

Apoptosis sel asinar kelenjar submandibularis tikus wistar jantan akibat radiasi ionisasi sinar foton dan elektron

¹Sarianoferni, ²Eha Renwi Astuti

¹Departemen Radiologi Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hang Tuah

²Departemen Radiologi Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga Surabaya

ABSTRACT

*Photon and electron beams contain high transfer energy in biology matter. This radiation can cause death of cell, which is directly on important element that is DNA found on cell core, so that is not depended from free radical in destroying DNA. The aim of this study was to investigate the effect of fractionated dose (10 Gy) of photon and electron beams on apoptosis of acini cells of submandibular gland and saliva secretion in male rats (*rattus norvegicus* var.wistar). In this study, an experimental laboratory technique was done. Twenty one male wistar rats (250-300 g) were irradiated with fractionated dose (10 Gy in 5 fraction of Gy/day) of photon and electron beams radiation. Control animals were not exposed to radiation. Saliva secretion was collected before and after irradiation. After irradiation, submandibular gland were carefully extirpated. Examination of apoptosis was by TUNEL assay. Test of one way ANOVA showed that fractionated dose can cause significant differences of apoptosis between control and treatment groups. Corellation tests showed a relationship between increased apoptosis on submandibular gland toward of saliva secretion. This research proves that there is increasing apoptosis of acinar cells and decrease of saliva secretion caused by irradiated with fractionation dose of 10 Gy photon and electron at observation of 24 hours after irradiation ends.*

Key words: irradiation effect, apoptosis, submandibular gland, photon, electron beams

ABSTRAK

Radiasi foton dan elektron mempunyai energi transfer yang tinggi dalam materi biologi. Radiasi ini dapat menyebabkan kematian sel secara langsung mengenai unsur yang penting yaitu DNA yang terdapat pada inti sel, sehingga tidak tergantung dari radikal bebas dalam merusak DNA. Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan adanya peningkatan apoptosis diikuti dengan menurunnya sekresi saliva tikus setelah iradiasi foton dan elektron dengan dosis fraksinasi 10 Gy pada waktu pengamatan 24 jam setelah iradiasi berakhir. Penelitian dilakukan secara eksperimental laboratoris dengan menggunakan tikus *rattus norvegicus* galur wistar jantan sebagai hewan coba. Dua puluh satu ekor tikus (250-300 g) diiradiasi sinar foton dan elektron dengan dosis fraksinasi (10 Gy terbagi dalam 5 fraksi). Kelompok kontrol tidak diiradiasi. Sekresi saliva diambil sebelum dan sesudah radiasi. Pemeriksaan sel yang mengalami apoptosis diamati dengan metode TUNEL assay. Hasil uji *one way ANOVA* menunjukkan dosis fraksinasi dapat menyebabkan perbedaan yang signifikan antara kontrol apoptosis dan kelompok perlakuan. Dari uji korelasi didapatkan adanya hubungan antara jumlah sel yang mengalami apoptosis dengan sekresi saliva sesudah iradiasi. Berdasarkan hasil penelitian tersebut maka dapat dibuktikan bahwa terjadi peningkatan apoptosis sel asinar kelenjar submandibularis dan penurunan sekresi saliva setelah iradiasi foton dan elektron dosis fraksinasi 10 Gy pada pengamatan 24 jam setelah iradiasi berakhir.

Kata kunci: irradiation effect, apoptosis, submandibular gland, photon and electron beams

PENDAHULUAN

Penggunaan radiasi ionisasi dalam dunia kedokteran saat ini telah berkembang dengan pesat. Sifat radiasi yang dapat menembus benda padat digunakan untuk tujuan diagnostik, sedangkan interaksi radiasi dengan bahan biologi dapat digunakan sebagai terapi radiasi. Meskipun memberikan manfaat yang besar, radiasi juga memberikan dampak yang merugikan bagi tubuh manusia, karena tubuh tidak sepenuhnya dapat dilindungi dari radiasi. Radiasi ionisasi yang digunakan pada terapi radiasi mempunyai efek biologis pada sel atau jaringan hidup, sehingga terapi radiasi ionisasi dapat memberikan efek samping yang tidak diharapkan pada sel atau jaringan disekitar daerah sasaran radiasi.^{1,2}

Penurunan sekresi saliva sampai kini masih merupakan efek samping terapi radiasi untuk kasus keganasan kepala dan leher. Penurunan sekresi saliva ini dikeluhkan penderita sebagai kekeringan pada rongga mulut (serostomia). Beberapa penelitian yang dilakukan oleh Vissink et al,³ Coppes,⁴ dan Zeilstra⁵ menemukan bahwa aliran saliva pada tikus yang diberi terapi radiasi pada daerah kepala dan leher terjadi penurunan sekitar lebih dari 50% dalam tiga hari pasca radiasi dengan dosis tunggal 15Gy, padahal saliva merupakan pertahanan rongga mulut yang penting.³ Perubahan kualitas maupun kuantitas saliva menimbulkan masalah antara lain penurunan fungsi rongga mulut, yaitu fungsi bicara, pengunyahan,

penelanan dan penggunaan gigitiruan yang diakibatkan oleh berkurangnya pembasahan, pelumasan dan peluncuran permukaan mukosa. Fungsi yang lain, yaitu menjaga keasaman rongga mulut, perlindungan elemen gigi oleh protein saliva, sebagai enzim tahap awal pencernaan makanan, dan pengendali bakteri dalam rongga mulut. Dengan demikian serostomia seringkali menimbulkan berbagai komplikasi pada rongga mulut, antara lain peradangan jaringan lunak rongga mulut (mukositis), jamur pada mukosa mulut (kandidiasis), peradangan jaringan periodonsium (periodontitis), dan peningkatan karies gigi sehingga membuat kerusakan jangka panjang pada kualitas hidup pasien serostomia akibat radiasi.⁶⁻⁸

Sejumlah pendapat mengenai mekanisme serostomia akibat terapi radiasi antara lain, terjadi apoptosis dan nekrosis sel asinar kelenjar saliva,⁷ sedangkan Coppes menyatakan bahwa terjadi penurunan sel yang meliputi perubahan *signal transduction* dan penurunan kapasitas sel asinar dalam mengikat air. Bralic berpendapat bahwa serostomia akan terjadi akibat ketidakseimbangan antara apoptosis dan proliferasi sel asinar kelenjar saliva, dan pendapat lain juga menyatakan bahwa *turnover rates* yang lambat dari sel kelenjar saliva diharapkan menjadi relatif radioresisten,³ akan tetapi perubahan kuantitas dan komposisi saliva yang terjadi pada fase awal setelah radioterapi menunjukkan bahwa sel kelenjar saliva merupakan sel yang sangat responsif dengan manifestasi berupa apoptosis yang selanjutnya bertanggung jawab atas terjadinya penurunan sekresi saliva. Apoptosis diduga sebagai salah satu penyebab utama kerusakan akut yang disebabkan oleh radiasi.⁸⁻¹⁰

Sejumlah penelitian terjadinya apoptosis akibat radiasi ionisasi sinar gamma telah dilakukan. Namun belum pernah dilaporkan terjadinya apoptosis yang disebabkan oleh radiasi ionisasi photon dan elektron. Radiasi foton dan elektron merupakan sinar yang mempunyai energi transfer yang tinggi dalam satuan jarak lintas sinar dalam materi biologi, akan tetapi dengan energi yang sama daya tembus foton lebih dalam dibandingkan dengan elektron. Daya tembus yang dalam memungkinkan menimbulkan kerusakan yang lebih parah dibandingkan dengan elektron. Penelitian ini akan mengkaji hubungan apoptosis sel-sel asinar kelenjar submandibularis akibat iradiasi sinar foton dan elektron dosis fraksinasi 10 Gy dengan penurunan sekresi saliva. Apakah ada perbedaan jumlah apoptosis sel-sel asinar kelenjar submandibularis dan jumlah sekresi saliva tikus bila diiradiasi sinar photon dan elektron dengan dosis fraksinasi yang sama pada pengamatan 24 jam pasca iradiasi.

Studi eksperimental laboratoris ini dilakukan sebagai upaya untuk mengungkap permasalahan di atas dengan pendekatan patobiologi. Penelitian tidak mungkin dilakukan terhadap manusia karena penelitian merusak unit eksperimen, maka digunakan binatang coba tikus jantan yang dipajan radiasi foton dengan dosis fraksinasi dan dosis total yang sama kemudian dilakukan pengamatan terhadap jumlah apoptosis sel-sel asinar kelenjar submandibularis dan jumlah sekresi saliva tikus pada waktu pengamatan 24 jam setelah iradiasi berakhir.

BAHAN DAN METODE

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratoris karena ada kelompok yang mendapatkan perlakuan dengan 2 rancangan penelitian yaitu *the posttest-only control group design* dan *the pretest-posttest control group design*. Hewan coba yang digunakan pada penelitian ini adalah tikus (*Rattus norvegicus*) galur Wistar jantan yang berusia antara 3-4 bulan dengan berat badan berkisar 250-300 gram. Subyek penelitian dibagi dalam 3 kelompok secara random, satu kelompok sebagai kontrol dan sisanya masing-masing diberikan iradiasi sinar foton dan elektron dengan dosis 2 Gy perhari selama 5 hari (dosis total 10 Gy) pada permukaan ventral tikus.

Sekresi saliva dari masing-masing tikus dari semua kelompok diukur sebelum iradiasi sinar foton dan elektron, kemudian diukur lagi sebelum dilakukan pembedahan untuk pengambilan kelenjar submandibularis. Tikus dianestesi dengan nambutol (50 mg/kg) secara intraperitoneal. Produksi saliva distimulasi menggunakan *pilocarpine* (80 mg/kg) secara peritoneal. Sekresi saliva diukur 7 menit sesudah stimulasi dengan cara menimbang *tube* yang berisi kapas yang mengandung saliva kemudian mengurangi berat *tube* berisi saliva dengan *tube* berisi kapas tanpa saliva.

Tikus dikorbankan bersamaan 24 jam setelah iradiasi berakhir, kemudian dilakukan pemeriksaan apoptosis dilakukan dengan metode *TUNEL assay*. Prinsip kerja metode ini adalah memberi label pada ujung 3'OH fragmen DNA yang sangat banyak ditemukan pada sel yang mengalami apoptosis maupun pada *apoptotic bodies*. *Slide* yang telah diwarnai diamati dengan mikroskop cahaya binokuler merk Canon Alphaphot Ys yang dilengkapi kamera dengan pembesaran 1000 kali. Penghitungan sel yang positif terwarnai dilakukan dengan bantuan hasil foto, setiap *slide* dihitung lima area hitung yang berbeda,

dan pengamatan dilakukan oleh orang yang berbeda. Hasil perhitungan sel apoptosis disajikan diambil rata-rata dan dianalisis.

HASIL PENELITIAN

Rerata jumlah sel asinar kelenjar submandibularis yang mengalami apoptosis disajikan pada tabel 1 dan rerata sekresi saliva sebelum dan sesudah mendapat iradiasi sinar foton dan elektron dosis fraksinasi 10 Gy disajikan pada tabel 2.

Tabel 1. Rerata jumlah sel asinar kelenjar submandibularis tikus *Rattus norvegicus* galur wistar jantan yang mengalami apoptosis.

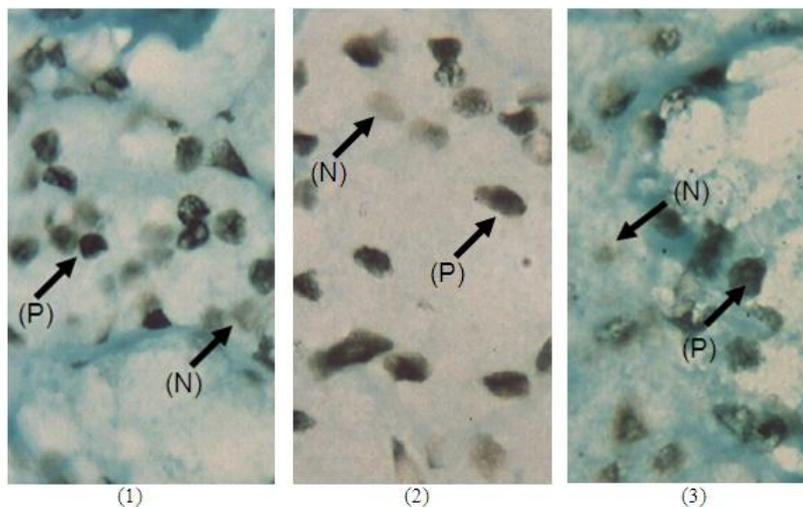
Kelompok	N	Mean	SD
Kontrol	7	5,257	1,7386
Foton	7	11,114	2,2327
Elektron	7	13,600	3,6969

Keterangan: Rerata jumlah sel asinar kelenjar submandibularis tikus *rattus norvegicus* galur wistar jantan yang mengalami apoptosis tertinggi tampak pada kelompok yang diiradiasi elektron ($13,600 \pm 3,6969$), dan yang terendah tampak pada kelompok kontrol ($5,257 \pm 1,7386$).

Tabel 2. Rerata sekresi saliva sebelum dan sesudah mendapat iradiasi foton dan elektron dosis fraksinasi 10 Gy.

Kelompok	Sebelum iradiasi			Sesudah iradiasi		
	N	Mean	SD	N	Mean	SD
Kontrol	7	41,000	.3464	7	41,0000	.25166
Foton	7	41,157	.3599	7	10,1143	.59000
Elektron	7	41,129	.4957	7	9,6286	.28702

Keterangan: Rerata sekresi saliva tikus sesudah iradiasi terendah tampak pada kelompok yang diiradiasi elektron ($9,6286 \pm .28702$), dan yang tertinggi tampak pada kelompok kontrol ($41,0000 \pm .25166$).



Gambar 1. Hasil pengamatan apoptosis dengan *TUNEL assay*. Apoptosis positif (P) berwarna coklat kehijauan sedangkan negatif (N) terlihat hijau dengan pembesaran 1000X). (A) adalah kelompok yang diiradiasi sinar foton, (B) diiradiasi sinar elektron, (C) kelompok yang tidak diiradiasi (kelompok kontrol).

Analisis awal dilakukan untuk menganalisis jumlah sel yang mengalami apoptosis diantara kelompok sampel setelah sebelumnya dilakukan uji normalitas dan homogenitasnya. Analisis dilakukan dengan uji statistik dengan metode analisis varian satu arah yang mendapatkan ada perbedaan apoptosis antara masing-masing kelompok dengan $F = 17,777$ dan taraf signifikan 0,000, selanjutnya untuk mengetahui perbedaan antar kelompok sampel dilakukan uji Scheffe dengan taraf signifikan 0,05.

Sekresi saliva dianalisis dengan menggunakan *One way Anova* sebelum dan sesudah iradiasi. Sebelum iradiasi tidak didapatkan perbedaan yang nyata antara masing-masing kelompok dengan $F = 0,297$ dengan signifikan $0,747$. Sesudah iradiasi terdapat perbedaan yang nyata hasil sekresi saliva antara masing-masing kelompok dengan $F = 13738,403$ dengan taraf signifikansi $0,000$.

Perbedaan sekresi saliva sebelum dan sesudah mendapat iradiasi sinar foton dan elektron pada sampel dilakukan analisis dengan uji-t (*paired samples statistic*). Hasil uji-t dari sekresi saliva kelenjar submandibularis sebelum dan sesudah mendapat iradiasi sinar foton dan elektron pada kelompok kontrol didapatkan nilai $t = 0,000$ dengan signifikan $1,000$. Kelompok yang diiradiasi sinar foton terdapat perbedaan sebelum dan sesudah iradiasi dengan nilai $t = 118,606$ dan signifikansi $0,000$ dan kelompok yang diiradiasi sinar elektron juga ditemukan ada perbedaan dengan nilai $t = 136,399$ dengan signifikansi $0,000$.

Antara variabel apoptosis dan sekresi saliva sesudah iradiasi sebagai variabel tergantung terhadap berbagai kelompok perlakuan dilakukan uji korelasi untuk menganalisis adanya korelasi antara sekresi saliva dengan apoptosis pada masing-masing kelompok perlakuan. Hasil analisis dengan uji korelasi didapatkan nilai signifikansi $0,000$, artinya ada hubungan antara jumlah sel yang mengalami apoptosis dengan sekresi saliva sesudah iradiasi. Adapun kuat hubungan antara ke dua variabel dapat dilihat dari koefisien korelasi. Untuk kasus ini, hubungan antara jumlah sel yang mengalami apoptosis dengan sekresi saliva setelah iradiasi cukup kuat dengan koefisien korelasi $-0,78$. Nilai negatif untuk koefisien korelasi berarti ada hubungan terbalik antara jumlah sel yang mengalami apoptosis dengan sekresi saliva sesudah iradiasi, artinya adanya kenaikan jumlah sel yang mengalami apoptosis akan menyebabkan menurunnya sekresi saliva.

PEMBAHASAN

Radiasi merupakan agen kuat yang dapat menimbulkan kerusakan sampai dengan kematian pada sel. Penelitian ini telah berhasil mengungkap perbedaan dalam jumlah apoptosis sel asinar kelenjar submandibularis dan jumlah sekresi saliva tikus bila diiradiasi sinar foton dan elektron dengan dosis fraksinasi 10 Gy pada pengamatan 24 jam pasca iradiasi. Analisis statistik yang digunakan adalah analisis varian untuk menganalisis jumlah sel yang mengalami apoptosis diantara kelompok sampel dan Scheffe 5% , dan hasil uji dinyatakan bermakna bila diperoleh harga $p \leq 0,05$. Uji-t dilakukan untuk menganalisis perbedaan sekresi saliva sebelum dan sesudah mendapat iradiasi sinar foton dan elektron. Uji korelasi untuk mengetahui adanya hubungan antara jumlah sel yang mengalami apoptosis sel asinar kelenjar submandibularis dengan sekresi saliva sesudah iradiasi, dalam penelitian ini didapatkan bermakna.

Apoptosis ditandai dengan adanya fragmentasi DNA yang menghasilkan gugus $3'$ -OH sebagai ujungnya dalam jumlah yang cukup besar untuk diwarnai dengan *Apoptag detection kit*. Teknik pewarnaan ini menggunakan cara *TUNEL assay (Terminal Deoxyuridine Nucleotide End Labelling)* yang prinsipnya adalah menyambung trifosfat nukleotida dengan ujung $3'$ -OH dari fragmen DNA yang dikatalis dengan enzim Tdt (*Terminal Deoxynukleotidyl Transferase*). Sebelumnya nukleotida yang menyambung gugus $3'$ -OH ini dilabel secara acak oleh digoxigenin. Pelabelan secara acak ini dimaksudkan untuk memicu ikatan yang optimal antara digoxigenin dengan anti digoxigenin. Prinsip teknik TUNEL assay ini telah dicantumkan dalam prosedur pengumpulan data penelitian.

Radiasi adalah salah satu agen pencetus yang poten.^{1,10,11} Pada penelitian ini didapatkan perbedaan yang nyata antara jumlah apoptosis sel-sel kelenjar submandibularis yang terjadi pada kelompok kontrol, dan kelompok yang diiradiasi sinar foton dan elektron. Hal ini terjadi sesuai dengan teori bahwa radiasi menyebabkan apoptosis. Radiasi sinar foton dan elektron menyebabkan apoptosis yang diawali dengan cederanya DNA sehingga mengaktivasi gen p53. Ekspresi p53 akan mengaktivasi p21 yang merupakan inhibitor *cyclin dependent kinase* yang kemudian menghambat mitosis dengan jalan memblok siklus sel pada fase G1. p53 juga akan membantu proses dengan cara mengaktivasi GADD45 untuk perbaikan DNA. Bila reparasi berhasil maka sel akan kembali normal, tetapi bila gagal maka p53 akan mengaktivasi gen BAX yang merupakan gen proapoptosis dan menekan Bcl2. Kondisi ini menyebabkan pt-pore membran mitokondria terbuka yang mengakibatkan sitokrom keluar ke sitosol kemudian berikatan dengan *apoptosis-inducing factor (Apaf-1)*, ikatan ini menyebabkan kaskade kaspase aktif dan terjadi peningkatan apoptosis. Peningkatan apoptosis tersebut menyebabkan terjadinya penurunan sekresi saliva.

Proses apoptosis tidak disertai dengan peradangan dan berjalan sangat cepat. Kerusakan yang terjadi biasanya tunggal atau beberapa sel tanpa peradangan pada jaringan sekitarnya. Beberapa hal di atas

menyebabkan sel atau jaringan yang mengalami apoptosis sangat sulit ditemukan meskipun proses apoptosis terjadi sangat hebat. Hasil penelitian yang dilakukan O'Connell menunjukkan penurunan pada berat basah kelenjar, sel asinar menempati ruang yang lebih sedikit dan *intercalated duct* serta *striated duct* menempati ruang yang relatif lebih besar. Beberapa fakta tersebut mendukung dugaan apoptosis pada sel asinar kelenjar saliva yang menyebabkan serostomia pada terapi radiasi, meskipun masih diperlukan penelitian yang dapat membuktikan hal tersebut secara klinis.

Dosis yang dipakai dalam penelitian ini adalah dosis fraksinasi 10 Gy dengan pemberian 2 Gy perfraksi. Fraksinasi adalah pemberian dosis radiasi secara terbagi. Metode pemberian ini adalah metode yang telah diterima sebagai metode yang biasa digunakan untuk sebagian besar keganasan dan merupakan dosis ideal yang dapat memberikan efek kurasi yang baik. Perbedaan radiosensitivitas sel disertai dengan fase siklus sel yang dikombinasikan dengan penundaan pembelahan yang diinduksi oleh radiasi berperan sebagai suatu faktor utama fraksinasi dalam radiasi. Fraksinasi juga memungkinkan sel melakukan proses *repair* atau proses perbaikan kerusakan DNA dalam beberapa jam setelah terpapar radiasi. Kebanyakan tumor ganas terdapat gangguan melakukan proses ini, sehingga iradiasi akan mengakibatkan kematian atau kerusakan sel lebih banyak bila dibandingkan sel normal, namun tidak demikian dengan radiasi dosis tunggal. Dosis tunggal di dalam bidang kesehatan umumnya hanya digunakan untuk keperluan penelitian, sedangkan fraksinasi digunakan untuk terapi radiasi dan penelitian.

Radioterapi mempunyai peranan utama dalam perawatan kanker kepala dan leher. Dosis radiasi yang dibutuhkan untuk perawatan kanker tergantung pada lokasi dan tipe keganasan juga kombinasi perawatan dari radiasi yang diberikan. Pasien dengan keganasan kepala dan leher umumnya menggunakan dosis antara 50 dan 70 Gy. Dosis ini diberikan antara 5-7 minggu (periode), 1 kali dalam sehari, 5 hari dalam seminggu dan 2 Gy perfraksi.³

Sumber radiasi yang digunakan pada penelitian ini adalah sinar foton dengan energi 6 MV dan elektron dengan energi 6 MeV yang dihasilkan oleh *linier accelerator* (pemercepat elektron linier) atau LINAC. Foton dan elektron merupakan radiasi *High LET* (partikel) yang dapat menyebabkan kematian sel secara langsung mengenai DNA sehingga tidak tergantung dari radikal bebas dalam merusak inti sel. Pada penelitian ini tidak ditemukan perbedaan jumlah apoptosis yang bermakna antara sinar foton dan elektron. Hal ini bertentangan dengan teori yang menyatakan bahwa harga dosis serap yang sama dapat menyebabkan akibat biologik yang berbeda apabila jenis radiasinya berbeda.¹³ Hal ini bisa disebabkan oleh beberapa kemungkinan. Kemungkinan yang pertama, yaitu disebabkan karena energi yang digunakan sama yaitu 6 MV (foton) dan 6 MeV (elektron), sedangkan energi juga menentukan daya tembus dan kelenjar submandibularis tikus hanya terletak $\pm 0,5$ cm saja dari permukaan kulit. Kemungkinan yang kedua, yaitu sifat elektron mempunyai efek yang maksimal dalam menjangkau kulit dan jaringan subkutan sedangkan foton mampu menjangkau target yang lebih dalam, sehingga dikatakan penggunaan foton mempunyai *skin sparing effect* yang baik. Kemungkinan yang ketiga bisa disebabkan karena sampel kurang besar sehingga dari analisis statistik tidak ditemukan perbedaan yang bermakna jumlah apoptosis sel asinar kelenjar submandibularis pada kelompok tikus yang diiradiasi sinar foton maupun elektron.

Pemeriksaan sekresi saliva pada penelitian ini dilakukan sebelum dan sesudah iradiasi sinar foton dan elektron dengan dosis fraksinasi 10 Gy melalui stimulasi *pilocarpine*, yang menunjukkan bahwa rerata sekresi saliva tikus pada masing-masing kelompok yang mendapat iradiasi sinar foton maupun sinar elektron lebih rendah dibandingkan dengan rerata sekresi saliva tikus sebelum iradiasi dan kontrol. Hasil analisis data untuk mengetahui perbedaan sekresi saliva tikus sebelum iradiasi foton dan elektron pada 21 sampel penelitian digunakan uji-t dengan hasil $t = 118,606$, $\text{sig} = 0,000$ untuk foton, dan $t = 136,399$, $\text{sig} = 0,000$ untuk elektron. Hasil analisis menunjukkan bahwa kelompok sebelum dan sesudah iradiasi mempunyai nilai signifikansi kurang dari 0,05, sehingga dapat diartikan bahwa terdapat perbedaan bermakna pada sekresi saliva tikus sebelum dan sesudah iradiasi. Hasil penelitian ini sudah sesuai dengan penelitian Boraks et al,¹⁰ Bralic et al,⁸ Coppes et al,⁴ dan Zeilstra et al⁵ yang menunjukkan bahwa iradiasi dosis tunggal maupun fraksinasi menyebabkan penurunan sekresi saliva secara signifikan.

SIMPULAN

Iradiasi sinar foton dan elektron dengan dosis fraksinasi 10 Gy meningkatkan terjadinya apoptosis pada sel-sel asinar kelenjar submandibularis tikus diikuti dengan penurunan sekresi saliva pada waktu

pengamatan 24 jam setelah iradiasi berakhir, namun tidak terdapat perbedaan jumlah apoptosis sel asinar kelenjar submandibularis yang disebabkan iradiasi foton maupun elektron.

SARAN

Perlu dilakukan penelitian yang lebih mendalam untuk mengungkap pengaruh biologik yang diakibatkan oleh berbagai jenis sinar radioterapi dengan sifat fisiknya masing-masing.

DAFTAR PUSTAKA

1. Suk Heo M, Moon CH. Apoptosis in the craniofacial tissues of irradiated growing rats. *Korean J Oral Maxillofac Radiol* 2001; 31:227-33.
2. Cotran RS, Kumar V, Collins T. Robbins pathologic basis of disease, 7th ed. Philadelphia: WB Saunder Company; 2005. Pp 28-33.
3. Vissink A. Oral sequelae of head and neck radiotherapy. *International and American Association for Dental Research. Crit Rev Oral Biol Med* 2003; 14(3): 199-212.
4. Coppes RP, Vissink A, Konings AW. Comparison of radiosensitivity of rat parotid and submandibularis glands after different radiation schedules. *Radiother Oncol* 2002; 63 (3): 321-8.
5. Zeilstra LJ, Vissink A, Konninga AW, Coppes RP. Radiation induced cell loss in rat submandibular gland and it's relation to gland function. *Int J Radiat Biol* 2000; 76 (30): 419- 29.
6. Guggenheimer J, Moore PA. Xerostomia. etiology, recognition and treatment. *J Am Dent Assoc* 2003; 134 (1): 61-9.
7. Berk LB. Pathophysiology and management of radiation-induced xerostomia. *J Support Oncol* 2005; 3: 191-200.
8. Bralic M, Urek M. Cell death and cell proliferation in mouse submandibular gland during early post-irradiation phase. *Acta Med* 2005; 59 (4): 153-9.
9. Urek M, Muhvic, Bralic M. Imbalance between apoptosis and proliferation causes late radiation damage of salivary gland in mouse. *Physiol Res* 2006; 55: 89-95.
10. Boraks G, Tampelini FS. Effect of ionizing radiation on parotid gland. *Braz Dent J* 2008; 19(1): 73-6.
11. Sudiana IK. Patobiologi molekuler kanker. Jakarta: Salemba Medika; 2008. Hlm. 45-60.
12. O'Connel AC. Natural history and prevention of radiation injury. *Adv Dent Res* 2000; 14: 57-61.
13. BAPETEN. Dosimetri: materi pendidikan dan latihan petugas proteksi radiasi bidang radiodiagnostik. Jakarta; 2005. hlm. 1-12.