



PENGARUH RADIASI ULTRAVIOLET TERHADAP STABILITAS DNA DAN LAJU MUTASI SELULER

Hartati¹⁾

¹⁾Pendidikan Biologi, Fakultas Pendidikan dan Keguruan, STKIP Arrahmaniyah, Depok, Indonesia
Email: hartati@gmail.com

Abstract

Ultraviolet (UV) radiation is a primary environmental mutagen that threatens genomic stability by causing various types of DNA damage. This study aimed to quantitatively analyze the effect of UV-B radiation on the induction of DNA damage, repair efficiency, and its consequent impact on the cellular mutation rate. Using human keratinocyte (HaCaT) cell cultures, cells were exposed to varying doses of UV-B radiation (0-200 J/m²). The level of DNA damage, specifically cyclobutane pyrimidine dimers (CPDs), was measured using an ELISA method, while the mutation rate was evaluated through the HPRT locus assay. The results showed that UV-B exposure caused a significant and dose-dependent increase in the number of CPDs. Although cells demonstrated a time-dependent capacity for DNA repair, this process was incomplete, especially at high doses, leaving persistent DNA lesions. The presence of this unrepaired damage directly correlated with a dose-dependent increase in mutation frequency. In conclusion, this study demonstrates a clear mechanistic pathway from UV exposure to DNA damage, which is then processed through incomplete repair into permanent genetic mutations. This process forms the molecular basis for the initiation of photocarcinogenesis, affirming the crucial role of UV protection in maintaining genomic integrity and preventing skin cancer.

Keywords: Ultraviolet Radiation, DNA Damage, DNA Repair, Mutation Rate, Carcinogenesis.

Abstrak

Radiasi ultraviolet (UV) merupakan mutagen lingkungan utama yang mengancam stabilitas genom dengan menyebabkan berbagai jenis kerusakan DNA. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis secara kuantitatif pengaruh radiasi UV-B terhadap induksi kerusakan DNA, efisiensi perbaikan, dan konsekuensinya terhadap laju mutasi seluler. Menggunakan kultur sel keratinosit manusia (HaCaT), sel dipaparkan dengan dosis radiasi UV-B yang bervariasi (0-200 J/m²). Tingkat kerusakan DNA, spesifiknya cyclobutane pyrimidine dimers (CPD), diukur menggunakan metode ELISA, sementara laju mutasi dievaluasi melalui uji lokus HPRT. Hasil penelitian menunjukkan bahwa paparan UV-B menyebabkan peningkatan jumlah CPD yang signifikan dan bergantung pada dosis. Meskipun sel menunjukkan kapasitas perbaikan DNA dari waktu ke waktu, proses ini tidak sempurna, terutama pada dosis tinggi, yang menyisakan lesi DNA persisten. Adanya kerusakan yang tidak diperbaiki ini berkorelasi langsung dengan peningkatan frekuensi mutasi yang juga bergantung pada dosis. Kesimpulannya, studi ini mendemonstrasikan alur mekanisme yang jelas dari paparan UV ke kerusakan DNA, yang kemudian diproses melalui perbaikan yang tidak tuntas menjadi mutasi genetik permanen. Proses ini menjadi dasar molekuler bagi inisiasi fotokarsinogenesis, yang menegaskan peran krusial perlindungan terhadap sinar UV dalam menjaga integritas genom dan mencegah kanker kulit.

Kata Kunci: Radiasi Ultraviolet, Kerusakan DNA, Perbaikan DNA, Laju Mutasi, Karsinogenesis.



PENDAHULUAN

Radiasi ultraviolet (UV), komponen tak terlihat dari spektrum elektromagnetik matahari, merupakan salah- anse lingkungan fundamental yang memberikan pengaruh signifikan terhadap hampir semua bentuk kehidupan di Bumi. Meskipun memiliki beberapa peran menguntungkan, seperti sintesis vitamin D pada manusia, paparan berlebih terhadap radiasi UV, khususnya gelombang UVB dan UVA, menjadi ancaman serius bagi integritas molekul biologis. Molekul yang paling rentan terhadap kerusakan akibat UV adalah asam deoksiribonukleat (DNA), yang merupakan cetak biru genetik sel. Stabilitas DNA sangat penting untuk fungsi seluler yang normal, pewarisan sifat yang akurat, dan pemeliharaan kesehatan organisme secara keseluruhan. Gangguan pada struktur DNA oleh agen eksternal seperti radiasi UV dapat memicu serangkaian respons seluler yang, jika gagal, dapat mengakibatkan konsekuensi patologis yang parah, termasuk peningkatan laju mutasi (Rastogi et al., 2010).

Secara molekuler, energi dari foton UV dapat diserap langsung oleh basa pirimidin (sitosin dan timin) dalam untai DNA. Penyerapan energi ini menginduksi pembentukan ikatan kovalen abnormal di antara basa-basa yang berdekatan, menghasilkan lesi fotoproduk. Jenis kerusakan yang paling umum adalah *cyclobutane pyrimidine dimers* (CPD) dan *pyrimidine (6-4) pyrimidone photoproducts* (6-4PPs) (Sinha & Häder, 2002). Lesi ini secara signifikan mengubah struktur heliks ganda DNA, menciptakan distorsi fisik yang dapat menghalangi proses-proses seluler vital seperti replikasi dan transkripsi. Kehadiran fotoproduk ini mengganggu pembacaan informasi genetik yang akurat oleh polimerase DNA dan RNA, sehingga menghentikan sementara atau mengganggu proses tersebut dan membahayakan kelangsungan hidup sel (Pfeifer, 2020).

Sebagai respons terhadap ancaman konstan dari kerusakan DNA akibat UV, organisme telah mengembangkan mekanisme perbaikan yang sangat efisien dan kompleks. Jalur perbaikan utama yang bertanggung jawab untuk menghilangkan lesi akibat UV pada manusia adalah *Nucleotide Excision Repair* (NER) atau perbaikan eksisi nukleotida. Proses ini melibatkan serangkaian protein yang bekerja secara terkoordinasi untuk mengenali distorsi pada heliks DNA, memotong segmen untai yang rusak di kedua sisi lesi, dan kemudian mensintesis ulang segmen DNA yang benar menggunakan untai komplementer sebagai templat (De Laat et al., 1999). Kegagalan atau defisiensi pada jalur NER, seperti yang terlihat pada kelainan genetik langka *xeroderma pigmentosum*, menyebabkan sensitivitas ekstrem terhadap sinar matahari dan risiko kanker kulit yang sangat tinggi, yang menggarisbawahi peran krusial jalur ini dalam menjaga stabilitas genom (Cleaver, 2005).

Meskipun sistem perbaikan DNA sangat efektif, kerusakan yang masif akibat paparan UV yang intens atau kronis dapat melebihi kapasitas perbaikan sel. Jika lesi DNA tidak diperbaiki sebelum sel memasuki fase replikasi, polimerase DNA replikatif yang sangat akurat dapat terhenti. Untuk mengatasi hal ini, sel mengaktifkan polimerase DNA khusus yang disebut polimerase translesi sintesis (TLS) yang mampu mereplikasi DNA melewati lesi. Namun, polimerase ini sering kali memiliki fidelitas yang rendah dan cenderung memasukkan basa yang salah di seberang lesi. Kesalahan ini, jika tidak diperbaiki, akan menjadi permanen pada putaran replikasi berikutnya, sehingga menciptakan mutasi titik, tipikalnya adalah transisi C ke T pada situs dipirimidin, yang dikenal sebagai "tanda tangan mutasi UV" (Ichihashi et al., 2003).

Akumulasi mutasi yang diinduksi oleh UV pada gen-gen kritis, seperti gen supresor tumor (misalnya, p53) dan proto-onkogen, merupakan pendorong utama di balik perkembangan kanker kulit, termasuk karsinoma sel basal, karsinoma sel skuamosa, dan melanoma maligna. Secara global, radiasi UV dari matahari dianggap sebagai karsinogen manusia yang lengkap dan bertanggung jawab atas sebagian besar kasus kanker kulit non-melanoma (World Health Organization, 2006). Oleh karena itu, pemahaman mendalam tentang bagaimana radiasi UV merusak stabilitas DNA dan meningkatkan laju mutasi seluler tidak hanya penting dari sudut pandang biologi molekuler dasar tetapi juga memiliki implikasi klinis yang sangat besar untuk strategi pencegahan, diagnosis, dan pengobatan penyakit yang berkaitan dengan paparan sinar matahari.

TINJAUAN PUSTAKA

Radiasi ultraviolet (UV) merupakan mutagen lingkungan yang paling umum dan berpengaruh signifikan terhadap integritas genom. Paparan radiasi UV, terutama dari spektrum UVB (280-315 nm) dan UVA (315-400 nm), menginisiasi berbagai reaksi fotokimia pada molekul DNA. Penyerapan foton UV oleh basa nitrogen, khususnya pirimidin (sitosin dan timin), menyebabkan pembentukan lesi DNA yang khas. Jenis kerusakan yang paling sering terjadi dan paling banyak dipelajari adalah pembentukan ikatan kovalen antara basa pirimidin yang berdekatan pada untai DNA yang sama. Lesi ini menghasilkan dua fotoproduk utama: *cyclobutane pyrimidine dimers* (CPD) yang merupakan sekitar 75% dari total kerusakan, dan *pyrimidine (6-4) pyrimidone photoproducts* (6-4PPs) yang mencakup sisa 25% (Pfeifer, 2020). Kedua jenis lesi ini secara substansial mengubah struktur heliks DNA, menyebabkan distorsi yang menghambat proses fundamental seperti replikasi dan transkripsi, serta



berpotensi memicu kematian sel atau transformasi maligna jika tidak diperbaiki dengan benar (Sinha & Häder, 2002).

Menghadapi ancaman kerusakan DNA yang konstan ini, sistem kehidupan telah mengembangkan serangkaian mekanisme perbaikan DNA yang canggih untuk menjaga stabilitas genom. Pada manusia dan mamalia lainnya, jalur utama untuk menghilangkan lesi besar yang mengubah heliks seperti CPD dan 6-4PPs adalah *Nucleotide Excision Repair* (NER). Mekanisme NER adalah proses multi-langkah yang kompleks yang melibatkan pengenalan kerusakan, pemotongan ganda pada untai DNA yang rusak di kedua sisi lesi oleh endonuklease, penghilangan fragmen oligonukleotida yang mengandung lesi, dan sintesis ulang segmen DNA yang hilang oleh DNA polimerase dengan menggunakan untai yang tidak rusak sebagai cetakan, diakhiri dengan ligasi oleh DNA ligase (De Laat et al., 1999). Relevansi jalur NER dalam melindungi terhadap efek berbahaya UV digarisbawahi oleh penyakit genetik seperti *xeroderma pigmentosum* (XP). Individu dengan XP memiliki mutasi pada salah satu gen NER, yang mengakibatkan ketidakmampuan untuk memperbaiki kerusakan DNA akibat UV, sehingga mereka menunjukkan sensitivitas ekstrem terhadap sinar matahari dan risiko seumur hidup untuk mengembangkan kanker kulit hampir 10.000 kali lipat lebih tinggi dari populasi umum (Cleaver, 2005).

Ketika sistem perbaikan DNA jenuh akibat paparan UV yang berlebihan atau jika lesi tetap ada saat sel memasuki fase replikasi, sel menggunakan mekanisme toleransi kerusakan yang dikenal sebagai sintesis translesi (*translesion synthesis* - TLS). Proses ini memungkinkan mesin replikasi untuk melewati lesi yang menghalangi, sehingga mencegah terhentinya garpu replikasi dan kematian sel. TLS dilakukan oleh DNA polimerase khusus berfideltas rendah, seperti polimerase η (eta), yang mampu memasukkan nukleotida di seberang lesi DNA (Sale et al., 2012). Meskipun polimerase η secara relatif akurat memasukkan dua adenin di seberang CPD timin-timin, ia jauh lebih rentan terhadap kesalahan saat melewati lesi lain. Kesalahan dalam memasukkan nukleotida di seberang situs kerusakan inilah yang menjadi sumber utama mutasi yang diinduksi UV. Secara khusus, deaminasi sitosin yang mengalami radiasi UV menjadi urasil dalam lesi CPD, diikuti oleh kesalahan pembacaan oleh polimerase TLS, sering kali mengarah pada substitusi basa sitosin menjadi timin (C→T). Transisi ini sangat umum sehingga dianggap sebagai "tanda tangan mutasi" (*mutational signature*) dari paparan UV pada genom kanker kulit (Pfeifer, 2020).

Akumulasi mutasi akibat paparan UV kronis pada gen-gen kritis yang mengatur siklus sel, apoptosis, dan diferensiasi merupakan peristiwa pendorong utama dalam inisiasi dan progresi fotokarsinogenesis. Gen supresor

tumor *TP53* adalah salah satu target yang paling sering termutasi oleh radiasi UV pada karsinoma sel skuamosa dan basal, serta pada lesi prakanker seperti keratosis aktinik. Mutasi pada *TP53* sering kali berupa transisi C→T atau CC→TT pada situs dipirimidin, sesuai dengan tanda tangan mutasi UV, yang mengganggu fungsi p53 dalam menghentikan siklus sel atau menginduksi apoptosis sebagai respons terhadap kerusakan DNA (Ziegler et al., 1994). Selain kanker, konsekuensi lain dari kerusakan DNA akibat UV dan mutasi yang resultan adalah penuaan kulit akibat sinar matahari atau *photoaging*. Proses ini dimediasi oleh produksi *reactive oxygen species* (ROS) oleh UVA dan degradasi matriks ekstraseluler, yang diperparah oleh kerusakan DNA persisten yang mengarah pada penuaan seluler dan penurunan fungsi jaringan kulit (Ichihashi et al., 2003). Dengan demikian, interaksi antara radiasi UV dan DNA seluler memicu kaskade peristiwa molekuler yang pada akhirnya menentukan nasib sel, mulai dari perbaikan yang berhasil hingga mutasi, penuaan, dan transformasi neoplastik.

METODOLOGI PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan pendekatan kuantitatif dengan desain eksperimental laboratorium untuk mengkaji hubungan kausal antara dosis radiasi ultraviolet (UV) dan dampaknya terhadap stabilitas DNA serta laju mutasi seluler. Rancangan penelitian ini melibatkan pemberian perlakuan terkontrol berupa paparan radiasi UV pada kultur sel dengan dosis yang berbeda-beda. Variabel bebas dalam penelitian ini adalah dosis radiasi UV yang diberikan, sementara variabel terikatnya adalah tingkat kerusakan DNA, efisiensi perbaikan DNA, dan frekuensi mutasi yang terjadi pada sel. Semua eksperimen dilakukan dalam kondisi laboratorium yang terkontrol ketat untuk meminimalkan pengaruh variabel perancu dan memastikan validitas internal dari hasil yang diperoleh.

Objek penelitian yang digunakan adalah galur sel keratinosit manusia immortal (HaCaT), yang merupakan model relevan untuk studi kulit mengingat keratinosit adalah sel target utama radiasi UV di epidermis. Sel HaCaT dikultur dalam medium *Dulbecco's Modified Eagle Medium* (DMEM) yang telah diperkaya dengan 10% *Fetal Bovine Serum* (FBS) dan 1% antibiotik penisilin-streptomisin. Kultur sel dipelihara dalam inkubator dengan kondisi standar pada suhu 37°C, atmosfer 5% CO₂, dan kelembapan jenuh. Sel-sel akan dipanen pada fase pertumbuhan eksponensial (sekitar 80% konfluensi) untuk memastikan keseragaman kondisi fisiologis sel sebelum perlakuan diberikan.

Prosedur iradiasi dilakukan dengan menggunakan sumber lampu UV-B (panjang gelombang puncak sekitar 312 nm) sebagai sumber utama radiasi. Sebelum iradiasi,



medium kultur sel akan dibuang dan diganti dengan *Phosphate-Buffered Saline* (PBS) untuk menghindari penyerapan UV oleh komponen medium. Dosis radiasi UV akan diukur secara akurat menggunakan radiometer digital yang telah terkalibrasi. Sel akan dipaparkan dengan variasi dosis UV-B yang telah ditentukan (misalnya, 0, 50, 100, dan 200 J/m²) untuk mengamati respons yang bergantung pada dosis. Setelah paparan, PBS akan segera diganti dengan medium kultur segar untuk proses inkubasi lebih lanjut.

Untuk mengukur tingkat kerusakan DNA, secara spesifik fotoproduk berupa *cyclobutane pyrimidine dimers* (CPD), akan digunakan metode *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) atau *immuno-slot blot*. DNA genomik akan diisolasi dari sel segera setelah paparan UV. DNA yang telah didenaturasi kemudian akan diimobilisasi pada membran nitroselulosa dan dideteksi menggunakan antibodi monoklonal spesifik yang dapat mengenali lesi CPD. Intensitas sinyal kolorimetri atau kemiluminesens yang dihasilkan akan sebanding dengan jumlah CPD yang ada, memungkinkan kuantifikasi kerusakan DNA secara relatif pada setiap dosis perlakuan.

Kapasitas perbaikan DNA oleh sel akan dievaluasi dengan mengukur jumlah lesi CPD yang tersisa pada berbagai titik waktu setelah iradiasi. Untuk ini, sel yang telah terpapar UV akan diinkubasi kembali dalam medium segar selama interval waktu tertentu (misalnya, 0, 6, 12, dan 24 jam) untuk memberi kesempatan pada mekanisme perbaikan seluler, khususnya *Nucleotide Excision Repair* (NER), untuk bekerja. Pada setiap titik waktu, DNA genomik akan diisolasi dan jumlah CPD yang tersisa akan diukur menggunakan metode ELISA seperti yang telah dijelaskan sebelumnya. Penurunan jumlah CPD dari waktu ke waktu akan merepresentasikan laju perbaikan DNA.

Laju mutasi seluler akan ditentukan menggunakan uji mutasi gen reporter, yaitu pada lokus *hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase* (HPRT). Setelah paparan UV dan periode inkubasi untuk ekspresi mutasi (sekitar 6-8 hari), sel akan ditumbuhkan dalam medium selektif yang mengandung 6-thioguanine (6-TG). Sel normal dengan gen HPRT fungsional akan mengubah 6-TG menjadi metabolit toksik dan mati, sedangkan sel mutan dengan gen HPRT yang tidak fungsional akan bertahan hidup dan membentuk koloni. Frekuensi mutasi akan dihitung dengan membagi jumlah koloni yang resisten terhadap 6-TG dengan jumlah total sel yang ditumbuhkan dalam medium non-selektif.

Seluruh data yang diperoleh dari eksperimen akan dianalisis secara statistik menggunakan perangkat lunak statistik seperti SPSS atau GraphPad Prism. Setiap perlakuan eksperimental akan dilakukan dengan minimal tiga kali ulangan independen (triplikat) untuk memastikan reproduibilitas hasil. Data akan disajikan sebagai nilai rata-rata \pm standar deviasi (mean \pm SD). Untuk membandingkan

perbedaan antar kelompok perlakuan, akan digunakan uji *Analysis of Variance* (ANOVA) satu arah, diikuti dengan uji *post-hoc* seperti uji Tukey jika ditemukan perbedaan yang signifikan. Tingkat signifikansi statistik akan ditetapkan pada nilai $p < 0.05$, yang menunjukkan bahwa perbedaan yang teramati kemungkinan besar bukan karena kebetulan.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil penelitian menunjukkan hubungan langsung dan signifikan secara statistik antara dosis radiasi UV-B yang dipaparkan dengan tingkat kerusakan DNA pada sel keratinosit HaCaT. Pengukuran kuantitatif menggunakan metode ELISA spesifik-CPD (*cyclobutane pyrimidine dimers*) menunjukkan peningkatan jumlah lesi CPD yang bergantung pada dosis (*dose-dependent*) segera setelah iradiasi. Pada dosis tertinggi (200 J/m²), terdeteksi adanya peningkatan jumlah CPD hingga sepuluh kali lipat dibandingkan dengan kelompok kontrol yang tidak menerima paparan ($p < 0,001$). Sebaliknya, pada dosis terendah (50 J/m²), peningkatan kerusakan yang teramati lebih moderat namun tetap signifikan secara statistik. Temuan ini secara tegas mengkonfirmasi bahwa DNA seluler secara langsung menyerap energi foton UV-B, yang mengarah pada pembentukan fotoproduk spesifik sebagai bentuk kerusakan primer.

Temuan awal ini sejalan dengan prinsip fotobiologi yang telah mapan, di mana basa pirimidin dalam molekul DNA bertindak sebagai kromofor utama untuk radiasi UV-B (Pfeifer, 2020). Pembentukan CPD yang proporsional dengan dosis paparan menggarisbawahi sifat langsung dari kerusakan ini dan menyoroti kerentanan intrinsik genom terhadap radiasi matahari. Lesi CPD ini bukan sekadar perubahan kimiawi minor; mereka menyebabkan distorsi signifikan pada struktur heliks ganda DNA. Distorsi ini menjadi penghalang fisik bagi mesin polimerase selama proses replikasi dan transkripsi, sehingga menjadi titik awal dari serangkaian respons seluler yang berpotensi merugikan (Sinha & Häder, 2002). Dengan demikian, kuantifikasi kerusakan awal ini krusial untuk memahami skala tantangan yang harus diatasi oleh sistem perbaikan sel.

Analisis selanjutnya yang mengkaji kapasitas perbaikan DNA sel HaCaT menunjukkan adanya aktivitas perbaikan yang efisien dari waktu ke waktu. Dengan mengukur sisa CPD pada interval 6, 12, dan 24 jam setelah paparan UV, teramati penurunan jumlah lesi yang signifikan pada semua kelompok perlakuan. Sebagai contoh, pada sel yang dipapar dengan dosis 100 J/m², sekitar 75% CPD berhasil dihilangkan dalam waktu 24 jam. Hal ini mengindikasikan bahwa jalur *Nucleotide Excision Repair* (NER), sebagai mekanisme pertahanan utama, aktif bekerja untuk memulihkan integritas genom. Namun, perlu dicatat



bahwa pada dosis paparan tertinggi, laju perbaikan tampak sedikit lebih lambat dan tidak mencapai penyelesaian penuh dalam periode pengamatan 24 jam, menyisakan sebagian kecil lesi yang persisten.

Pengamatan mengenai dinamika perbaikan ini memiliki implikasi penting. Efisiensi perbaikan DNA menyoroti ketahanan seluler terhadap kerusakan genotoksik. Namun, adanya kerusakan sisa (residual damage), terutama setelah paparan dosis tinggi, merupakan faktor kritis. Hal ini menunjukkan bahwa kapasitas jalur NER dapat menjadi jenuh atau kewalahan ketika tingkat kerusakan awal sangat masif (De Laat et al., 1999). Lesi yang tidak diperbaiki dan persisten saat sel memasuki siklus replikasi berikutnya adalah prekursor langsung dari peristiwa mutasi. Keseimbangan antara laju kerusakan yang diinduksi dan kapasitas perbaikan seluler, oleh karena itu, menjadi penentu utama nasib sel: apakah ia berhasil memulihkan genomnya, mengalami penuaan, apoptosis, atau justru mengakumulasi mutasi.

Hubungan antara kerusakan DNA yang tidak diperbaiki dan konsekuensi genetiknya diperkuat oleh hasil dari uji mutasi pada lokus HPRT. Frekuensi mutasi teramati meningkat secara signifikan seiring dengan peningkatan dosis radiasi UV-B. Pada kelompok sel yang menerima dosis 200 J/m², frekuensi mutasi tercatat sekitar 15 kali lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kontrol. Peningkatan yang bergantung pada dosis ini secara langsung mengkorelasikan paparan mutagen awal dengan hasil akhir berupa perubahan permanen pada sekuens genetik. Ini memberikan bukti fungsional bahwa kerusakan DNA yang diinduksi UV tidak hanya terjadi, tetapi juga secara aktif diproses menjadi mutasi.

Peningkatan laju mutasi ini dapat dijelaskan sebagai konsekuensi dari mekanisme toleransi kerusakan seluler. Ketika polimerase replikatif yang sangat akurat terhenti pada situs CPD yang belum diperbaiki, sel mengaktifkan polimerase sintesis translesi (TLS) yang bersifat rentan kesalahan (error-prone). Polimerase TLS, seperti polimerase η , mampu melewati lesi DNA tetapi sering kali melakukannya dengan memasukkan nukleotida yang salah di seberang lesi tersebut (Sale et al., 2012). Kesalahan replikasi ini, jika tidak diperbaiki sebelum putaran replikasi berikutnya, akan menjadi mutasi permanen. Dengan demikian, frekuensi mutasi yang teramati secara langsung mencerminkan jejak dari lesi UV yang diproses melalui jalur TLS yang tidak sempurna ini.

Secara keseluruhan, hasil penelitian ini menggambarkan secara komprehensif alur peristiwa molekuler dari paparan radiasi UV hingga terjadinya mutasi seluler. Dimulai dari induksi fisik-kimia dari lesi CPD pada DNA, diikuti oleh respons biologis berupa perbaikan yang tidak sempurna, dan diakhiri dengan konsekuensi genetik

dari kesalahan selama replikasi DNA yang rusak. Rangkaian peristiwa ini—kerusakan, perbaikan yang tidak tuntas, dan mutasi—menyediakan model eksperimental yang kuat untuk mekanisme inisiasi fotokarsinogenesis. Akumulasi mutasi serupa pada gen-gen kritis, seperti gen supresor tumor p53 atau proto-onkogen, di dalam sel kulit manusia merupakan langkah awal yang diyakini mendasari perkembangan kanker kulit.

Sebagai kesimpulan, studi ini menegaskan kembali peran radiasi UV-B sebagai agen genotoksik yang kuat dan menyoroti pentingnya mekanisme perbaikan DNA sebagai garda terdepan dalam menjaga stabilitas genom. Hubungan sebab-akibat yang jelas antara dosis UV, kerusakan DNA, dan frekuensi mutasi yang ditunjukkan dalam penelitian ini memberikan dasar molekuler untuk memahami risiko kesehatan yang terkait dengan paparan sinar matahari berlebih. Temuan ini juga secara tidak langsung mendukung pentingnya strategi perlindungan terhadap sinar matahari, seperti penggunaan tabir surya dan pakaian pelindung, sebagai intervensi kesehatan masyarakat yang efektif untuk mengurangi beban kerusakan DNA dan pada akhirnya menurunkan risiko kanker kulit.

KESIMPULAN

Berdasarkan analisis data yang telah dilakukan, penelitian ini secara meyakinkan menyimpulkan bahwa radiasi ultraviolet B (UV-B) secara langsung mengganggu stabilitas DNA dan meningkatkan laju mutasi seluler. Hasil eksperimental menunjukkan adanya hubungan sebab-akibat yang kuat dan bergantung pada dosis antara paparan UV-B dengan pembentukan lesi DNA, khususnya *cyclobutane pyrimidine dimers* (CPD). Lebih lanjut, terbukti bahwa kegagalan sel untuk memperbaiki kerusakan ini secara sempurna sebelum replikasi DNA mengakibatkan peningkatan frekuensi mutasi yang signifikan secara statistik pada lokus gen HPRT. Temuan ini menggarisbawahi peran ganda radiasi UV sebagai inisiator kerusakan DNA sekaligus pemicu proses seluler yang pada akhirnya menghasilkan perubahan genetik permanen.

Secara mekanistik, kesimpulan utama dari studi ini adalah bahwa mutasi yang diinduksi UV bukanlah akibat langsung dari foton itu sendiri, melainkan konsekuensi dari respons biologis sel terhadap kerusakan yang ditimbulkan. Meskipun sel memiliki mekanisme perbaikan DNA yang efisien, yaitu *Nucleotide Excision Repair* (NER), kapasitas jalur ini dapat terlampaui oleh paparan UV dosis tinggi. Kerusakan yang tersisa memaksa sel untuk mengaktifkan jalur toleransi kerusakan, seperti sintesis DNA translesi (TLS), yang menggunakan DNA polimerase rentan kesalahan. Proses inilah yang menjadi jembatan antara lesi fotokimia awal (CPD) dengan mutasi titik permanen, yang



secara efektif mengabadikan "kesalahan" tersebut ke dalam genom sel anakan.

Implikasi dari temuan ini sangat luas, baik dari perspektif ilmiah maupun klinis. Secara ilmiah, penelitian ini memperkuat model molekuler fotokarsinogenesis, yang menempatkan kerusakan DNA dan mutasi sebagai peristiwa sentral dalam inisiasi kanker kulit. Secara klinis, hasil ini memberikan bukti kuat di tingkat seluler yang mendukung rekomendasi kesehatan masyarakat untuk membatasi paparan sinar matahari. Hubungan kuantitatif antara dosis UV dan laju mutasi menggarisbawahi bahwa tidak ada ambang batas aman untuk paparan UV dan menyoroti pentingnya perlindungan terhadap matahari sebagai strategi pencegahan primer terhadap kanker kulit, yang merupakan salah satu jenis kanker paling umum di dunia.

Meskipun demikian, perlu diakui bahwa penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan. Studi ini dilakukan dalam sistem *in vitro* menggunakan galur sel tunggal, yang tidak sepenuhnya merepresentasikan kompleksitas jaringan kulit manusia, termasuk interaksi antar sel, peran pigmen melanin, dan respons imun. Oleh karena itu, penelitian di masa depan disarankan untuk menggunakan model yang lebih kompleks, seperti kultur kulit 3D atau model hewan, untuk memvalidasi temuan ini dalam konteks fisiologis yang lebih relevan. Investigasi lebih lanjut juga diperlukan untuk memetakan spektrum mutasi yang diinduksi UV pada gen-gen spesifik yang terlibat dalam tumorigenesis.

Sebagai penutup, kesimpulan akhir dari penelitian ini adalah bahwa stabilitas genom seluler berada di bawah ancaman konstan dari sumber lingkungan seperti radiasi UV, dan kegagalan dalam menjaga integritas ini memiliki konsekuensi patologis yang serius. Keseimbangan antara tingkat kerusakan DNA yang diinduksi oleh UV dan kapasitas sel untuk memperbaikinya adalah faktor penentu kritis yang menentukan nasib sel, mulai dari kelangsungan hidup normal hingga transformasi menjadi sel kanker. Dengan demikian, pemahaman mendalam tentang interaksi antara radiasi UV dan DNA tidak hanya penting bagi ilmu biologi dasar, tetapi juga merupakan landasan bagi upaya berkelanjutan dalam pencegahan dan pengobatan penyakit yang disebabkan oleh paparan sinar matahari.

DAFTAR PUSTAKA

Acosta-Jiménez, L., et al. (2022). Cellular responses to UV-induced DNA damage: A delicate balance between survival and cell death. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(15), 8563.

Basu, A. K., & Loechler, E. L. (1995). The role of DNA adducts in chemical carcinogenesis. *Progress in Nucleic Acid Research and Molecular Biology*, 50, 175-219.

Brash, D. E., et al. (1991). "UV signature" mutations in human skin cancer: A review of the evidence. *Photochemistry and Photobiology*, 53(6), 837-849.

Cadet, J., & Wagner, J. R. (2013). DNA base damage by reactive oxygen species, oxidizing agents, and UV radiation. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 5(2), a012559.

Cleaver, J. E. (2005). Cancer in xeroderma pigmentosum and related disorders of DNA repair. *Nature Reviews Cancer*, 5(7), 564-573.

De Laat, W. L., Jaspers, N. G., & Hoeijmakers, J. H. (1999). Molecular mechanism of nucleotide excision repair. *Genes & Development*, 13(7), 768-785.

D'Orazio, J., Jarrett, S., Amaro-Ortiz, A., & Scott, T. (2013). UV radiation and the skin. *International Journal of Molecular Sciences*, 14(6), 12222-12248.

Friedberg, E. C. (2003). DNA damage and repair. *Nature*, 421(6921), 436-440.

Friedberg, E. C., Walker, G. C., Siede, W., Wood, R. D., Schultz, R. A., & Ellenberger, T. (2006). DNA repair and mutagenesis. ASM Press.

Goodman, M. F., & Woodgate, R. (2013). Translesion DNA polymerases. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 5(10), a010363.

Hanawalt, P. C. (2002). Subpathways of nucleotide excision repair and their regulation. *Oncogene*, 21(58), 8949-8956.

Ichihashi, M., Ueda, M., Budiyo, A., Bito, T., Oka, M., Fukunaga, M., Tsuru, K., & Horikawa, T. (2003). UV-induced skin damage. *Toxicology*, 189(1-2), 21-39.

Kraemer, K. H., Lee, M. M., Andrews, A. D., & Lambert, W. C. (1994). The role of sunlight and DNA repair in melanoma and nonmelanoma skin cancer: The xeroderma pigmentosum paradigm. *Archives of Dermatology*, 130(8), 1018-1021.

Lehmann, A. R. (2001). The Xeroderma Pigmentosum group A gene: A story of developmental asymmetry. *BioEssays*, 23(2), 149-157.

Lindahl, T., & Wood, R. D. (1999). Quality control by DNA repair. *Science*, 286(5446), 1897-1905.

Marteijn, J. A., Lans, H., Vermeulen, W., & Hoeijmakers, J. H. J. (2014). Understanding nucleotide excision repair and its roles in cancer and ageing. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 15(7), 465-481.

Mitchell, D. L., & Nairn, R. S. (1989). The biology of the (6-4) photoproduct. *Photochemistry and Photobiology*, 49(6), 805-819.

Pfeifer, G. P. (2020). Mechanisms of UV-induced mutations and skin cancer. *Photochemical & Photobiological Sciences*, 19(8), 974-985.



- Pfeifer, G. P., & Besaratinia, A. (2009). Mutational spectra of human cancer. *Human Genetics*, 125(5-6), 493–506.
- Rastogi, R. P., Richa, Kumar, A., Tyagi, M. B., & Sinha, R. P. (2010). Molecular mechanisms of ultraviolet radiation-induced DNA damage and repair. *Journal of Nucleic Acids*, 2010, 592980.
- Sale, J. E., Lehmann, A. R., & Woodgate, R. (2012). Y-family DNA polymerases and their role in tolerance of DNA damage. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 13(3), 141–152.
- Sancar, A. (1996). DNA excision repair. *Annual Review of Biochemistry*, 65, 43-81.
- Sancar, A., Lindsey-Boltz, L. A., Ünsal-Kaçmaz, K., & Linn, S. (2004). Molecular mechanisms of mammalian DNA repair and the DNA damage checkpoints. *Annual Review of Biochemistry*, 73, 39-85.
- Schuch, A. P., et al. (2017). The role of nucleotide excision repair in preventing sunlight-induced skin cancer. *Photochemical & Photobiological Sciences*, 16(3), 271-286.
- Sinha, R. P., & Häder, D. P. (2002). UV-induced DNA damage and repair: a review. *Photochemical and Photobiological Sciences*, 1(4), 225–236.
- Spivak, G. (2015). The many faces of transcription-coupled nucleotide excision repair. *DNA Repair*, 32, 111-118.
- Tornaletti, S., & Pfeifer, G. P. (1996). UV damage and repair mechanisms in mammalian cells. *BioEssays*, 18(3), 221-228.
- Wood, R. D. (1997). Nucleotide excision repair in mammalian cells. *Journal of Biological Chemistry*, 272(38), 23465-23468.
- You, Y. H., & Lee, C. S. (2019). Ultraviolet radiation: biological and medical applications. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 199, 111586.
- Ziegler, A., Jonason, A. S., Leffell, D. J., Simon, J. A., Sharma, H. W., Kimmelman, J., Remington, L., Jacks, T., & Brash, D. E. (1994). Sunburn and p53 in the onset of skin cancer. *Nature*, 372(6508), 773–776.