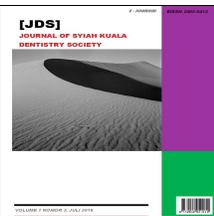




[JDS]
**JOURNAL OF SYIAH KUALA
DENTISTRY SOCIETY**

Journal Homepage : <http://jurnal.unsyiah.ac.id/JDS/>
E-ISSN : 2502-0112



**AKTIVITAS SUPEROKSIDA DISMUTASE, KATALASE DAN KADAR
MALONDIALDEHIDA KELENJAR SUBMANDIBULARIS TIKUS WISTAR SETELAH
IRADIASI SINAR GAMMA**

Kemala Hayati^{1*}, Eha Renwi Astuti², Tri Martini³

¹Staf Pengajar Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Syiah Kuala

²Staf Pengajar Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Airlangga Surabaya-Indonesia

³Staf Pengajar Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga Surabaya-Indonesia

Abstract

A common side effect of radiotherapy used in the treatment of head and neck cancers is the occurrence of structural and physiological alteration of the salivary gland due to exposure to ionizing irradiation, as demonstrated by conditions such as decreased salivary flow. Ionizing irradiation cause burst of reactive oxygen species (ROS) such as superoxide, hydroxyl and hydrogen peroxide which induce activation of self-defense system such as superoxide dismutase and catalase. If this defense system could not diminish the excessive amount of ROS it would lead to oxidative stress which can be determined by rise of malondialdehyde (MDA) levels. The aim of this research is to find out the influence of single and fractionated dose of gamma ray irradiation on superoxide dismutase and catalase activities and malondialdehyde levels in rat submandibular glands at 24 hours, 3 weeks and 6 weeks after exposure of gamma ray irradiation. For this research, experimental laboratory was done. Sixty male Wistar rats aged 3-4 months (250-300 g) grouped into three. Group A (20 rats) as control group were not irradiated. Group B (20 rats) were irradiated with single dose (10 Gy) and group C were irradiated with fractionated dose (10 Gy in 5 fraction of 2 Gy/day) of Co⁶⁰ Gamma ray, with their neck ventral surface exposed to the source. The rat submandibular glands were extirpated at 24 hours, 3 weeks and 6 weeks after irradiation and then analysed for superoxide dismutase and catalase activities using microreader and malondialdehyde levels using spectrophotometer. There were significant differences (p:0,000) of superoxide dismutase and catalase activities and malondialdehyde levels after gamma ray irradiation at evaluation time 24 hours, 3 weeks and 6 weeks. Superoxide dismutase activity in group B (10 Gy single dose irradiation) and group C (10 Gy fractionated dose irradiation) decreased in compare to group A (control). Catalase activity in group B decreased in compare to group A at 24 hours, in group C catalase activity increased in compare to group A. Malondialdehyde levels increased in group B and C compare to group A at 24 hours, 3 weeks and 6 weeks after irradiation.

Keyword: Superoxide dismutase activity, catalase activity, malondialdehyde levels, rat submandibular glands, gamma ray irradiation.

PENDAHULUAN

Radiasi ionisasi merupakan salah satu cara terapi tumor pada daerah kepala dan leher.¹

Terapi radiasi (radioterapi) ini selain memberi manfaat dalam membunuh sel kanker juga menimbulkan efek merugikan karena merusak sel normal yang ada di jaringan sehat sekitar target radiasi.²

Efek samping secara klinis berupa mukositis, penurunan aliran saliva, hilangnya

* Corresponding author

Email address : k_hayati@yahoo.com

pengecapan, karies radiasi, osteo-radionekrosis dan trismus³ seringkali menyebabkan pasien radioterapi mengalami rasa sakit sehingga dapat menurunkan kualitas hidupnya.^{4,5}

Radiasi dapat meningkatkan senyawa oksigen reaktif berupa ion superoksida, hidrogen peroksida, radikal hidroksil dan ion hidroksil karena energinya yang besar menyebabkan molekul air (80 % sistem biologi terdiri dari air) mengalami radiolisis dan menghasilkan radikal hidroksil.⁶ Pengaruh radiasi yang merugikan 70 % diperankan oleh radikal hidroksil yang sifatnya sangat reaktif dan cenderung membentuk radikal baru bila menjumpai molekul lain sehingga dapat menyebabkan reaksi rantai.^{6,7}

Sistem pertahanan tubuh yang meredam dampak merugikan dari radikal bebas dikenal sebagai antioksidan atau peredam radikal bebas, terdiri dari superoksida dismutase, katalase dan *glutathion peroksidase*. Superoksida dismutase merupakan enzim antioksidatif yang berperan sebagai pertahanan sel menghadapi stres oksidatif akibat senyawa oksigen reaktif dan mengkatalisis dismutasi ion superoksida menjadi hidrogen peroksida. Katalase merupakan enzim yang mengandung heme dan mengkatalisis hidrogen peroksida menjadi air dan oksigen.⁸⁻¹⁰ Aktivitas enzim ini dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor di antaranya adalah radiasi ionisasi.¹⁰ Beberapa penelitian menunjukkan terjadinya peningkatan aktivitas superoksida dismutase dan katalase pada 4 jam dan 3 hari setelah pajanan radiasi ionisasi dosis rendah.^{11,12}

Radikal bebas yang terbentuk dalam tubuh dapat diredam oleh sistem pertahanan tubuh bila dalam keadaan normal.¹⁰ Pajanan radiasi dapat memicu radikal bebas dalam jumlah berlebihan dan menyebabkan sistem pertahanan tubuh tidak mampu mengatasinya sehingga timbul keadaan stres oksidatif yang dapat ditandai dengan tingginya kadar malondialdehida. Malondialdehida merupakan senyawa dialdehida yang menjadi produk akhir peroksidasi lipid dalam tubuh yang dihasilkan oleh radikal bebas melalui reaksi ionisasi dalam tubuh.⁹ Penelitian Nishi *et al*¹² menunjukkan bahwa terjadi peningkatan

kadar malondialdehida pada kelenjar submandibularis tikus wistar pada 7 hari setelah radiasi sinar X dan dalam plasma level peroksidasi lipid meningkat pada 2 jam, 7 dan 14 hari setelah radiasi.

Dosis yang diperlukan untuk perawatan kanker tergantung pada lokasi dan tipe malignansi serta penggunaan radioterapi sebagai perawatan tunggal atau dikombinasi dengan perawatan lain. Umumnya pasien dengan karsinoma yang menjalani radioterapi daerah kepala dan leher menerima dosis antara 50-70 Gy secara fraksinasi sebanyak 1,8-2 Gy per hari selama 5 hari dalam seminggu.^{2,3,13} Dosis tunggal hanya dipergunakan pada kasus tertentu dan pada penelitian laboratorium.¹⁶ Radiasi dengan dosis 10 Gy merupakan dosis yang tidak mengakibatkan kematian sel se-hingga fungsi sel masih dapat diamati. Efek radiasi dapat diamati secara akut pada 24 jam setelah radiasi, efek subakut dapat diamati pada 3 minggu setelah radiasi dan efek kronis dapat diamati pada 6 minggu setelah radiasi dilakukan.¹³

Berdasarkan uraian di atas penulis bermaksud untuk meneliti bagaimana pengaruh iradiasi sinar gamma terhadap aktivitas superoksida dismutase, katalase dan kadar malondialdehida kelenjar submandibularis tikus wistar pada waktu pengamatan 24 jam, 3 minggu dan 6 minggu setelah iradiasi.

BAHAN DAN METODE

Penelitian yang dilakukan adalah eksperimental murni dan dilakukan di Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Malang dan Bagian Instalasi Radiologi Rumah Sakit Umum Dr. Saiful Anwar, Malang. Penelitian ini menggunakan subyek 60 ekor tikus wistar jantan, umur 3-4 bulan dengan berat badan berkisar 250-300 gram yang memenuhi kriteria sehat ditandai dengan mata yang jernih, bulu mengkilat, gerakan lincah dan feses tidak lembek / cair. Subyek diperoleh dari Unit Hewan Coba Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga dan sudah memenuhi syarat kelaikan etik dari

Komisi Kelaikan Etik Penelitian Kesehatan (KKEPK) Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga.

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah Teletherapy Co 60 (tipe FCC 8000 merek Xinhua, Shandong-China), *microreader* Biorad model 550, spektrofotometer UV Vis, kandang tikus dan perlengkapannya, alat bedah, alat fiksasi tikus, selotip, timbangan, neraca analitik, inkubator 37°C, mikropipet, *refrigerator*, *deep freezer*, *microplate*, sentrifuge, tabung reaksi, mortar dan stamper. Bahan yang digunakan adalah kelenjar sub-mandibularis tikus (*Rattus norvegicus*) wistar jantan, pakan tikus, air minum, Catalase Assay Kit (BioVision Research Product, USA), Buffer cocktail, deionized water, buffer fosfat SOD, TCA 40%, HCl 1 N, EDTA, Xantin 100 NM, Xanthine Oxidase, PBS, Aqua bidestilata steril, parafin film, eter, tissue dan kapas.

Subyek dibagi dalam 3 kelompok secara random yaitu kelompok kontrol (A) tidak diiradiasi sinar gamma, terbagi atas kelompok waktu pengamatan 24 jam (A1), 3 minggu (A2) dan 6 minggu (A3), kelompok iradiasi sinar gamma dosis tunggal 10 Gy (B), terbagi atas kelompok waktu pengamatan 24 jam (B1), 3 minggu (B2) dan 6 minggu (B3) serta kelompok iradiasi sinar gamma dosis fraksinasi 10 Gy (C) terbagi atas kelompok waktu pengamatan 24 jam (C1), 3 minggu (C2) dan 6 minggu (C3). Sumber iradiasi sinar gamma adalah Co⁶⁰ dari Teletherapy Co 60 (tipe FCC 8000 merek Xinhua, Shandong-China), Dilakukan iradiasi terhadap 20 ekor tikus pada kelompok B dengan dosis tunggal 10 Gy dan 20 ekor tikus kelompok C dengan dosis fraksinasi 10 Gy sesuai metode Delporte.¹⁴ Dosis tunggal diberikan 10 Gy sekaligus pada satu kali pajanan, sedangkan dosis fraksinasi 10 Gy diberikan secara terbagi 2 Gy per hari selama 5 hari berturut-turut. Kelompok A1, B1 dan C1 dikorbankan pada 24 jam setelah iradiasi berakhir dengan menggunakan eter. Kelenjar submandibularis diekstirpasi dan dibagi 3 untuk pemeriksaan aktivitas superoksida dismutase, katalase dan kadar malondialdehida. Kelompok A2, B2 dan C2 dikorbankan pada 3 minggu setelah iradiasi berakhir dan kelompok A3, B3 dan C3

dikorbankan pada 6 minggu setelah radiasi berakhir. Prosedur ekstirpasi kelenjar submandibularis yang dilakukan sama dengan kelompok A.

Pemeriksaan aktivitas superoksida dismutase dan kadar malondialdehida dilakukan dengan metode Rukmini, D'Sauza dan D'Sauza.¹⁵ Pemeriksaan aktivitas dilakukan menurut metode Aebi.¹⁶

HASIL

Rerata konsentrasi super-oksida dismutase yang me-nyatakan aktivitas enzim tersebut terdapat pada Tabel 1, rerata konsentrasi katalase setelah iradiasi sinar gamma terdapat pada Tabel 2, sedangkan rerata kadar malondialdehida setelah iradiasi sinar gamma terdapat pada Tabel 3. Tabel 4, 5 dan 6 menunjukkan hasil uji *Univariate Analysis of Variance*.

Tabel 1. Rerata konsentrasi superoksida dismutase kelompok kontrol, radiasi sinar gamma dosis tunggal 10 Gy dan radiasi sinar gamma dosis fraksinasi 10 Gy pada 24 jam, 3 minggu dan 6 minggu setelah radiasi berakhir.

Perlakuan Dosis Radiasi	Waktu Pengamatan		
	24 jam	3 minggu	6 minggu
Kontrol	6,63 ± 0,10	5,89 ± 0,59	5,94 ± 0,59
Tunggal	3,10 ± 1,29	4,56 ± 0,72	3,84 ± 0,81
Fraksinasi	5,08 ± 0,48	3,52 ± 0,66	3,66 ± 0,42

Tabel 2. Rerata konsentrasi katalase kelompok kontrol, radiasi sinar gamma dosis tunggal 10 Gy dan radiasi sinar gamma dosis fraksinasi 10 Gy pada waktu pengamatan 24 jam, 3 minggu dan 6 minggu setelah iradiasi berakhir.

Perlakuan Dosis Radiasi	Waktu Pengamatan		
	24 jam	3 minggu	6 minggu
Kontrol	2,326 ± 0,6571	2,126 ± 0,7743	2,776 ± 0,5653
	1,842 ± 0,3690	4,211 ± 1,3528	3,207 ± 1,1033
Tunggal	3,810 ± 0,9115	3,805 ± 0,2786	4,498 ± 0,5955
Fraksinasi			

Tabel 3. Rerata kadar malondialdehida kelompok kontrol, radiasi sinar gamma dosis tunggal 10 Gy dan radiasi sinar gamma dosis fraksinasi 10 Gy pada waktu pengamatan 24 jam, 3 minggu dan 6 minggu setelah iradiasi berakhir.

Perlakuan Dosis Radiasi	Waktu Pengamatan		
	24 jam	3 minggu	6 minggu
Kontrol	0,0403±0,0 124	0,0425 ± 0,0165	0,0276 ± 0,0113
	0,1828±0,0 166	0,1494 ± 0,0276	0,1529 ± 0,0161
Fraksinasi	0,1011±0,0 215	0,0853 ± 0,0135	0,0805 ± 0,0306

Tabel 4. Uji Tukey HSD-Bonferroni konsentrasi superoksida dismutase pada waktu pengamatan 24 jam, 3 minggu dan 6 minggu setelah iradiasi berakhir.

	Waktu pengamatan		Mean Difference	Signifi-kansi
Tukey HSD	24 jam	3 minggu	2,2585	,000
		6 minggu	2,0920	,000
	3 minggu	24 jam	-2,2585	,000
		6 minggu	-,1665	,832
	6 minggu	24 jam	-2,0920	,000
		3 minggu	,1665	,832
	24 jam	3 minggu	2,2585	,000
		6 minggu	2,0920	,000

Bonfer-roni	3 minggu	24 jam	-2,2585	,000
		6 minggu	-,1665	1,000
	6 minggu	24 jam	-2,0920	,000
		3 minggu	,1665	1,000

Tabel 5. Uji Tukey HSD-Bonferroni konsentrasi katalase pada kelompok waktu pengamatan 24 jam, 3 minggu dan 6 minggu setelah iradiasi berakhir.

	Waktu pengamatan		Mean Difference	Signifi-kansi
Tukey HSD	24 jam	3 minggu	-,73560	,139
		6 minggu	-1,63575	,000
	3 minggu	24 jam	,73560	,139
		6 minggu	-,90015	,055
	6 minggu	24 jam	1,63575	,000
		3 minggu	,90015	,055
	24 jam	3 minggu	-,73560	,176
		6 minggu	-1,63575	,000
Bonfer-roni	3 minggu	24 jam	,73560	,176
		6 minggu	-,90015	,065
	6 minggu	24 jam	1,63575	,000
		3 minggu	,90015	,065

Tabel 6. Uji Tukey HSD-Bonferroni kadar malondialdehida (MDA) pada kelompok waktu pengamatan 24 jam, 3 minggu dan 6 minggu setelah iradiasi berakhir.

	Waktu pengamatan		Mean Difference	Signifi-kansi
Tukey HSD	24 jam	3 minggu	-,124040	,000
		6 minggu	-,051780	,000
	3 minggu	24 jam	,124040	,000
		6 minggu	,072260	,000
	6 minggu	24 jam	,051780	,000
		3 minggu	-,072260	,000
	24 jam	3 minggu	-,124040	,000
		6 minggu	-,051780	,000
Bonfer-roni	3 minggu	24 jam	,124040	,000
		6 minggu	,072260	,000
	6 minggu	24 jam	,051780	,000
		3 minggu	-,072260	,000

Hasil penelitian menunjukkan bahwa terjadi penurunan aktivitas superoksida dismutase pada kelompok iradiasi sinar gamma dosis tunggal 10 Gy dan dosis fraksinasi 10 Gy dibandingkan kelompok kontrol. Aktivitas katalase mengalami peningkatan pada kelompok iradiasi sinar gamma dosis tunggal 10 Gy dan dosis fraksinasi 10 Gy dibandingkan kelompok kontrol. Kadar malon-dialdehida mengalami peningkatan setelah iradiasi sinar gamma pada kelompok dosis tunggal 10 Gy dan kelompok fraksinasi 10 Gy dibandingkan kelompok kontrol.

Hasil uji Tukey HSD-Bonferroni terhadap konsentrasi superoksida dismutase menunjukkan perbedaan bermakna antara kelompok waktu pengamatan 24 jam dengan 3 minggu dan 6 minggu ($p:0,000$) tetapi tidak menunjukkan perbedaan bermakna antara kelompok waktu pengamatan 3 minggu dan 6 minggu ($p:0,832$).

Hasil uji Tukey HSD-Bonferroni terhadap konsentrasi katalase menunjukkan perbedaan bermakna antara kelompok 24 jam dan 6 minggu ($p:0,000$) tetapi tidak menunjukkan perbedaan bermakna antara kelompok waktu pengamatan 24 jam dan 3 minggu ($p:0,139$) dan antara kelompok waktu pengamatan 3 minggu dan 6 minggu ($p:0,055$).

Hasil uji Tukey HSD-Bonferroni terhadap kadar malondialdehida menunjukkan perbedaan bermakna antara kelompok waktu pengamatan 24 jam dengan 3 minggu dan 6 minggu serta antara waktu pengamatan 3 minggu dan 6 minggu ($p:0,000$).

PEMBAHASAN

Radiasi sinar gamma merupakan agen yang dapat mencetus timbulnya radikal bebas secara berlebihan di dalam sistem biologis sel. Penelitian ini mengungkapkan pengaruh radiasi sinar gamma terhadap aktivitas antioksidan enzimatis superoksida dismutase dan katalase serta kadar malondialdehida sebagai indikator kerusakan membran lipid akibat radikal bebas yang terbentuk setelah iradiasi sinar gamma terhadap kelenjar submandibularis dengan dosis tunggal 10 Gy dan dosis fraksinasi 10 Gy pada waktu

pengamatan 24 jam, 3 minggu dan 6 minggu setelah iradiasi berakhir. Kerusakan membran lipid akibat stres oksidatif dapat dinilai dari rendahnya konsentrasi antioksidan enzimatis super-oksida dismutase dan katalase serta tingginya kadar malondialdehida (MDA) sebagai salah satu molekul yang terbentuk selama proses peroksidasi atau perusakan lipid.⁹

Dosis yang dipergunakan dalam penelitian ini adalah dosis tunggal 10 Gy dan dosis fraksinasi 10 Gy dengan pemberian 2 Gy per fraksi. Dosis fraksinasi adalah dosis yang diberikan secara terbagi (tidak sekaligus) atas dosis yang lebih kecil. Metode fraksinasi merupakan metode yang sudah diterima sebagai cara pemberian dosis yang biasa digunakan secara medis dalam merawat pasien dengan kasus-kasus tumor/keganasan dan terbukti memberikan efek pengobatan yang baik.¹ Pemberian dosis dengan cara fraksinasi memungkinkan sel melakukan proses perbaikan kerusakan DNA sedangkan sel tumor ganas mengalami gangguan dalam proses ini sehingga radiasi akan membunuh lebih banyak sel tumor dari pada sel normal. Dosis tunggal juga dipergunakan dalam pengobatan tapi hanya terbatas pada kasus tertentu. Dosis tunggal umumnya dipakai dalam penelitian, sedangkan dosis fraksinasi digunakan dalam penelitian dan pengobatan tumor.

Radiasi ionisasi untuk terapi atau radioterapi mempunyai peranan utama dalam perawatan kanker kepala dan leher. Dosis radiasi yang dipergunakan untuk perawatan kanker tergantung pada lokasi dan tipe keganasan serta dapat di-kombinasikan dengan perawatan lainnya seperti kemoterapi dan pembedahan. Pasien yang mendapat perawatan radiasi pada daerah kepala dan leher umumnya mendapat dosis antara 50-70 Gy yang diberikan selama 5-7 minggu, sebanyak 2 Gy per hari selama 5 hari berturut-turut dalam seminggu.¹

Sumber radiasi yang dipergunakan dalam penelitian ini adalah sinar gamma Co^{60} . Radiasi sinar gamma merupakan radiasi elektromagnetis yaitu pancaran gelombang yang merupakan gabungan medan listrik dan magnet yang dapat menyebabkan perubahan struktur dalam atom atau medium yang

dilaluinya dengan panjang gelombang yang sangat pendek (kurang dari 100\AA), yang dapat menghasilkan pasangan ion bila berinteraksi dengan suatu medium atau target biologi seperti DNA, protein dan lipid penyusun membran.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa rerata konsentrasi superoksida dismutase kelenjar submandibularis akibat radiasi sinar gamma dengan dosis tunggal 10 Gy dan dosis fraksinasi 10 Gy pada waktu pengamatan 24 jam, 3 minggu dan 6 minggu setelah radiasi berakhir lebih rendah daripada rerata konsentrasi superoksida dismutase kelenjar submandibularis tikus yang tidak mendapat radiasi (kelompok kontrol). Hasil analisis data konsentrasi superoksida dismutase kelenjar submandibularis pada kelompok tikus yang mendapat radiasi sinar gamma dosis tunggal dan fraksinasi 10 Gy serta kelompok kontrol dengan menggunakan uji Univariate Analysis of Variance menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna di mana $F=19,746$ dengan $p : 0,000$. Univariate Analysis of Varians dipergunakan dalam menganalisis data penelitian ini untuk mendapatkan informasi tentang ada tidaknya perbedaan antar kelompok sampel percobaan karena analisis ini mengandung kesalahan yang lebih kecil dan lebih efisien daripada pengujian perbedaan dengan menggunakan *t-test*.¹⁸

Setelah didapatkan ada perbedaan antar kelompok dari hasil analisis varians univariat maka dilanjutkan dengan Uji Tukey HSD Bonferroni untuk mendapatkan informasi tentang kelompok mana yang berbeda dengan kelompok lainnya (Irianto, 2004). Hasil uji Tukey HSD-Bonferroni menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna antara kelompok kontrol dengan kelompok radiasi dosis tunggal 10 Gy dan radiasi dosis fraksinasi 10 Gy ($p: 0,256$). Perbedaan bermakna terdapat antara kelompok waktu pengamatan 24 jam dengan 3 minggu dan 6 minggu ($p : 0,000$) serta antara waktu pengamatan 3 minggu dan 6 minggu setelah radiasi berakhir ($p : 0,832$).

Kelompok tikus yang mendapat radiasi sinar gamma dosis tunggal 10 Gy mengalami pe-nurunan konsentrasi superoksida dismutase pada waktu pe-

ngamatan 24 jam ($3,10\pm 1,29$) kemudian meningkat konsentrasinya pada waktu pengamatan 3 minggu ($4,56\pm 0,72$) dan sedikit menurun pada waktu pengamatan 6 minggu ($3,84\pm 0,81$) setelah radiasi berakhir. Penurunan konsentrasi superoksida dismutase ini mungkin disebabkan karena terjadinya apoptosis yang cukup besar akibat radiasi sinar gamma dosis tunggal 10 Gy sehingga dengan adanya kematian sel ini enzim superoksida dismutase yang dihasilkan ikut menurun. Terjadi apoptosis pada 24 jam setelah radiasi sinar gamma dosis tunggal 7,5 Gy dan 15 Gy pada sel-sel asinar dimana peningkatan apoptosis terjadi pada hari ketiga dan menurun pada hari ke 10.¹⁹ Sedangkan proliferasi sel terlihat pada waktu pengamatan 6 hari setelah radiasi berakhir. Penelitian Supriyadi²⁰ juga menunjukkan bahwa dosis radiasi ada hubungannya antara kejadian apoptosis dengan besarnya dosis radiasi yang dikenakan pada sel fibroblas pulpa tikus wistar di mana apoptosis terbesar terjadi pada dosis 2 Gy (34,5%) sedangkan pada dosis 4 Gy apoptosis berkurang (17,8%) kemungkinan pada dosis tersebut bukan apoptosis yang memegang peranan melainkan nekrosis. Apoptosis terjadi pada dosis radiasi yang rendah hingga sedang, sedangkan pada dosis radiasi yang lebih tinggi kematian sel dalam bentuk apoptosis akan menurun dan diperkirakan terjadi bentuk peningkatan kematian sel yang lain berupa nekrosis.²¹

Kelompok iradiasi sinar gamma dosis fraksinasi 10 Gy menunjukkan bahwa konsentrasi superoksida dismutase mengalami penurunan pada waktu pengamatan 24 jam ($5,08\pm 0,48$), 3 minggu ($3,52\pm 0,66$) dan sedikit meningkat pada waktu pengamatan 6 minggu ($3,66\pm 0,42$) setelah radiasi berakhir.

Radiasi sinar gamma dapat memicu timbulnya ledakan senyawa oksigen reaktif sebagai hasil ionisasi terhadap molekul air. Radikal bebas akibat peristiwa radiolisis pada air ini disebabkan oleh energi radiasi yang sangat besar. Radikal bebas hidroksil yang terbentuk tersebut segera bereaksi dengan molekul target dalam beberapa milidetik.²² Radikal bebas dapat merusak protein karena dapat bereaksi dengan asam amino penyusun protein, khususnya asam amino yang mengandung gugusan sulfidril, misalnya

sistein. Pembentukan ikatan disulfida menimbulkan ikatan intra maupun antar molekul protein sehingga kehilangan fungsi biologisnya, misalnya enzim kehilangan aktivitasnya.²³ Akan tetapi, paparan radiasi sinar gamma dengan dosis rendah hingga sedang dapat meningkatkan pertumbuhan dan daya *survive* sel, meningkatkan respon imun, me-ningkatkan resistensi terhadap efek mutagenik dan klastogenik pada tumbuhan, bakteri, serangga dan mamalia.²⁴ Radiasi meningkatkan pembentukan superoksida yang menstimulasi ekspresi dan aktivitas MnSOD (Manganese superoxide dismutase), ditunjukkan pada penelitian mengenai sitoresisten ginjal terhadap iskemia reperfusi setelah dipapar radiasi sinar gamma dengan dosis fraksinasi sebesar 2, 4 dan 8 Gy. Aktivitas MnSOD meningkat drastis pada waktu pengamatan 24 jam dan tetap pada level yang tinggi tersebut hingga hari ke-6.¹⁷ Pada penelitian ini aktivitas SOD mengalami penurunan pada waktu pengamatan 24 jam baik pada kelompok radiasi dosis tunggal 10 Gy maupun kelompok radiasi fraksinasi jika dibandingkan dengan kelompok kontrol. Perbedaan hasil yang diperoleh kemungkinan disebabkan karena perbedaan spesies yang digunakan dimana penelitian ini menggunakan tikus sedangkan penelitian Kim et al¹⁷ menggunakan mencit. Penelitian menggunakan mencit menunjukkan beberapa perubahan secara morfologi akibat radiasi sinar gamma yang tidak teramati pada penelitian dengan menggunakan tikus yaitu adanya infiltrasi sel-sel inflamatori yang mungkin dapat menjelaskan proses *recovery* pada sel yang terpajan radiasi sinar gamma.²⁵ Selain itu terdapat perbedaan besarnya dosis yang diberikan yaitu 2, 4 dan 8 Gy, sedangkan pada penelitian ini besarnya dosis yang diberikan adalah 10 Gy. Kemungkinan bahwa iradiasi sinar gamma dosis tunggal 10 Gy yang diberikan pada penelitian ini tidak memicu upregulasi mRNA Mn-SOD. Kerusakan DNA yang diinduksi oleh radiasi ionisasi terjadi karena stres oksidatif. Hal ini disebabkan akibat perubahan permeabilitas mitokondria dan akumulasi senyawa oksigen reaktif pada sel yang diradiasi. Penelitian membuktikan bahwa meskipun senyawa oksigen reaktif dalam kadar yang tinggi

merupakan toksik tetapi dalam kadar yang rendah dapat bertindak sebagai sinyal intraseluler yang menstimulasi mekanisme pertahanan alami tubuh.¹⁷ Dosis tunggal 10 Gy merupakan dosis intermediat yang mungkin bersifat memicu ledakan senyawa oksigen reaktif dalam level yang lebih besar daripada dosis 10 Gy secara fraksinasi sehingga efek yang timbul bersifat toksik. Menurunnya aktivitas SOD mungkin juga disebabkan karena SOD yang diperiksa pada penelitian ini tidak terfokus pada MnSOD tapi SOD secara keseluruhan sehingga hasilnya menunjukkan perbedaan. Selain itu jenis sel yang mendapat perlakuan pada penelitian tersebut adalah sel ginjal yang mungkin responnya terhadap radiasi sinar gamma berbeda dengan respon sel asinar kelenjar submandibularis pada penelitian ini. Kemungkinan sel ginjal lebih resisten terhadap radiasi sinar gamma bila dibandingkan sel kelenjar submandibularis yang menunjukkan respon sensitif terhadap radiasi sinar gamma dinilai dari akibat yang ditimbulkan seperti kerusakan sel yang terlihat dengan pemeriksaan secara histologi dan morfologi.²⁹ Dilihat dari *turnover rate* sel asinar kelenjar submandibular yang lambat (>60 hari), diharapkan sifatnya lebih resisten terhadap radiasi sinar gamma namun beberapa penelitian menunjukkan bahwa sel tersebut bersifat radiosensitif. Radiasi sinar gamma dengan dosis sedang dapat menyebabkan perubahan struktur dan morfologi dan menurunkan fungsi kelenjar submandibular tersebut.^{2,25}

Hasil penelitian ini juga menunjukkan bahwa rerata konsentrasi katalase kelenjar sub-mandibularis akibat iradiasi sinar gamma dengan dosis tunggal 10 Gy dan dosis fraksinasi 10 Gy pada waktu pengamatan 24 jam, 3 minggu dan 6 minggu setelah radiasi berakhir lebih tinggi daripada rerata konsentrasi katalase kelenjar sub-mandibularis tikus yang tidak mendapat radiasi (kelompok kontrol). Hasil analisis data konsentrasi katalase kelenjar submandibularis pada kelompok tikus yang mendapat radiasi sinar gamma dosis tunggal 10 Gy dan dosis fraksinasi 10 Gy serta kelompok kontrol dengan menggunakan uji Univariate Analysis of Variance menunjukkan perbedaan yang

bermakna dimana $F=5,967$ dengan $p:0,000$. Univariate Analysis of Varians dipergunakan dalam menganalisis data penelitian ini untuk mendapatkan informasi tentang ada tidaknya perbedaan antar kelompok sampel percobaan karena analisis ini mengandung kesalahan yang lebih kecil dan lebih efisien daripada pengujian perbedaan dengan menggunakan *t-test*.¹⁸ Setelah didapatkan ada perbedaan antar kelompok dari hasil analisis varians univariat maka dilanjutkan dengan Uji Tukey HSD Bonferroni untuk mendapatkan informasi tentang kelompok mana yang berbeda dengan kelompok lainnya. Hasil uji Tukey HSD-Bonferroni menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna antara kelompok kontrol dan kelompok radiasi dosis tunggal 10 Gy dan kelompok radiasi dosis fraksinasi 10 Gy. Hasil uji Tukey HSD-Bonferroni menunjukkan perbedaan bermakna antara kelompok waktu pengamatan 24 jam dengan 3 minggu dan 6 minggu serta antara waktu pengamatan 3 minggu dan 6 minggu setelah radiasi berakhir ($p: 0,000$).

Kelompok tikus yang mendapat iradiasi sinar gamma dosis tunggal 10 Gy mengalami penurunan konsentrasi katalase waktu pengamatan 24 jam ($1,842 \pm 0,369$) kemudian meningkat konsentrasinya pada waktu pengamatan 3 minggu ($4,211 \pm 1,3528$) dan menurun pada waktu pengamatan 6 minggu ($3,207 \pm 1,1033$) setelah radiasi berakhir. Kelompok radiasi dosis fraksinasi 10 Gy menunjukkan bahwa konsentrasi katalase mengalami peningkatan pada waktu pengamatan 24 jam ($3,810 \pm 0,9115$), pada waktu pengamatan 3 minggu ($3,805 \pm 0,2786$) dan 6 minggu ($4,498 \pm 0,5955$). Hasil penelitian ini tidak sesuai dengan penelitian Kim, Park dan Park (2009) yang menunjukkan bahwa radiasi tidak mempengaruhi level katalase pada pemeriksaan 24 jam dan sedikit menurun pada pemeriksaan 6 hari.²⁵ Perbedaan hasil penelitian mungkin disebabkan perbedaan spesies dimana pada penelitian Kim, Park dan Park (2008) yang digunakan sebagai hewan coba adalah mencit sedangkan pada penelitian ini digunakan hewan coba tikus. Penelitian menggunakan mencit secara morfologi dapat menunjukkan adanya infiltrasi sel-sel inflamatori pada sel asinar yang diradiasi

sinar gamma sedangkan pada tikus hal tersebut tidak teramati. Kehadiran sel inflamatori ini mungkin dapat menjelaskan kemungkinan *recovery* sel setelah pajanan sinar gamma.²⁵ Penelitian Kim et al¹⁷ dilakukan pada ginjal untuk melihat adanya reaksi respon adaptif ginjal pada keadaan reperfusion iskemi dengan radiasi sinar gamma sebagai prekondisi sehingga hasilnya berbeda dengan penelitian ini. Penelitian ini dilakukan terhadap kelenjar submandibularis tikus wistar jantan dimana reaksi awal sel-sel asinar terhadap sinar gamma cenderung lebih radiosensitif meskipun *turnover rate* sel asinar yang lambat (> 60 hari).²⁶

Secara teori, sel yang mengalami stres oksidatif bertoleransi terhadap rangsangan dari luar dengan meningkatkan sintesis antioksidan pertahanan seperti superoksida dismutase dan katalase untuk mencapai keadaan keseimbangan oksidan-antioksidan.²⁶ Penelitian ini mengungkapkan bahwa iradiasi sinar gamma mempengaruhi tinggi rendahnya konsentrasi anti-oksidas enzimatis superoksida dismutase dan katalase, demikian pula kadar malondialdehida sebagai indikator stres oksidatif yang paling sering digunakan dan keadaan tersebut ada kaitannya dengan peningkatan waktu pengamatan. Induksi MnSOD setelah pajanan radiasi dosis fraksinasi menyebabkan perubahan redoks yang menghasilkan upregulasi dari *stress response genes* dan radiasi menginduksi respon adaptif.²⁴ Meningkatnya aktivitas katalase dan MnSOD mungkin berperan dalam mengurangi kerusakan awal DNA pada limpa tikus. Perlindungan terhadap sel dari hasil respon adaptif dapat berlangsung selama beberapa jam atau beberapa hari hingga beberapa bulan. Adaptif respon dapat tercapai dengan dosis radiasi sebesar 100 mGy hingga 200 mGy dan tidak terlihat pada dosis yang lebih besar daripada 500 mGy. Adaptif respon yang diperlihatkan oleh sel yang mendapat radiasi bergantung pada dosis dan waktu dimana efek maksimalnya dapat terjadi dalam beberapa jam, misalnya 4-6 jam pada alga hijau dan hal ini juga bergantung pada jenis percobaan yang dilakukan. Pada penelitian ini terlihat bahwa kemungkinan terjadinya adaptif respon pada kelompok iradiasi dosis

fraksinasi 10 Gy terjadi pada waktu pengamatan 24 jam dan 6 minggu.

Penelitian Meilhac *et al*³¹ menunjukkan bahwa ekspresi gen katalase diinduksi oleh hidrogen peroksida. Penelitian tersebut membuktikan bahwa aktivitas enzim katalase meningkat sebagai respon terhadap asam linoleat teroksidasi (13-HPODE dan 13-HODE) yang menghasilkan hidrogen peroksida dalam sel otot polos. Peningkatan katalase pada penelitian tersebut mungkin disebabkan oleh respon selular terhadap stres oksidatif yang terjadi secara random. Kemungkinan lain adalah induksi katalase dapat memperlihatkan adanya adaptif respon terhadap kerusakan oksidatif yang disebabkan karena lemak yang teroksidasi.

Kadar malondialdehida dijadikan indikator kerusakan lipid pada kelenjar submandibularis tikus wistar akibat iradiasi sinar gamma dosis tunggal 10 Gy dan dosis fraksinasi 10 Gy pada penelitian ini. Kerusakan membran dapat dinilai dari kadar malondialdehida (MDA) sebagai salah satu molekul yang terbentuk selama proses peroksidasi atau perusakan lipid. Menurut Halliwell dan Gutteridge (1999), malondialdehida merupakan produk oksidasi asam lemak tidak jenuh oleh radikal bebas. Kadar malondialdehida dalam material biologi telah digunakan secara luas sebagai indikator kerusakan oksidatif pada lemak tak jenuh sekaligus merupakan indikator keberadaan radikal bebas.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa rerata kadar malondialdehida kelenjar sub-mandibularis akibat iradiasi sinar gamma dengan dosis tunggal 10 Gy dan dosis fraksinasi 10 Gy yang diamati pada 24 jam, 3 minggu dan 6 minggu setelah radiasi berakhir lebih tinggi daripada rerata kadar malondialdehida kelenjar submandibularis tikus yang tidak mendapat iradiasi (kontrol). Hasil analisa data kadar malondialdehida kelenjar subman-dibularis pada kelompok tikus yang mendapat iradiasi sinar gamma dosis tunggal 10 Gy dan dosis fraksinasi 10 Gy serta kelompok kontrol dengan menggunakan uji Univariate Analysis of Variance menunjukkan perbedaan yang bermakna dimana $F=87,037$ dengan $p:0,000$. Setelah didapatkan ada perbedaan antar

kelompok dari hasil analisis varians univariat maka dilanjutkan dengan Uji Tukey HSD Bonferroni.

Hasil uji Tukey HSD-Bonferroni menunjukkan bahwa perbedaan tersebut terdapat antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan (iradiasi dosis tunggal 10 Gy dan dosis fraksinasi 10 Gy). Sedangkan antara kelompok iradiasi sinar gamma dosis tunggal 10 Gy dan dosis fraksinasi 10 Gy tidak berbeda secara signifikan.

Hasil penelitian sesuai dengan teori yang menyatakan bahwa salah satu dampak negatif radiasi ionisasi sinar gamma adalah terbentuknya radikal bebas akibat peristiwa radiolisis pada air yang disebabkan oleh energi radiasi. Radikal bebas hidroksil yang terbentuk tersebut apabila berikatan dengan asam lemak tak jenuh akan menyebabkan dimulainya serang-kaian reaksi yang disebut peroksidasi lipid dengan hasil akhir rantai asam lemak yang terputus menjadi alkena yang lebih kecil seperti malon-dialdehida.⁷

Kelompok tikus yang mendapat radiasi sinar gamma dosis tunggal 10 Gy menunjukkan adanya peningkatan kadar malondialdehida pada waktu pengamatan 24 jam, kemudian menurun pada waktu pengamatan 3 minggu dan sedikit meningkat pada waktu pengamatan 6 minggu. Hal ini mungkin disebabkan efek awal radiasi sinar gamma dimana radikal bebas berupa senyawa oksigen reaktif sebagai hasil ionisasi molekul air segera terbentuk setelah sel terpajan sinar gamma. H° dan OH° bereaksi dengan molekul target dalam dalam waktu 1 milidetik sedangkan $O_2^{\circ-}$ dan H_2O_2 relatif stabil dan tetap ada selama 10^1 detik dan lebih dari 10^2 detik.²² Reaksi radikal bebas tersebut dengan molekul lipid terutama komponen asam lemak tak jenuh dengan dua atau lebih ikatan rangkap akan membentuk radikal peroksil yang dapat menghilangkan suatu hidrogen asam lemak lainnya dan terjadi reaksi rantai peroksidasi lipid pada membran sel.⁷ Beberapa penelitian menunjukkan bahwa terjadi kerusakan membran secara histologi maupun morfologi pada waktu pemeriksaan 24 jam dan segera setelah pajanan radiasi sinar gamma berakhir.^{25,27} Kadar malondialdehida menurun pada waktu pemeriksaan 3 minggu kemungkinan

disebabkan karena antioksidan alami dalam tubuh telah dapat mengatasi kerusakan lipid tersebut dengan cara mem-bentuk antioksidan yang lebih banyak sehingga dapat menetralsir radikal bebas yang terbentuk selama pajanan radiasi sinar gamma dilakukan. Terlihat dari hasil peneli-tian ini bahwa aktivitas superoksida dismutase meningkat pada waktu pengamatan 3 minggu.

Hasil ini sedikit berbeda dengan hasil penelitian Astuti²⁹ yang juga melakukan iradiasi sinar gamma terhadap kelenjar submandibularis tikus wistar jantan untuk menilai ekspresi protein aquaporin 5 dan kadar malondialdehida dalam hubungannya dengan sekresi saliva tikus. Kadar malondialdehida tikus wistar jantan yang diradiasi sinar gamma dengan dosis tunggal 10 Gy menunjukkan peningkatan pada waktu pengamatan 24 jam dibanding kontrol. Kadar malondialdehida menurun sesuai peningkatan waktu pengamatan²⁹, sedangkan pada penelitian ini kadar malondialdehida meningkat kembali pada waktu pengamatan 6 minggu. Perbedaan hasil penelitian ini mungkin disebabkan karena metode yang digunakan berbeda sehingga hasilnya juga berbeda. Penelitian Astuti²⁹ menggunakan metode Norwest, 2004 sedangkan pada penelitian ini pemeriksaan terhadap kadar malondialdehida dilakukan me-nurut metode Rukmini, D'Sauza dan D'Sauza, 2004.

Kelompok tikus yang mendapat radiasi sinar gamma dosis fraksinasi 10 Gy menunjukkan adanya peningkatan kadar malondi-aldehida pada waktu pengamatan 24 jam dibanding kontrol, kemudian menurun pada waktu pengamatan 3 minggu dan menurun lagi pada waktu pengamatan 6 minggu. Pe-ningkatan kadar malondialdehida pada 24 jam setelah radiasi berakhir disebabkan oleh interaksi antara radiasi ionisasi dengan materi biologi untuk menimbulkan efek biologis dapat terjadi beberapa jam setelah berakhirnya penyinaran. Radiasi ionisasi melalui efek tak langsung dapat menghasilkan radikal bebas yang memiliki reaktifitas tinggi dan cenderung membentuk radikal bebas baru bila bertemu molekul lainnya sehingga akan menimbulkan reaksi rantai. Reaksi rantai ini dapat

dihentikan oleh antioksidan atau peredam radikal bebas.⁷ Hasil penelitian menunjukkan bahwa kadar malondialdehida mengalami penurunan pada pengamatan minggu ke 3 dan ke 6 setelah radiasi berakhir kemungkinan disebabkan oleh sistem pertahanan tubuh berupa antioksidan alami seperti super-oksida dismutase dan katalase telah mampu memproduksi antioksidan yang memadai dalam meredam re-aksi rantai radikal bebas. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian Astuti²⁹ dimana rerata kadar malondialdehida kelenjar sub-mandibularis akibat radiasi sinar gamma dosis fraksinasi 10 Gy pada waktu pengamatan 24 jam, 3 minggu dan 6 minggu setelah radiasi berakhir lebih tinggi dari rerata kadar malondialdehid tikus kontrol serta teramati bahwa dengan adanya peningkatan waktu pengamatan terjadi penurunan peroksidasi lipid kelenjar submanibularis.

Tubuh manusia seperti halnya organisme aerobik lainnya memiliki sistem pertahanan alami yang dapat meredam dampak negatif radikal bebas dan senyawa oksigen reaktif. Adaptasi terhadap serangan radikal bebas dilakukan dengan membentuk antioksidan yang lebih banyak sehingga keseimbangan antara oksidan dan antioksidan alami tercapai. Senyawa antioksidan alami yang diyakini sebagai pertahanan pertama terhadap senyawa oksigen reaktif adalah superoksida dismutase dan katalase.^{32,33} Senyawa antioksidan tersebut mampu mencegah pembentukan radikal bebas baru atau senyawa oksigen reaktif dan memutus reaksi rantai yang terjadi pada pembentukan senyawa radikal hidroksil yang paling berbahaya.

DAFTAR PUSTAKA

1. Desen W. Onkologi Klinis. Edisi 2. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 2008. p.162-76.
2. Vissink A, Jansma J, Spijkervet FKL, Burlage FR, Coppes RP. Oral sequelae of head and neck radiotherapy. Crit Rev Oral Biol Med 2003; 14 (3) : 199 – 212.
3. Peter LJ, Rischin D, Corry J, Harari PM. *Head and neck cance. A multi-disciplinary*

- approach*. 2nd ed. Philadelphia–Baltimore–New-York–London–Buenos Aires–Hongkong–Sidney–Tokyo: A Wolters Kluwer Company. 2004; p. 529 – 42.
4. Roh JL, Kim AY, Cho MJ. Xerostomia following radiotherapy of head and neck affect vocal function Aebi H. 1984. Catalase in vitro. *Methods in enzymology* 2008;.105: 121-6.
 5. Braam, PM, Roesink JM, Raaijmakers CPJ. Quality of live and salivary output in patients with head and neck cancer five years after radiotherapy. *Radiation Oncology* 2007, 2: 3 doi: 10.1186/ 1748-717x-2-3.
 6. White SC, Pharoah MJ. Oral radiology principles and interpretation. 5thed. Missouri: Mosby, Inc; 2004.
 7. Suryohudoyo P. Kapita selekta ilmu kedokteran molekuler. Jakarta: CV. Infomedika; 2000.
 8. Barosso JB, Rio LA, Corpas FJ, Sandalio LM, Palma JM, Gomez M. *Reactive oxigen species, antioxidant systems and nitric oxide in peroxisomes*. *Journal of Experimental Botany* 2002; 53 (372): 1255-72.
 9. Winarsi H. Antioksidan alami dan radikal bebas. Yogyakarta: Kanisius; 2007.
 10. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL, Schoen FJ. *Robins pathologic basis of disease*. 6th ed. London: WB Saunders Company; 1999.
 11. Yamaoka K, Sato EF, Utsumi K. Induction of two species of superoxide dismutase in some organs of rats by low dose X-irradiation. *Physiol Chem Phys Med NMR* 1994; 26 (3) : 205-14.
 12. Nishi M, Takashima H, Oka T, Ohishi N, Yagi K. Effect of X-Ray irradiation on lipid peroxide levels in the rat submandibular gland. *J Dent Res* 1986; 65 (7) : 1028-9.
 13. Schreiber GJ. 2007. *Radiation therapy, General Principles*. <http://www.Emed-scape.emedicine.com/topik247.htm> tanggal 11/08/2009
 14. Delporte C, O’Connel BC, He X, Lancaster H, O’Connel AC, Agre P, Baum BJ. Increased fluid secretion after adenoviral-mediated transfer of the aquaporin-1 cDNA to irradiated rat salivary glands. *Proc. Natl.Acad.Sci.USA*. 1997; 94: 3268-73
 15. Rukmini MS, D’Sauza B, D’Sauza V. Superoxide dismutase and catalase activities and their correlation with malondialdehyde in Schizophrenic patients. *Indian Journal of Clinical Biochemistry* 2004; 19 (2) : 114-8.
 16. Aebi H. Catalase in vitro. *Methods in Enzymology* 1984; 105: 121-6.
 17. Kim J, Park JW, Park KM. Increased superoxide formation induced by irradiation pre-conditioning triggers kidney resistance to ischemia-Reperfusion injury in mice. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009;.296: F1202-11.
 18. Nazir M. Metode penelitian. Jakarta: Ghalia Indonesia. 2003; p. 426-7.
 19. Bralic M, Muhvic-Urek M, Stemberga V, Golemac M, Jurkovic S, Borcic J, Braut A, Tomac J. Cell death and cell proliferation in mouse submandibular gland during early post-irradiation phase. 2005; 59(4) : 153-9.
 20. Supriyadi. Apoptosis sel fibroblas jaringan pulpa akibat paparan radiasi ionisasi. *Indonesian Journal of Dentistry* 2007; 14 (1) : 48-52.
 21. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL, Schoen FJ. *Robins pathologic basis of disease*. 6th ed. London: WB Saunders Company.; 1999
 22. Zhao W, Diz DI, Robbins ME. Oxidative damage pathway in relation to normal tissue injury. *The British Journal of Radiology* ; 80: 523-31.
 23. Wijaya A. Radikal bebas dan parameter status antioksidan. *Forum Diagnosticum Prodia*. Surabaya: Diagnostic Educational Services. 1996. p. 1-2.

24. Dimova EG, Bryant PE, Chankova SG. *Adaptive response-Some underlying mechanism and open questions*. Genet Mol Biol 2008;31 (2)
25. Urek MM, Bralic M, Tomac J, Borcic J, Uhac I, Glazar I, Antonic R, Ferreri S. Early and late effects of X-irradiation on submandibular gland : A morphological study in mice. Archive of Medical Research 2005; 36 : 339-43.
26. Coppes RP, Meter A, La-tumalea SP, Roffel AF, Kampinga HH. Defects in muscarinic receptor-coupled signal transduction in isolated parotid gland cell after in vivo irradiation : Evidence for A non-DNA target of radiation. British Journal of Cancer ; 92 : 539-46.
27. Boraks G, Tampelini FS, Pereira KF, Chopard RP. Effect of ionizing radiation on rat parotid gland. Braz Dent J 2008; 19(1) : 73-6.
28. Nagler RM, Reznick AZ, Slavin S. Partial protection of rat parotid glands from irradiation-induced hyposalivation by manganese superoksida dismutase. Archives of Oral Biology 2000; 45: 741-7.
29. Astuti ER. Pengaruh iradiasi dosis fraksinasi terhadap peroksidasi lipid kelenjar submandibularis dan sekresi saliva tikus jantan. Ceril XVII 2005; 8 : 47-53.
30. Sadikin M. Biokimia enzim. Jakarta: Widya Medika; 2002. p. 129, 285.
31. Meilhac O, Zhou M, Santanam M, Parthasarathy S.. Lipid peroxides induce expression of catalase in cultured vascular cells. Journal of Lipid Research 2000;.41 : 1205-13.