ATAU TAMBAHAN

Apoptosis terlibat dalam proses atrofi dari organ endokrin independent, seperti prostat dan adrenal yang mengikuti withdrawal stimulasi hormonal tropik dan mungkin diharapkan juga mempertinggi tumor yang disebabkan oleh hormonal dependen setelah berhasil diterapi. Sebaliknya peningkatan level glukokortikoid menginduksi apoptosis timosit dan efek yang sama diamati pada banyak leukimia limfositik dan limfoma maligna.

Gambaran kemungkinan peranan peningkatan ekspresi bcl-2 proto onkogen di dalam pertumbuhan resistensi tumor terhadap obat anti kanker, ketertarikan yang besar bahwa laporan baru baru ini mengindikasikan bahwa mungkin juga terlibat dalam resistensi terapi hormonal. Oleh karena itu, walaupun ekspresi bcl-2 telah ditemukan secara visual tidak dapat dideteksi oleh imunohistokimia pada kanker prostat manusia yang merupakan androgen-dependent pada bungkus 13-19, semua kanker androgen-independen yang diteliti dengan kekecualian jaringan yang didapat dari metastasis sumsum tulang, terpajang pengecatan positif untuk protein bcl-2. Sebagai tambahan, ekspresi bcl-2 terlihat dihubungkan dengan resistensi untuk menginduksi apoptosis oleh glukokortikoid pada beberapa sel limfoid.

#### INDUKSI APOPTOSIS OLEH ANTIBODI APO-1 ATAU FAS ANTIGEN

Antigen APO-1 telah didefinisikan dari penelitian antibodi monoklonal yang meningkat pada sel limfoblast B manusia. Satu dari antibodi yang telah ditemukan menginduksi apoptosis yang diaktifkan imfosit B dan T manusia dan bermacam-macam sel dari derivat sel tumor limfoid manusia. Antigen membran sel dimana antibodi ini melekat diberi nama APO-1. Antigen FAS, didefinisikan sebagai suatu antibodi monoklonal kedua yang dikembangkan oleh kelompok kerja lain, telah menemukan identitas antigen APO-1. Molekul ini memiliki reseptor faktor nekrosis tumor manusia/ reseptor faktor pertumbuhan syaraf yang merupakan famili dari protein permukaan sel.

Injeksi anti-antibodi monoklonal APO-1 menyebabkan regresi yang cepat murime xenograft dari APO-1, ekspresi dari turunan sel limfoid manusia, dengan regresi yang didampingi oleh apoptosis meningkat cepat dari sel-sel yang didorong. Tidak diketahui apakah efek anti-antibodi APO-1 pada sel-sel normal akan mencegah pengaturan sel pada manusia.

## INDUKSI APOPTOSIS OLEH LIMFOSIT SITOKSIK

Penelitian – penelitian invitro telah menunjukkan bahwa target kematian sel diinduksi oleh sel T dan sel K dan sel NK, dan peningkatan apoptosis telah diamati secara invitro pada penolakan imunitas selular dari alograp dan penyakit-penyakit graft-versus host. Penghapusan sel sel terinfeksi virus oleh imfosit sitotoksik berperan penting dalam pengaturan eliminasi virus dari tubuh, dan keterlibatan apoptosis dalam penghapusan ini secara jelas menunjukkan fungsi hemostatik. Induksi apoptosis oleh sel-sel T sitotoksin tidak dihambat oleh penghambat sintesis protein atau oleh ekspresi bcl-2. Mekanisme aktivasi itu sendiri kemungkinan terlihat.

## V. MEKANISME TERJADINYA APOPTOSIS<sup>1,2,3</sup>

Dengan memeriksa kondisi dimana apoptosis terjadi, dapat disimpulkan bahwa apoptosis dapat diaktifkan oleh beberapa sinyal yang mencetuskan kematian, berkisar dari kurangnya faktor atau hormon pertumbuhan, sampai interaksi Ligand –reseptor positif dan agent-agent lesi spesifik sebagai tambahan ada koordinasi tapi sering pula ada hubungan yang berlawanan antara pertumbuhan sel dan apoptosis sebenarnya.

### A. Peran aktivitas

Mekanisme terjadinya apoptosis untuk tiap sel berbeda-beda. Aktivasi mekanisme apoptosis untuk tiap sel tertentu disebabkan oleh aktivitas yang berbeda-beda pula.

### B. Kadar ion kalsium

Apabila terjadi aktivitas stimulus terhadap sel dan aktivitas apoptosis, akan terjadi peningkatan kadar ion  $Ca^{++}$  didalam inti sel. Ion  $Ca^{++}$  ini mengaktifkan enzim Kalsium dependen Nuklear Indo Nuklease yang terdiri dari Endonoklease, Protease Transglutaminase.

### C. Reseptor Makrofag.

Proses Fagositosis terhadap apoptotic bodies atau sel lain ditentukan oleh reseptor yang ada di permukaan makrofag atau sel fagosit tersebut: contoh sel makrofag yang mengandung viktonektin reseptor, suatu beta 3 integrin, memudahkan fagositosis apoptotic netropil.

### D. Regulasi genetik

Beberapa gen bila distimulasi akan menyebabkan apoptosis, seperti Heta shock protein dan proto onkogen. Tetapi stimulasi gen ini tidak berhubungan langsung dengan proses mulainya apoptosis.

## VI. PROSES BIOKIMIAWI <sup>2,4</sup>

Fragmentasi inti DNA yang cepat dan teratur sudah sejak lama dianggap pertanda utama dari apoptosis. Perubahan biokimia yang utama adalah terjadinya *double strand break* dari DNA. Terbentuknya fragmen gen yang terdiri dari 180-200 pasang basa. Fragment ini dengan pemeriksaan agoroze gel elektroforesis dapat diketahui. Sitogenetik proteinase seperti interleukin I B *converting enzyme* (ICE) dan granzime B terlihat dalam memproduksi perubahan yang bermakna dari sel pada apoptosis, sedangkan transglutaminase jaringan yang teraktivasi pada akhir apoptosis menghasilkan hubungan silang yang erat dari protein suplasmalemal, yang mencegah pelepasan enzim intraseluler yang berpotensi merusak badan apoptotic sebelum difagosit. Fagositosis yang cepat dari badan apoptotik oleh sel yang berdekatan ini nampaknya tergantung pada perubahan kimiawi yang spesifik dalam badan apoptotic.

Pengaturan genetik dari apoptosis sampai saat ini belum dapat dijelaskan secara lengkap. Gen yang sudah diketahui berhubungan dengan pengaturan p-53 dan bcl-2. Pada nekrosis, degradasi DNA terdiri dari 300-500 kilo pasangan basa. Degradasi ini diketahui disebabkan oleh enzyme endonuklease, yang aktif bila kadar ion  $Ca^{++}$  dan  $Mg^{++}$  meningkat, dan dihambat bila kadar  $Zn^{++}$  meningkat.

Ringkasnya perubahan kimia pada apoptosis dimulai dengan aktifnya  $Ca^{++}$  *dependent enzymes* yaitu endonuclease, protease dan transglutaminase.

## VII. KESIMPULAN

Hal yang penting dari apoptosis adalah masalah stimulasi dan inhibisi apoptosis. Penelitian mendalam tentang inhibisi Bcl-2 terhadap apoptosis pada suatu saat akan memungkinkan ditemukannya metode pengobatan terhadap tumor-tumor resisten. Apoptosis adalah kematian sel terprogram yang merupakan proses penting dalam pengaturan homeostasis normal, proses ini menghasilkan keseimbangan dalam jumlah sel jaringan tertentu melalui eliminasi sel yang rusak dan proliferasi fisiologis dengan demikian memelihara agar fungsi jaringan normal. Pengaturan genetik dari apoptosis sampai saat ini belum dapat dijelaskan secara lengkap. Gen yang sudah diketahui berhubungan dengan pengaturan p-53 dan bcl-2.

## VIII. RUJUKAN

1. Carson DA, Riberto JM. Apoptosis and disease. *The Lancet* 1993 : 341; 1251-1254
2. Cotran RS, et al. Robbins patologic basis of disease. 6<sup>th</sup> ed. WB Saunders Company. Tokyo-London-Sydney: 1999; 18-25
3. D'amico AV, McKenna WG. Apoptosis and re-investigation of the biologic basis of cancer therapy, radiotherapy and oncology, 1994; 33: 3-10
4. Sanif R. Sinopsis onkologi ginekologi. Sub bagian Onkologi Ginekologi Bagian Obstetri dan Ginekologi FKUI/RSUPN dr. Cipto Mangun kusumo. Jakarta. 2001 ; 45-63
5. Kresno SB. Ilmu onkologi dasar. Bagian patologi klinik FKUI. 2001 ; 13-15
6. Goepel JR. Responses to celluler injury. In : Underwood JCE. General and systematic pathology. 2<sup>nd</sup> ed. Churchill livingstone. NewYork-London-Madrid: 1996 ; 117-119

