

Perubahan Apoptosis Sel Asinar Kelenjar Parotis Akibat Paparan Radiasi Sinar-X Dosis Rendah

(Apoptosis alterations in Parotid Acinar Cells due to a Low Dose X-Ray Irradiation)

Agya Nanda Prasetya¹, Swasthi Prasetyarini², Sulistiyani³

¹Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember

²Bagian Ilmu Kedokteran Gigi Dasar Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember

³Bagian Pedodonsia Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember

Korespondensi: Agya Nanda Prasetya. Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember, Jl Kalimantan 37 Jember. Email: agya.spen2sby@gmail.com

ABSTRACT

Background: Radiodiagnosis is one of x-ray used in dentistry. It is important to establish diagnosis and determine treatment plans by using low dose irradiation. Dental x-ray using ionizing radiation can cause ionization on the objects. Patients frequently experienced radiation involved salivary gland, especially parotid gland consisted serous acinar cells. Parotid acinar cells are very radiosensitive. The irradiation may induce DNA damage and cells apoptosis (cell death). **Objective:** to investigate effect of low dose x-ray exposure to acinar cell apoptosis of parotid glands. **Methods:** This study was in vivo study using animal models. Eighteen male rats (200-250 g) were divided into three groups, control, treatment group irradiated with 1.54 mGy and treatment group irradiated with 7.85 mGy on the parotid area about one second. Parotid tissue samples were collected at the 3rd day after irradiation and undertaken histology preparation using Haematoxylin-eosin staining. Apoptotic index was examined under light microscope at 400x magnification by two observers. **Result:** There was significant difference on apoptotic index between control and treatment groups ($p < 0.05$). **Conclusion:** Low dose x-ray exposure increased parotid acinar cell apoptosis of male wistar rats.

Keywords: acinar cells, parotid glands, x-ray exposure

Pendahuluan

Pemeriksaan radiografi dibutuhkan oleh dokter gigi sebagai penunjang diagnosis untuk mendeteksi tingkat keparahan penyakit gigi dan mulut.¹ Pemeriksaan penunjang mempunyai peranan penting dalam menegakkan diagnosis, merencanakan perawatan, dan mengevaluasi hasil perawatan.² Ketika pemeriksaan tersebut dilakukan, secara tidak langsung paparan radiasi mengenai area pipi yang didalamnya terdapat kelenjar parotis. Pemeriksaan radiografi di bidang kedokteran gigi menggunakan sumber energi sinar-x dalam radiasinya. Sinar-x merupakan salah satu bentuk dari radiasi ionisasi.³

Radiasi ionisasi dapat menimbulkan kerusakan biologis pada manusia. Kerusakan terjadi ketika radiasi ionisasi menembus jaringan tubuh dan mengionisasi atom-atom pembentuk jaringan. Radiasi ionisasi memberikan efek secara langsung maupun tidak langsung terhadap kerusakan sel. Efek langsung terjadi saat partikel-partikel ionisasi berinteraksi secara langsung dengan makromolekul seperti DNA, RNA, protein, atau enzim. Sedangkan efek tidak langsung terjadi sebagai akibat adanya interaksi radiasi dengan molekul air dimana akan terjadi reaksi ionisasi sehingga menyebabkan pembentukan radikal bebas yang aktif. Radikal bebas ini yang menyebabkan kerusakan sel

dengan memecah makromolekul seperti protein dan DNA.⁴

Radiasi akibat paparan radiografi *dental* menyebabkan reaksi ionisasi pada obyek yang dikenainya. Lebih dari 70% kasus dalam bidang kedokteran gigi yang membutuhkan pemeriksaan radiografi maupun radioterapi, melibatkan pipi dalam area radiasi.⁵ Pada daerah pipi terdapat kelenjar saliva terbesar yaitu kelenjar parotis. Kelenjar parotis tersusun oleh sel-sel asinar yang berfungsi menghasilkan sekret berupa saliva. Sekret yang merupakan molekul air bila bertemu dengan radiasi akan menimbulkan reaksi ionisasi. Radikal bebas sebagai hasil reaksi ionisasi di dalam sel asinar akan menyebabkan kerusakan DNA. Hal inilah yang membuktikan bahwa radiasi secara tidak langsung mampu menyebabkan kerusakan bahkan kematian sel.³ Paparan radiasi sekecil apapun akan berefek pada jaringan, salah satunya adalah kematian atau apoptosis sel-sel asinar yang terdapat pada kelenjar parotis.⁶

Apoptosis sel asinar oleh karena paparan radiasi utamanya terjadi pada sel asinar serus karena memiliki kandungan air dan unsur logam berat lebih tinggi dibandingkan dengan sel asinar mukus. Kandungan tersebut membuat sel asinar serus sangat reaktif terhadap ionisasi.⁷ Sel asinar serus dalam jumlah terbesar terdapat pada kelenjar parotis dibandingkan dengan kelenjar saliva lainnya.⁸

Radiografi *dental* untuk tujuan diagnostik biasanya menggunakan dosis rendah yaitu antara 0,1 – 10 mSv.⁹ Terdapat dua jenis foto radiografi yang sering digunakan di kedokteran gigi yaitu radiografi periapikal dan panoramik. Kedua jenis radiografi tersebut menggunakan dosis radiasi dalam kategori rendah. Dosis foto

periapikal yang digunakan saat ini di Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember sebesar 1,54 mGy, sedangkan dosis foto panoramik pada umumnya sebesar 7,85 mGy. Dosis radiasi 1 mGy setara dengan 1 mSv.^{10,11}

Penelitian terdahulu membuktikan adanya peningkatan apoptosis dan nekrosis pada sel akibat peningkatan dosis rendah radiasi sinar-x, dimulai dari dosis 0,08 mSv, 0,16 mSv, hingga 0,24 mSv yang diamati pada hari ke-10 setelah radiasi.⁹ Penelitian ini mengamati sel mukosa rongga mulut pada hewan coba. Studi lain menjelaskan bahwa pemberian paparan radiasi pada beberapa kelompok hewan coba dan dilakukan pengamatan pada hari ke-3 pascaradiasi, ditemukan jumlah apoptosis sel asinar mencapai maksimum. Hal berbeda tampak pada hari ke-6 dan ke-10 yaitu mulai terjadi regenerasi (*recovery*) ditandai dengan penurunan jumlah apoptosis sel asinar, sehingga disimpulkan bahwa penelitian pada hari ke-6 dan ke-10 kurang efektif untuk melihat seberapa besar apoptosis yang terjadi pada sel asinar. Studi ini menggunakan radiasi sinar-x dosis tinggi yang dipajankan pada kelenjar submandibularis tikus.^{7,12}

Tujuan dilakukannya penelitian ini adalah untuk mengetahui efek paparan radiasi sinar-x dosis rendah terhadap perubahan apoptosis sel asinar pada kelenjar parotis.

Metode Penelitian

Jenis penelitian yang digunakan adalah *eksperimental laboratoris* dengan rancangan penelitian *the post test only control group*. Penelitian ini mendapat persetujuan etik dari komisi etik Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember. Obyek penelitian menggunakan 18 ekor tikus wistar

jantan dengan berat badan 200-250 gram, berumur 2-3 bulan, sehat dan tidak memiliki kelainan anatomis. Sampel penelitian dibagi dalam 3 kelompok secara acak yaitu kelompok kontrol (tidak diberi pajanan radiasi), kelompok I dengan perlakuan pajanan tunggal radiasi dosis periapikal (1,54 mGy), dan kelompok II dengan perlakuan pajanan tunggal radiasi dosis panoramik (7,85 mGy).

Obyek penelitian diadaptasikan dengan lingkungan kandang selama minimal 7 hari. Hewan coba diberi makan standart konsentrat dan minum setiap hari secara *ad libitum*. Hewan coba diberi selingan makanan berserat seperti jagung untuk merangsang aktif mengunyah, sehingga kelenjar salivanya dapat berkembang dengan maksimal. Sebelum dipajan radiasi, hewan coba diletakan pada *rat dental chair*. Pemberian pajanan radiasi diarahkan pada area kelenjar parotis yaitu pada sisi lateral servikal dekat telinga.⁸

Pada hari ke-3, hewan coba didekapitasi dan dilakukan pengambilan kelenjar parotis pada daerah leher. Pengambilan sampel jaringan parotis dilakukan pada hari ke-3 (72 jam) setelah perlakuan. Proseddiawali dengan dekapitasi hewan coba menggunakan kloroform secara inhalasi. Kloroform diaplikasikan pada kapas lalu dimasukkan pada toples, dengan segera tikus dimasukkan ke dalam toples tersebut. Tunggu kurang lebih 10 menit hingga tikus hilang kesadaran. Kemudian dilakukan prosedur dekapitasi untuk memastikan tikus benar-benar mati dengan metode *cervical dislocation*. Kemudian dilakukan pembedahan pada bagian leher hingga terlihat jelas anatomis kelenjar saliva tikus. Ambil sampel jaringan yang dibutuhkan. Kelenjar parotis difiksasi dengan larutan

buffer formalin 10% selama 24 jam. Kemudian dilakukan pengecatan jaringan dengan pewarnaan HE (hematoxilin eosin).⁸

Pengamatan dan penghitungan apoptosis sel asinar kelenjar parotis menggunakan indeks apoptosis.¹³ Proses penghitungan dilakukan dengan menggunakan mikroskop cahaya dengan perbesaran 400x. Apoptosis dihitung dengan menemukan gambaran badan apoptosis per 100 sel asinar kelenjar parotis pada daerah yang signifikan sebanyak tiga lapang pandang yang disepakati tiap sampelnya. Karakteristik badan apoptosis yaitu inti sel bulat padat atau terpecah-pecah/*fragmented* dengan warna basofilik dan dikeliling gambaran *halo* disekitarnya. Hasil penghitungan kedua pengamat dipilih yang memiliki nilai paling maksimum tiap lapang pandang, kemudian dirata-rata persampel dan perkelompok, dan dilakukan analisis data.^{14,15}

Hasil Penelitian

Hasil pengamatan apoptosis sampel penelitian yang terbagi dalam tiga kelompok ditunjukkan pada Gambar 1. Karakteristik badan apoptosis yaitu inti sel bulat padat atau terpecah-pecah/*fragmented* dengan warna basofilik dan dikeliling gambaran *halo* disekitarnya. Pada lapang pandang terlihat inti sel yang bulat padat/*pyknotic* (a, c) dan terpecah-pecah/*karyorheksis* (b).

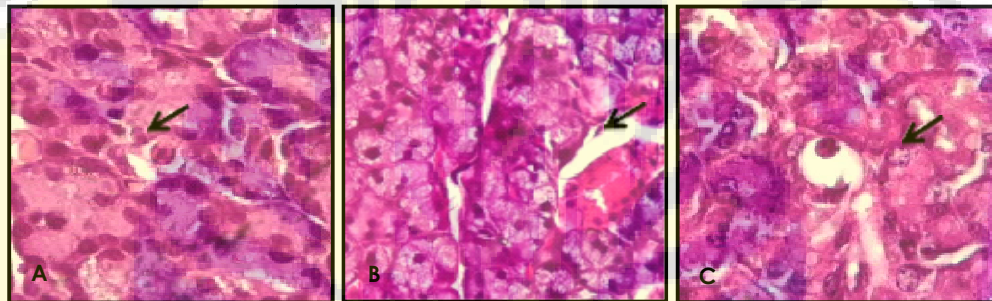
Penghitungan indeks apoptosis (Tabel 1 dan Gambar 2) menunjukkan adanya peningkatan apoptosis sel asinar kelenjar parotis setelah dipajan radiasi sinar-x dosis rendah. Rata-rata peningkatan apoptosis yaitu $0,2767 \pm 0,2515$ menjadi $0,4450 \pm 0,2744$ setelah diberi pajanan radiasi dosis periapikal yaitu sebesar 1,54 mGy

(0,154 rad). Selain itu, rata-rata peningkatan apoptosis yaitu $0,2767 \pm 0,2515$ menjadi $0,7233 \pm 0,2515$ setelah diberi pajanan radiasi dosis panoramik yaitu sebesar 7,85 mGy (0,785 rad).

Indeks apoptosis dari sel asinar kelenjar parotis tikus wistar jantan pada masing-masing kelompok (rata-rata \pm SD). Indeks apoptosis dinyatakan dalam persentase sel (dari 100 sel). Standar deviasi (SD) ditunjukkan dengan *error bars*. Penghitungan indeks apoptosis (Gambar 2) menunjukkan rata-rata apoptosis sel asinar kelenjar parotis tertinggi pada kelompok

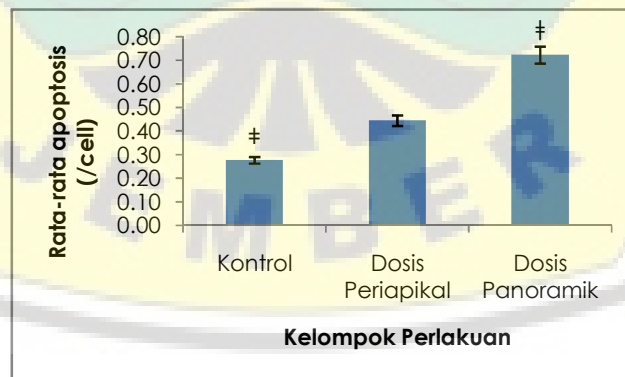
perlakuan setelah dipajan radiasi sinar-x dosis rendah dengan dosis panoramik 7,85 mGy ($0,72 \pm 0,25$). Rata-rata apoptosis sel asinar pada dosis periapikal (1,54 mGy) lebih rendah dibanding dosis panoramik (7,85 mGy) yaitu $0,45 \pm 0,27$.

Hasil analisis statistik menunjukkan adanya perbedaan signifikan rata-rata apoptosis sel asinar dalam kelompok ($p < 0,05$). Akan tetapi, tidak ada perbedaan yang bermakna antara kelompok kontrol dan perlakuan dengan dosis panoramik dengan kelompok perlakuan dengan dosis periapikal ($p > 0,05$).



Gambar 1. Badan Apoptosis pada Sel Asinar Kelenjar Parotis

Apoptosis ditunjukkan dengan tanda panah; pembesaran 400x; (a) kelompok kontrol; (b) perlakuan dengan dosis paparan 1.54mGy; (c) dengan dosis paparan 7.85mGy. Pada lapang pandang terlihat inti sel yang bulat padat/pyknotic (a, c) dan terpecah-pecah/karyorrhexis (b).



Gambar 2. Indeks Apoptosis.

Data yang tersaji merupakan nilai rata-rata dan simpangan baku; Data dianalisis dengan analisis varian dan multiple comparison; *, terdapat perbedaan signifikan antar kelompok perlakuan; †, hanya terdapat perbedaan yang bermakna dengan kelompok perlakuan yang diberi dosis periapikal

Pembahasan

Radiografi periapikal dan panoramik merupakan jenis radiografi yang sering digunakan di bidang kedokteran gigi. Keduanya memberikan hasil berupa gambaran sebagian maupun keseluruhan jaringan gigi yang ditemukan dalam satu film dengan penggunaan dosis radiasi yang relatif kecil.¹⁶ Besar kecilnya efek samping atau komplikasi yang didapat pasien selama menjalani foto radiografi ini dipengaruhi oleh beberapa faktor, salah satunya yaitu dosis radiasi. Dosis rendah akibat paparan radiografi bukan berarti tidak menimbulkan efek sama sekali terhadap sel dan jaringan hidup yang terpapar.⁶ Efek radiasi dapat berupa efek *stokastik* atau efek jangka panjang/kronis dan efek *deterministik* atau efek jangka pendek/akut.¹⁷

Pada penelitian ini digunakan dosis radiografi periapikal sebesar 1,54 mGy (0,154 rad) dan dosis radiografi panoramik sebesar 7,85 mGy (0,785 rad). Dosis tersebut didapat dari *dental radiography unit* merek Siemens-Heliodont asal Jerman yang digunakan di Instalasi Radiologi Rumah Sakit Gigi dan Mulut (RSGM) Universitas Jember. Dosis radiasi yang diberikan sesuai dengan penyetaraan terhadap waktu paparan. Radiasi dosis periapikal sebesar 1,54 mGy setara dengan waktu paparan 0,180 s, sedangkan radiasi dosis panoramik sebesar 7,85 mGy setara dengan waktu paparan 0,920 s.¹⁰

Hasil uji *analisis statistic* menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna berupa peningkatan indeks apoptosis antara sebelum dan sesudah dipaparkan radiasi sinar-x dosis rendah. Uji uji beda menunjukkan bahwa terdapat perbedaan bermakna antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan II (diberi

paparan dosis panoramik). Peningkatan apoptosis merupakan salah satu efek negatif yang dapat dialami oleh pasien radiografi di kedokteran gigi. Hal tersebut disebabkan area radiasi yang melibatkan beberapa kelenjar saliva baik mayor maupun minor. Kelenjar saliva yang paling sering terkena dampak dari radiasi adalah kelenjar parotis yang sekretanya berupa serus. Hal ini dikarenakan sel-sel penyusun kelenjar parotis yaitu sel asinar serus, bersifat lebih radiosensitif jika dibandingkan dengan sel-sel asinar mukus.^{5,7} Sel-sel asinar serus disebut radiosensitif karena sel tersebut memiliki kandungan air yang lebih tinggi dibandingkan dengan sel-sel asinar mukus, dimana molekul air sangat reaktif terhadap ionisasi. Radiasi ionisasi ini menyebabkan molekul air (H_2O) terionisasi menjadi radikal bebas hidrogen ($H\cdot$) dan radikal bebas hidroksil ($OH\cdot$). Radikal bebas adalah molekul yang memiliki satu atau lebih elektron yang tidak berpasangan sehingga menjadikan molekul ini sangat reaktif.¹⁷

Pada dasarnya banyak radikal bebas dalam tubuh, tetapi karena energinya terlepas ke molekul air menyebabkan elektron bebas dari radiasi lebih reaktif terhadap radikal bebas senyawa superoksida ($O_2\cdot$). Superoksida mempunyai 2 lengan yang tidak stabil dan kedua lengan ini cenderung mengikat unsur H yang sudah terpapar elektron dari radiasi, sehingga terbentuk H_2O_2 (hidrogen peroksida). O yang ditinggalkan H menjadi reaktif dan tidak stabil karena memiliki 2 lengan yang tidak berikatan ($-O-$), sehingga terbentuk kembali senyawa superoksida yang termasuk radikal bebas dalam tubuh juga.¹⁸

Hidrogen peroksida merupakan oksidan yang kuat, bersifat toksik, dan dapat mengoksidasi berbagai senyawa

yang terdapat dalam sel. Kadar hidrogen peroksida yang terlalu tinggi dapat merusak senyawa antioksidan dalam tubuh dan juga menyebabkan peroksidasi *polyunsaturated fatty acid* (PUFA) pada membran sel sehingga dapat menimbulkan kerusakan dan kematian sel.^{18,19}

Penelitian terdahulu membuktikan bahwa penggunaan dental radiografi dengan dosis rendah yang dimulai dari dosis 0,08 mSv dapat memicu perubahan pada sel, salah satunya yaitu apoptosis.⁹ Apoptosis terjadi karena adanya kerusakan DNA akibat radiasi yang memicu aktivitas protein p53 yang dapat menginduksi kejadian apoptosis.²⁰ Aktivitas protein p53 menyebabkan penundaan pada siklus sel, dengan menginduksi *cyclin-dependent kinase* (CDK). *Tumour suppressor gene Rb* yang merupakan salah satu substrat dari CDK, menghambat peran protein p21 dalam siklus sel. Aktivasi peran protein p21 yang terhambat mengistirahatkan siklus sel pada fase G1-S dan memberikan waktu perbaikan kerusakan DNA sebelum replikasi dan mitosis berlangsung. Apabila perbaikan DNA tidak tercapai maka terjadi transaktivasi terhadap apoptosis.²¹

Mekanisme p53 dalam memicu apoptosis akibat radiasi ionisasi yang menimbulkan kerusakan DNA, adalah kemampuan p53 terhadap pengaturan ekspresi pro dan anti *apoptotic* dari *Bcl-2 family*.²² Pro-apoptosis dari family *Bcl-2* adalah *Bax* yang berinteraksi dengan *Bcl-2* dalam perannya memicu apoptosis akibat kerusakan DNA, dimana p53 akan mentransduksi sinyal apoptosis dengan aktifitas jalur *Bax*.²³ Aktivitas *Bax* akan memicu aktivitas mitokondria untuk melepaskan *cytochrome-c*. *Cytochrome-c* berinteraksi dengan *Apaf-1*

(*apoptosis activating factor 1*) dan *caspase-9* yang merupakan inisiator *caspase*, ketiganya akan membentuk suatu ikatan yang dinamakan apoptosom. Apoptosom akan mengaktifasi *caspase-3* yang merupakan eksekutor untuk memicu kejadian apoptosis akibat radiasi ionisasi.²⁴

Penelitian terdahulu menjelaskan bahwa pemberian pajanan radiasi dengan dosis sama pada beberapa kelompok hewan coba dan dilakukan pengamatan pada hari ke-3 pascaradiasi, ditemukan jumlah apoptosis sel asinar mencapai maksimum. Sehingga dapat disimpulkan bahwa pengamatan pada hari ke-3 setelah pajanan radiasi efektif untuk mendeteksi jumlah apoptosis. Penelitian tersebut menggunakan radiasi sinar-x dosis tinggi yang dipajankan pada kelenjar submandibularis tikus.^{7,12}

Adapun faktor yang perlu diperhatikan adalah jenis pewarnaan yang digunakan karena sangat menentukan seberapa akurat jumlah apoptosis yang terdeteksi. Studi perbandingan efektivitas pewarnaan HE dan TUNEL untuk mendeteksi apoptosis menjelaskan bahwa sebanyak 66% sel apoptosis mampu dideteksi menggunakan pewarnaan HE, sisanya hanya dapat dideteksi dengan pewarnaan TUNEL. Berdasarkan hal tersebut bukan berarti pewarnaan HE tidak representatif digunakan untuk melihat apoptosis, karena hanya sekitar 33% sel saja yang tidak mampu terdeteksi dengan baik.²⁵ Studi lain membuktikan bahwa tidak lebih dari 6% apoptosis terjadi pada sel asinar kelenjar saliva tikus akibat pajanan radiasi sinar-x dosis tinggi.^{7,14} Melalui penelitian ini dibuktikan bahwa radiasi sinar-x dosis rendah dapat menyebabkan apoptosis sel asinar meskipun dalam jumlah yang

kecil, yaitu tidak lebih dari 1% sel asinar pada kelenjar parotis tikus. Hal ini mendukung teori bahwa sekecil apapun dosis radiasi yang diberikan pasti akan tetap memberikan efek bagi tubuh.⁶

Kesimpulan

Pajanan radiasi sinar-x dosis rendah sebesar 1,54 mGy dan 7,85 mGy menyebabkan peningkatan apoptosis sel asinar kelenjar parotis pada tikus wistar jantan. Akan tetapi, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai lama waktu recovery atau perbaikan sel asinar kelenjar saliva yang mengalami apoptosis akibat pajanan radiasi sinar-x dosis rendah. Selain itu, perlu dilakukan penelitian mengenai efek pajanan tunggal dan berulang sinar-x dosis rendah terhadap penurunan apoptosis sel asinar kelenjar saliva.

Penelitian ini juga memberikan kontribusi bagi tenaga medis yaitu sebaiknya mereka hanya melakukan pemeriksaan radiografi pada kasus yang benar-benar membutuhkan pemeriksaan penunjang. Selain itu, diperlukan peningkatan sistem proteksi radiasi (misal : dengan penggunaan apron) bagi operator dan pasien pada pemeriksaan radiografi di kedokteran gigi, dan perlu memperhatikan prosedur penatalaksanaan pasien. Saran terakhir adalah meminimalkan kesalahan dalam proses pemeriksaan radiografi agar tidak perlu dilakukan pengulangan pajanan radiasi.

Daftar Pustaka

1. RISKESDAS. Riset kesehatan dasar. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan: Kementerian Kesehatan RI; 2013.
2. Sarianofemi dan Arya B. Proteksi radiasi di bidang kedokteran gigi. *Dent J Ked Gigi*. 2006; 3(1): 54-6.
3. Cotran R, Robbins S, Kumar, Abbas, dan Nelson. *Pathologic basic of disease Edisi VII*. Philadelphia: Elsevier's Health Sciences; 2005.
4. Edwards C, Statkiewicz S, dan Ritenour R. *Perlindungan radiasi bagi pasien dan dokter*. Jakarta: Widya Medika; 1990.
5. Gregoire, De Neve, Eisbruch, Lee, Van de Weyngaert, dan Van Gestel. Intensity-modulated radiation therapy for head and neck carcinoma. *Oncol*. 2007; 12(5): 55-64.
6. Alatas Z. Efek kesehatan pajanan radiasi dosis rendah. *Cermin Dunia Kedokteran*. 2007; 34(1/154): 17-23.
7. Bralic, Urek, Stemberga, Golemac, Jurkovic, Borcic, Braut, dan Tomac. Cell death and cell proliferation in mouse submandibular gland during early post-irradiation phase. *Acta Med Okayama*. 2005; 59(4): 153-9.
8. Amano O, Mizobe K, Bando Y, dan Sakiyama K. Anatomy and histology of rodent and human major salivary glands: overview of the japan salivary gland society. *Acta Histochemica et Cytochemica*. 2012; 45: 241-250.
9. Saputra D, Astuti ER, dan Budhy TI. Apoptosis dan nekrosis sel mukosa rongga mulut akibat radiasi sinar-x dental radiografik konvensional. *Radiology Dent J*. 2012; 3(1): 36-40.
10. Carestream Health. *Kodak 2200 intraoral x-ray system: user guide*. Croissy-Beaubourg: Carestream Health; 2009.
11. Lee JS, Kim YH, Yoon SJ, dan Kang BC. Reference dose levels for dental panoramic radiography in Gwangju, South Korea. *Radiation Protection Dosimetry*. 2010; 142(2-4): 184-190.

12. Vissink, Kalicharan, Gravenmade, Jongebloed, Ligeon, Nieuwenhuis, dan Konings. Acute irradiation effect on morphology and function of rat submandibular glands. *J Oral Pathol Med.* 1991; 20(9): 449-56.
13. Aihara, Scardino, Truong, Wheeler, Goad, Yang, dan Thompson. The Frequency of apoptosis correlates with the prognosis of gleason grade 3 adenocarcinoma of the prostate. *J Cancer.* 1995; 75(2): 523-9.
14. Paardekooper GMRM, Camelli S, Zeilstra JW, Coppes RP, dan Konings AWT. Radiation-induced apoptosis in relation to acute impairment of rat salivary gland function. *Int J Radiat Biol.* 1998; 73(6): 641-8.
15. Elmore S. Apoptosis: A Review of programmed cell death. *Toxicol Pathol.* 2007; 35(4): 495-516.
16. Lecomber, Downes, Mokhtari, dan Faulkner. Optimization of patient dose in programable dental panoramic radiograph. *Dentomaxillofacial Radiology* 2000; 29: 107-112.
17. Halliwell dan Gutteridge JMC. Free radical in biology and medicine. New York: Oxford University Press; 2000.
18. Droge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol.* 2002; 82: 47-95.
19. Mc Millan TJ dan Steel GG. DNA damage and cell killing: basic clinical radiobiology. Edisi II. London: Oxford University Press; 1997.
20. Cerqueira, Meireles, Lopes, Junqueira, Gomes, Trindade, dan Machado. Genotoxic effects of X-rays on keratinized mucosa cells during panoramic dental radiography. *Dentomaxillofacial Radiology* 2008; 37: 398-403.
21. Kastan, Onyekwere, Sidransky, Vogelstein, dan Craig. Participation of p53 protein in the cellular response of DNA damage. *Cancer Res.* 1991; 51: 6304-11.
22. Miyashita, Kralewski, Krajwska, Wang, Lin, Liebermann, Hoffman, dan Reed. Tumor suppressor p53 is a regulator of bcl-2 and bax gene expressor in vitro and in vivo. *Oncogene* 1994; 9: 1799-805.
23. Watters D. Molecular mechanisms of ionizing radiation-induced apoptosis. *Immunology and Cell Biology.* 1999; 77: 263-71.
24. Rahayu YC dan Joelijanto R. Jalur molekuler mekanisme apoptosis. *Jurnal Kedokteran Gigi Universitas Indonesia.* 2003; 10 (Edisi Khusus): 69-73.
25. Shinohara, Gobbel, Lamborn, Tada, dan Fike. Apoptosis in the subependyma of young adult rat after single and fractionated doses of X-rays. *Cancer Res.* 1997; 57: 2694-702