



# Radioterapi & Onkologi Indonesia

Journal of the Indonesian Radiation Oncology Society



## Penelitian Ilmiah

### PENGARUH KADAR *MALONDIALDEHYDE* DAN AKTIVITAS ANTIOKSIDAN ENZIMATIK *CATALASE* TERHADAP TOKSISITAS AKUT RADIASI PADA KANKER SERVIKS STADIUM LANJUT LOKAL

Rima Novirianythy, Sri Mutya Sekarutami

Departemen Radioterapi RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta

#### Abstrak / Abstract

#### Informasi Artikel

Riwayat Artikel

- Diterima April 2015
- Disetujui Mei 2015

Alamat Korespondensi:

dr. Rima Novirianythy, Sp.Onk Rad

E-mail: rima.novirianythy@gmail.com

Toksitas akut radiasi merupakan suatu proses yang diawali dengan kerusakan sel normal. *Malondialdehyde* (MDA) merupakan produk akhir dari peroksidasi lipid yang merupakan biomarker stres oksidatif. *Catalase* (CAT) adalah antioksidan enzimatis yang mengkatalisis H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> menjadi air dan oksigen. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah kadar MDA dan aktivitas CAT dapat dijadikan prediktor derajat toksitas akut radiasi pada kanker serviks stadium lanjut lokal. Penelitian ini merupakan studi kohort prospektif terhadap 30 pasien kanker serviks stadium lanjut lokal yang memenuhi kriteria inklusi di Departemen Radioterapi RS Cipto Mangunkusumo dari Juli sampai September 2013. Pemeriksaan kadar MDA dan aktivitas CAT dilakukan sebelum radiasi dan fraksi ke-15 dengan menggunakan spektrofotometer. Derajat toksitas akut radiasi dinilai tiap minggunya selama radiasi eksterna dan diklasifikasikan berdasarkan kriteria RTOG. Didapatkan rerata kadar MDA serum sebesar 7,6 +/- 1,2 nmol/mL, dan median aktivitas CAT sebesar 0,95 (0,80 – 1,36) U/mL. Pasca 15 kali radiasi eksterna didapatkan peningkatan kadar MDA serum menjadi 9,5 +/- 1,9 nmol/mL ( $p < 0,001$ ) dan penurunan aktivitas CAT menjadi 0,82 (0,71 – 0,96) ( $p < 0,001$ ). Tidak ditemukan hubungan yang bermakna antara kadar MDA dan aktivitas CAT awal serta perubahannya terhadap kejadian toksitas akut radiasi ( $p > 0,05$ ). Hasil penelitian ini memperlihatkan bahwa radiasi maupun kemoradiasi terbukti menyebabkan peningkatan kadar MDA dan penurunan aktivitas CAT pada kanker serviks stadium lanjut lokal, akan tetapi kadar MDA dan aktivitas CAT tidak dapat menjadi prediktor terhadap toksitas akut radiasi.

**Kata kunci :** *catalase*, kanker serviks, *malondialdehyde*, toksitas akut radiasi

*Acute radiation toxicity was a process which caused by irradiation and initiated by normal cell damage. Malondialdehyde (MDA) is the end product of lipid peroxidation, and is usually used as a biomarker to assess oxidative stress. Catalase (CAT) is an enzymatic antioxidant that catalyzes H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> into water and oxygen. The purpose of this study was to determine whether the levels of MDA and CAT activity can be used as a predictor of acute radiation toxicity in locally advanced cervical cancer. This is a prospective cohort study to 30 locally advanced cervical cancer patients who meet the inclusion criteria in the Radiotherapy Department of Cipto Mangunkusumo Hospital from July to September 2013. We measure MDA level and CAT activity before irradiation and on 15th fractions using spectrophotometry. Degree of acute radiation toxicity assessed every week during external beam radiotherapy using RTOG criteria. The mean of serum MDA levels is 7.6 +/- 1.2 nmol /mL, and the median of CAT activity is 0.95 (0.80 to 1.36) U /mL. We found elevated of serum MDA level to 9.5 +/- 1.9 nmol /mL ( $p < 0.001$ ) and CAT activity decreased to 0.82 (0.71 to 0.96) U /mL ( $p < 0.001$ ) on the 15th fraction of external beam irradiation. No statistically significant relationship is found between MDA level and CAT activity pre irradiation and its changes to the incidence of acuteradiation toxicity. This study showed that radiation or chemoradiation shown to cause an increase in MDA levels and decrease of CAT activity in locally advanced cervical cancer patients, but MDA levels and CAT activity cannot be a predictor of acute radiation toxicity*

**Keywords:** *acute radiation toxicity, catalase, cervical cancer, malondialdehyde*

## Pendahuluan

Kanker serviks adalah keganasan yang ketiga paling sering didiagnosis dan penyebab utama keempat kematian akibat kanker pada wanita di seluruh dunia, dengan insidens yang tinggi pada status sosial ekonomi yang rendah yang banyak dijumpai pada negara berkembang seperti Indonesia.<sup>1</sup>

Pada karsinogenesis, terjadi produksi radikal bebas yang berlebihan. Radikal bebas menyebabkan kerusakan sel baik secara langsung maupun melalui metabolit reaktifnya. Dalam kondisi ideal, terdapat mekanisme pertahanan dari antioksidan untuk mengimbangi aktivitas radikal bebas tersebut, seperti antioksidan enzimatis *catalase* (CAT). Radikal bebas juga menginduksi peroksidasi lipid yang mengarah kepada kerusakan membran sel. Produk akhir peroksidasi lipid yang dapat menjadi indikator stres oksidatif adalah *Malondialdehyde* (MDA).<sup>2-4</sup>

Radiasi atau kemoradiasi merupakan modalitas terpilih untuk kanker serviks stadium lanjut lokal. Radiasi bekerja melalui dua aksi, yaitu secara langsung dan tidak langsung. Aksi langsung yaitu radiasi secara langsung merusak molekul DNA pada jaringan target, sedangkan aksi tidak langsung melalui pembentukan radikal bebas melalui interaksi radiasi dengan molekul air yang merupakan komponen utama tubuh. Interaksi radikal bebas ini menyebabkan kerusakan sel, bukan hanya sel tumor namun juga mengancam integritas dan kelangsungan hidup sel normal sekitarnya, memberikan resiko cedera pada jaringan normal (toksisitas radiasi). Kemoterapi seperti kelompok *cisplatin-based* juga menghasilkan pembentukan radikal bebas melalui sistem *monooxygenase* microsomal hati, *xanthin oxidase* dan reaksi Fenton dan Haber-Weiss.<sup>5-10</sup>

Beberapa studi telah menunjukkan stres oksidatif berupa peningkatan peroksidasi lipid dan penurunan aktivitas antioksidan enzimatis pada kanker serviks. Keadaan ini bisa mengalami perubahan dengan adanya pemberian terapi radiasi dan kemoradiasi. Namun bagaimana pengaruhnya dengan toksisitas akut radiasi masih belum jelas. Penelitian ini menganalisis kadar MDA yang merupakan produk akhir peroksidasi lipid dan aktivitas CAT yang mewakili status antioksidan pada pasien kanker serviks stadium lanjut lokal yang menjalani terapi radiasi serta bagaimana pengaruhnya terhadap toksisitas akut radiasi.<sup>11-17</sup>

## Tinjauan Teoritis

Kanker serviks adalah kanker primer dari serviks (kanalis servikalis dan atau porsio).<sup>17</sup> Di Indonesia sendiri, kanker serviks merupakan kanker ketiga terbanyak pada wanita setelah kanker payudara dan kolorektal dengan perkiraan insiden 8,8% (137.628) serta kematian 2,6% (7.493).<sup>18-19</sup> Radioterapi merupakan tatalaksana utama kanker serviks stadium lanjut lokal. Pemberian radiasi lengkap yaitu radiasi eksterna dilanjutkan brakiterapi intrakaviter.<sup>2,17,19-21</sup>

Radiasi pengion menyebabkan kerusakan sel melalui dua cara, aksi langsung dan tidak langsung. Radiasi menyalurkan energi secara langsung kepada atom yang menyusun DNA, mengubah struktur kimianya dan menyebabkan malfungsi sel maupun kematian sel. Sedangkan aksi tidak langsung melalui radiolisis air menjadi radikal bebas. Radikal bebas dan metabolit reaktifnya bersifat merusak.<sup>22,23</sup>

Terapi radiasi dapat menyebabkan hilangnya fungsi jaringan normal, berkaitan dengan hilangnya aktivitas proliferasi sel punca atau akibat kerusakan pada sel yang lebih matur dan/atau akibat kerusakan pada stroma dan vaskuler.<sup>9,23</sup> Inflamasi yang diinduksi oleh radiasi serta pembentukan spesies oksigen reaktif (SOR) diduga berperan penting dalam respon jaringan normal terhadap kerusakan akibat radiasi.<sup>24</sup> Efek radiasi terhadap jaringan normal dikelompokkan menjadi respon awal (toksisitas akut) dan respon lambat (toksisitas kronik).<sup>9,23</sup> Toksisitas jaringan normal akibat radiasi juga dipengaruhi oleh berbagai faktor, salah satunya adalah pertahanan antioksidan endogen.<sup>22</sup>

Radikal bebas adalah atom atau molekul yang memiliki sebuah elektron yang tidak berpasangan di orbit luarnya (*unpaired electron*) dan memiliki reaktivitas tinggi serta kecenderungan membentuk radikal yang baru sehingga terjadi reaksi rantai (*chain reaction*) dan akan berhenti apabila dapat diredam (*quenched*) oleh antioksidan.<sup>2-4</sup> Metabolit oksigen utama yang dihasilkan melalui reduksi satu elektron adalah Spesies Oksigen Reaktif (SOR) yang terdiri dari superoksida (O<sub>2</sub><sup>-</sup>), radikal bebas hidroksil (OH<sup>·</sup>), hidrogen peroksida (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), serta radikal peroksil (RCOO<sup>·</sup>).<sup>2,4</sup>

Produk intermediat reaktif yang dihasilkan oleh stres oksidatif, juga dapat mengubah lapisan membran sel dan menyebabkan peroksidasi lipid dari asam lemak

tak jenuh ganda (*polyunsaturated fatty acids*/PUFA) melalui pembentukan radikal lipoperoksil (LOO•). Produk “breakdown” peroksida lipid dapat menjadi “oxidative stress second messengers”, karena waktu paruhnya yang lebih panjang dan kemampuannya untuk mengalami difusi dari tempat terbentuknya jika dibandingkan radikal bebas. Produk “breakdown” ini kebanyakan adalah aldehid, seperti *malondialdehyde*, *hexanal*, *4-hydroxynonenal*, atau acrolein yang merupakan komponen yang paling reaktif.<sup>25</sup>

*Malondialdehyde* (MDA) sebagai produk akhir dari peroksidasi lipid, adalah penanda yang baik dari kerusakan yang dimediasi radikal bebas dan stres oksidatif. Pengukuran MDA telah digunakan sebagai indikator peroksidasi lipid.<sup>3</sup> Pengukuran kadar MDA serum dapat dilakukan melalui beberapa cara, salah satunya adalah dengan metode *thiobarbituric acid-reactive substance* (TBARS). Dasar pemeriksaan adalah reaksi spektrofotometrik sederhana. Namun uji TBARS kurang spesifik uji ini juga mengukur produk aldehid lainnya termasuk produk nonvolatil yang terjadi akibat panas yang ditimbulkan pada saat pengukuran.<sup>3</sup> Dillioglulil dkk.<sup>27</sup> melaporkan korelasi kuat antara kadar MDA dalam serum dengan MDA pada jaringan kanker prostat dan signifikan secara statistik. Hal yang serupa juga dilaporkan di kanker payudara, sehingga MDA serum dapat menggambarkan kadar MDA di jaringan.<sup>28</sup>

Mekanisme pertahanan sel terhadap SOR meliputi antioksidan *scavenger*, seperti askorbat, glutation dan tioredoksin, dan enzim antioksidan seperti *superoxide dismutase*, *catalase*, *glutathione peroxidase* dan *thioredoxin reductase*.<sup>2,10</sup> *Catalase* (CAT) adalah protein heme yang mengkatalisis reaksi detoksifikasi hidrogen peroksida.<sup>10,28-29</sup> Adapun prinsip pengukuran aktivitas *catalase* dapat dilakukan dengan mengukur secara langsung melalui degradasi H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> oleh *catalase* dengan menggunakan *redox dye*. Deteksi bisa dilakukan secara *colorimetric* dengan menggunakan spektrofotometer maupun secara *fluorometric*.<sup>28</sup>

Bukti-bukti menunjukkan bahwa SOR terlibat dalam karsinogenesis pada manusia. Kadar SOR yang tinggi terlihat pada kebanyakan sel kanker. Produksi SOR melebihi mekanisme pertahanan antioksidan sel, menyebabkan terjadinya kerusakan sel.<sup>10</sup> Dibandingkan sel normal, sel kanker memiliki kadar SOR yang lebih tinggi, dan hal ini penting dalam inisiasi keganasan dan progresi kanker.<sup>2</sup>

Istilah stress oksidatif digunakan untuk menggambarkan ketidakseimbangan pasangan redoks.<sup>2</sup> Berbagai bukti eksperimental menunjukkan terjadi perubahan status oksidan dan antioksidan pada keganasan. Pada pasien keganasan kepala leher terdapat peningkatan kerusakan yang dimediasi oleh radikal bebas (stres oksidatif) dan ditemukan pada keadaan lebih lanjut menjadi lebih buruk selama radiasi karena terjadi ledakan SOR selama radiasi.<sup>36</sup> Salzman dkk.<sup>30</sup> melaporkan MDA dan parameter stres oksidatif lain dapat digunakan sebagai *oncomarker* pada keganasan kepala leher.

Pada kanker, terjadi produksi berlebihan dari radikal bebas. *Catalase*, *peroxidase* dan SOD berperan sebagai enzim ‘*scavenging*’, menghancurkan radikal bebas dan H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Terjadinya penurunan tajam aktivitas *catalase* dimungkinkan karena akumulasi H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> yang banyak. Hal ini berperan dalam reaksi degradatif jaringan termasuk kerusakan membran melalui peroksidasi lipid. Toksisitas radiasi menyebabkan defisiensi enzim antioksidan, sehingga sistem menjadi tidak efisien untuk mengatasi serangan radikal bebas. Inhibitor enzim tersebut kemungkinan diproduksi oleh tumor itu sendiri, dan kemudian mengganggu efisiensi enzim.<sup>32</sup>

Aktivitas antioksidan enzimatis seperti SOD, *catalase*, *Glutathione Peroxidase*, *Glutathione Reductase*, *Glutathione Serum Transferase* dan G6PDH menurun secara signifikan pada pasien kanker rongga mulut yang diradiasi.<sup>32</sup>

Chrons dkk.<sup>33</sup> menemukan peningkatan stres oksidatif pada kanker paru. Hal ini menunjukkan bahwa respon antioksidan dapat menjadi sebuah mekanisme protektif melawan produksi SOR, dimana kerusakan sel akibat radiasi menyebabkan pelepasan substansi antioksidan intraseluler. Namun peroksidasi lipid tidak terjadi setelah radiasi. Hal serupa dilaporkan oleh Malathi dkk.<sup>33</sup> yang studinya menunjukkan pasca radioterapi terjadi pengurangan peroksidasi lipid dan perbaikan/peningkatan status antioksidan pada keganasan kepala leher.

Penelitian Demirci dkk.<sup>11</sup> didapatkan pada pasien kanker serviks terjadi perubahan status antioksidan, namun tidak jelas apakah perubahan ini akibat proses karsinogenesis atau akibat paparan radiasi. Aktivitas *catalase* meningkat tinggi sebelum dan sesudah terapi

pada pasien kanker serviks. Level enzim kembali normal 6 bulan setelah terapi. Normalisasi aktivitas enzim ini menunjukkan efikasi terapi. Manoharan dkk.<sup>15</sup> melaporkan adanya peningkatan peroksidasi lipid dan pengurangan aktivitas antioksidan enzimatis pada eritrosit pasien kanker serviks.

Peningkatan SOR juga dapat diakibatkan pemberian kemoterapi, melalui sistem *monoxygenase* microsomal hati, meskipun mekanisme enzim lain seperti *xanthin oxidase* dan nonenzimatik yaitu reaksi Fenton dan Haber-Weiss juga berperan. Semua rejimen kemoterapi yang menginduksi apoptosis sel kanker akan menghasilkan radikal bebas. SOR yang dihasilkan dari cisplatin dapat meningkatkan peroksidasi lipid, yang mengganggu enzim dan protein struktural dan jalur apoptosis. Selain itu, cisplatin-induced apoptosis dapat melibatkan jalur inflamasi.<sup>25</sup>

## Metode Penelitian

Penelitian ini merupakan studi kohort prospektif untuk mengetahui status oksidan dan antioksidan serta pengaruhnya terhadap toksisitas akut radiasi pada pasien kanker serviks stadium lanjut lokal (stadium FIGO IIB hingga IIIB) yang menjalani terapi radiasi di Departemen Radioterapi RSUPN Cipto Mangunkusumo mulai dari bulan Juli sampai dengan September 2013. Sampel penelitian diambil secara konsekutif terhadap subyek yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Besar sampel dihitung berdasarkan prinsip *rule of thumb*, dimana 10 *event* mewakili satu prediktor/variabel.

Pada studi ini terdapat tiga prediktor yang memprediksi kejadian toksisitas ringan (skor 0-1) sebesar 100%, sehingga jumlah sampel adalah 10 per variabel. Dengan demikian dari perhitungan diperlukan total sampel pada penelitian ini sebanyak 30 orang. Sampel dibagi menjadi dua kelompok, yaitu kemoradiasi dan radiasi saja. Penentuan kemoradiasi atau radiasi saja berdasarkan surat rujukan dari Divisi Onkologi Obgin. Subjek penelitian akan mendapatkan terapi radiasi standar. Pengambilan darah vena untuk pemeriksaan MDA dan CAT dilakukan sebelum dimulai terapi radiasi dan setelah menjalani radiasi fraksi ke-15. Darah vena diambil sebanyak 5 ml, lalu dimasukkan ke dalam tabung ependorf, disentrifugasi pada 3000 rpm selama 15 menit dengan suhu ruangan. Serum yang terpisah dari sel

darah merah selanjutnya digunakan untuk pemeriksaan MDA dan CAT. Sampel serum disimpan dalam nitrogen cair dengan suhu -80 °C di Laboratorium Departemen Radioterapi RSUPN-CM.

Kadar MDA diukur dari sampel darah vena yang diambil pada saat sebelum radiasi dan pada fraksi ke-15 radiasi eksterna. Prinsip pemeriksaan ini berdasarkan reaksi dari *Thiobarbituric Acid Reactive Substances* (TBARS) dengan *thiobarbituric acid* (TBA) dalam serum yang menghasilkan warna merah muda dengan menggunakan *QuantiChrom TBARS Assay Kit (DTBA-100, Bioassays)*. Pembacaan spektrofotometri dilakukan pada panjang gelombang 535 nm. Intensitas warna yang dihasilkan bersifat proporsional secara langsung dengan konsentrasi TBARS pada serum. Pemeriksaan kadar MDA serum dilakukan di Laboratorium Departemen Radioterapi RSUPN-CM dan Laboratorium Terpadu FKUI.

Aktivitas *catalase* serum diukur dari sampel darah vena yang diambil pada saat sebelum radiasi dan pada fraksi ke-15 radiasi eksterna. Prinsip pemeriksaan ini adalah reaksi redoks dimana H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> dipecah (degradasi) akibat adanya enzim *catalase* yang ditandai dengan perubahan warna. Pemeriksaan ini menggunakan *EnzyChrom Catalase Assay Kit (ECAT-100, Bioassays)*. Pembacaan spektrofotometri dilakukan pada panjang gelombang 570nm. Pemeriksaan aktivitas *catalase* dilakukan di Laboratorium Departemen Radioterapi RSUPN-CM dan Laboratorium

Penilaian toksisitas akut dinilai secara periodik tiap minggunya selama radiasi eksterna. Toksisitas akut radiasi dinilai berdasarkan kriteria RTOG.

## Hasil Penelitian

Pada penelitian ini didapatkan 30 subyek penelitian yang memenuhi kriteria inklusi. Stadium kanker serviks yang menjadi sampel penelitian ini adalah stadium IIB – IIIB berdasarkan kriteria FIGO. Pada penelitian ini modalitas terapi yang diberikan meliputi kemoradiasi 10 (33,4%) dan radiasi saja 20 (66,6%). Seluruh subyek penelitian diradiasi dengan teknik *whole pelvic AP-PA*. Profil lengkap karakteristik pasien dan faktor risiko disajikan secara lengkap pada tabel 1 dan tabel 2.

Tabel 1. Karakteristik pasien

Karakteristik	n (30)	%
Kelompok umur		
< 30 thn	1	3,3
30 - 39 thn	5	16,7
40- 49 thn	7	23,3
50 – 59 thn	16	53,3
≥ 60 thn	1	3,3
Stadium FIGO		
Stadium II-B	9	30,0
Stadium III-B	21	70,0
Jenis Histopatologi		
KSS	23	76,7
Adenokarsinoma	4	13,3
Adenoskuamosa		
Neuroendokrin	1	3,3
Diferensiasi		
Baik	7	23,3
Sedang	17	56,7
Buruk	6	20,0
Jenis Terapi		
Kemoradiasi	10	33,3
Radiasi saja	20	66,7
Kemoterapi		
1-2 kali	7	70,0
>2 kali	3	30,0
Jenis Kemoterapi		
<i>Cisplatin weekly</i>	5	50,0
<i>Cisplatin- ifosfomide</i>	5	50,0
Jenis Pesawat Radiasi		
Cobalt 60	16	53,3
Linac	14	46,7

Data MDA memiliki sebaran normal, sehingga digunakan nilai rerata, sementara CAT memiliki sebaran data yang tidak normal sehingga digunakan nilai median. Pada tabel 3 dengan uji t berpasangan untuk kadar MDA didapatkan peningkatan rerata kadar MDA secara bermakna dari 7,6 +/- 1,2 nmol/mL menjadi 9,5 +/- 1,9 nmol/mL pada fraksi kelima-belas ( $p < 0,001$ ). Demikian pula terdapat penurunan aktivitas CAT yang bermakna pada fraksi kelimabelas dibandingkan aktivitas awal dari 0,95 (0,80 – 1,36) U/mL menjadi 0,82 (0,71 – 0,96) ( $p < 0,001$ ).

Pada gambar 1, 2, 3, dan 4 berturut-turut dapat dilihat derajat toksisitas akut berdasarkan kriteria RTOG yang

Tabel 2. Karakteristik faktor risiko

Karakteristik	n (30)	%
Status gizi subyek		
Normo weight	9	30,0
Over weight	21	70,0
Kontak seksual pertama		
< 20 thn	22	73,3
≥ 20 thn	8	26,7
Pernikahan		
1 kali	23	76,7
>1 kali	7	23,3
Paritas		
1-2 anak	11	36,7
>3 anak	19	63,3
Pekerjaan		
IRT	23	76,7
Wiraswasta	7	23,3

Tabel 3. Kadar MDA dan CAT pre radiasi dan pasca radiasi 15x

Parameter	Awal	Pasca 15x	Nilai P
	Rerata / Median	Rerata / Median	
Kadar MDA	7,6 ± 1,2	9,5 ± 1,9	0,000
Aktivitas CAT*)	0,95 (0,80 – 1,36)	0,82 (0,71 – 0,96)	0,000

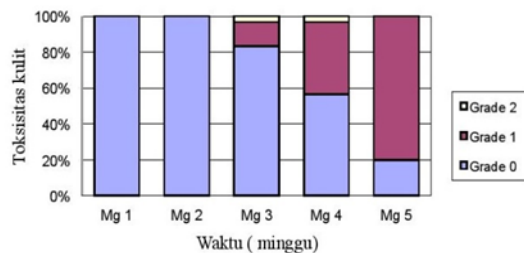
terjadi pada kulit, gastrointestinal, traktus urinarius, dan hematologi selama radiasi.

Toksisitas kulit derajat 1 dijumpai pertama sekali pada minggu ketiga radiasi eksterna yaitu sebesar 13,3% dan terbanyak pada minggu kelima yaitu sebesar 80%. Toksisitas kulit derajat 2 mulai dijumpai pada minggu ketiga sebesar 3,3%.

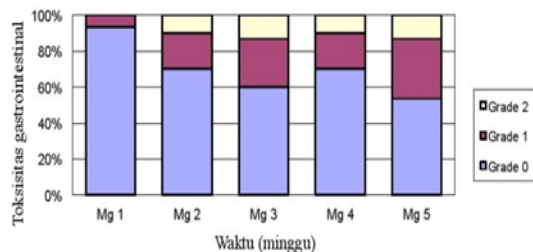
Toksisitas gastrointestinal derajat 1 sudah muncul di minggu pertama radiasi eksterna, yaitu sebesar 6,7%, dan terbanyak terjadi pada minggu kelima (33,3%). Toksisitas derajat 2 mulai terjadi pada minggu kedua (10%) dan terbanyak pada minggu kelima (13,3%).

Toksisitas traktus urinarius derajat 1 mulai muncul di minggu pertama (13,35) dan terbanyak pada minggu keempat (20%). Toksisitas derajat 2 terjadi pada minggu ke tiga 1 kasus (3,3%) dan minggu kelima 1 kasus (3,3%).

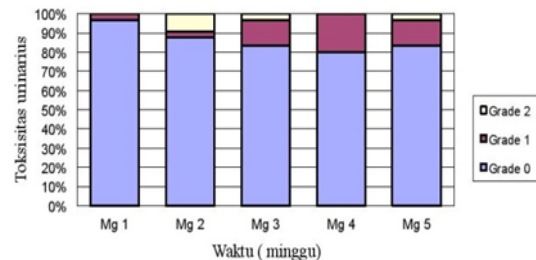
Gambar 1. Toksisitas akut kulit selama radiasi



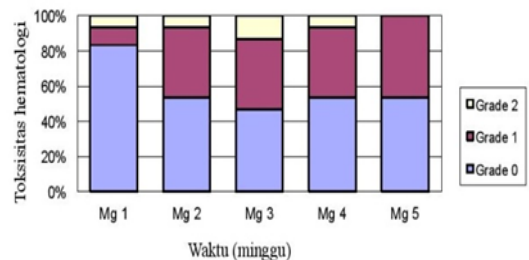
Gambar 2. Toksisitas akut gastrointestinal selama radiasi



Gambar 3. Toksisitas akut traktus urinarius selama radiasi



Gambar 4. Toksisitas akut hematologi selama radiasi



Toksisitas hematologi mulai terjadi sejak minggu pertama radiasi, dengan kejadian derajat 1 (10%) dan derajat 2 (6,7%). Hal ini sulit dibedakan apakah murni akibat toksisitas radiasi ataukah perjalanan penyakit (anemia karena perdarahan).

Pada keseluruhan organ yang diamati, tidak dijumpai toksisitas derajat 3 dan 4. Sehingga pada analisis statistik, peneliti mengelompokkan menjadi toksisitas negatif yang mewakili toksisitas derajat 0 dan toksisitas positif yang mewakili toksisitas derajat 1 dan 2.

Tabel 4 menunjukkan tidak dijumpai hubungan yang bermakna antara kadar MDA awal dengan toksisitas akut kulit ( $p=0,771$ ). Begitu juga tidak dijumpai hubungan yang bermakna antara aktivitas CAT dengan toksisitas akut kulit ( $p=0,407$ ).

Pada tabel 5 dapat dilihat analisa statistik antara kadar MDA awal dengan toksisitas akut gastrointestinal tidak

Tabel 4. Hubungan antara kadar MDA dan aktivitas CAT awal dengan toksisitas kulit.

Parameter	Toksisitas Akut Kulit		Nilai P
	Positif	Negatif	
Kadar MDA	$7,57 \pm 1,16$	$7,73 \pm 1,31$	0,771
Aktivitas CAT	$0,95 \pm 0,14$	$1,02 \pm 0,12$	0,407

dijumpai hubungan yang bermakna antara keduanya ( $p=0,815$ ). Begitu juga tidak dijumpai hubungan yang bermakna antara aktivitas CAT dengan toksisitas akut gastrointestinal ( $p=0,472$ ).

Tabel 6 menunjukkan analisa statistik antara kadar MDA awal dengan toksisitas akut traktus urinarius tidak dijumpai hubungan yang bermakna antara keduanya ( $p=0,414$ ). Begitu juga tidak dijumpai hubungan yang bermakna antara aktivitas CAT dengan toksisitas akut traktus urinarius ( $p=0,752$ ).

Tabel 7 menunjukkan analisa statistik antara kadar MDA awal dengan toksisitas akut hematologi tidak dijumpai hubungan yang bermakna antara keduanya ( $p=0,260$ ). Begitu juga tidak dijumpai hubungan yang bermakna antara aktivitas CAT dengan toksisitas akut hematologi ( $p=0,614$ ).

Tabel 5. Hubungan antara kadar MDA dan aktivitas CAT awal dengan toksisitas gastrointestinal

Parameter	Toksisitas Akut Gastrointestinal		Nilai P
	Positif	Negatif	
Kadar MDA	$7,66 \pm 1,30$	$7,56 \pm 1,09$	0,815
Aktivitas CAT	$0,99 \pm 0,10$	$0,96 \pm 0,16$	0,472

Tabel 6. Hubungan antara kadar MDA dan aktivitas CAT awal dengan toksisitas traktus urinarius

Parameter	Toksitas Akut Traktus Urinarius		Nilai P
	Positif	Negatif	
Kadar MDA	8,00 ± 0,73	7,52 ± 1,23	0,414
Aktivitas CAT	0,96 ± 0,11	0,98 ± 0,14	0,752

Dari tabel 8, 9, 10, dan 11) terlihat tidak terdapat hubungan yang bermakna secara statistik antara perubahan kadar MDA dan aktivitas CAT dengan toksisitas akut kulit, gastrointestinal, traktus urinarius dan hematologi ( $p > 0,05$ ). Maka dapat disimpulkan bahwa peningkatan atau penurunan kadar MDA dan aktivitas CAT tidak mempunyai pengaruh terhadap kejadian toksisitas akut radiasi yaitu toksisitas kulit, gastrointestinal, traktus urinarius dan hematologi. Pada tabel 12 dapat dilihat hubungan antara kelompok terapi (radiasi dan kemoradiasi) dengan toksisitas akut radiasi

Tabel 8. Hubungan antara perubahan kadar MDA dan aktivitas CAT dengan toksisitas akut kulit.

Perubahan kadar	Toksitas Akut Kulit		Nilai P
	Positif	Negatif	
Kadar MDA			
Naik	22	6	1,000
Tetap	2	0	
Aktivitas CAT			
Turun	21	6	1,000
Tetap	3	0	

Ket: Uji Fisher Exact

Tabel 9. Hubungan antara perubahan kadar MDA dan aktivitas CAT dengan toksisitas akut gastrointestinal.

Perubahan kadar	Toksitas Akut Gastrointestinal		Nilai P
	Positif	Negatif	
Kadar MDA			
Naik	12	16	0,209
Tetap	2	0	
Aktivitas CAT			
Turun	13	14	1,000
Tetap	1	2	

Ket: Uji Fisher Exact

Tabel 7. Hubungan antara kadar MDA dan aktivitas CAT awal dengan toksisitas akut hematologi

Parameter	Toksitas Akut Hematologi		Nilai P
	Positif	Negatif	
Kadar MDA	7,87 ± 1,25	7,38 ± 1,09	0,260
Aktivitas CAT	0,99 ± 0,12	0,96 ± 0,15	0,614

kulit, gastrointestinal dan hematologi. Analisa statistik menunjukkan tidak terdapat hubungan yang bermakna secara statistik ( $p > 0,05$ ) sehingga dapat disimpulkan kelompok terapi tidak berpengaruh terhadap kejadian toksisitas akut kulit, gastrointestinal, dan hematologi. Namun jika dihubungkan dengan toksisitas akut traktus urinarius didapatkan perbedaan bermakna secara statistik ( $p=0,031$ ), sehingga bisa disimpulkan bahwa kelompok terapi berpengaruh terhadap kejadian toksisitas akut traktus urinarius.

Tabel 10. Hubungan antara perubahan kadar MDA dan aktivitas CAT dengan toksisitas akut traktus urinarius.

Perubahan kadar	Toksitas Akut Traktus Urinarius		Nilai P
	Positif	Negatif	
Kadar MDA			
Naik	5	23	1,000
Tetap	0	2	
Aktivitas CAT			
Turun	4	23	0,433
Tetap	1	2	

Ket: Uji Fisher Exact

Tabel 11. Hubungan antara perubahan kadar MDA dan aktivitas CAT dengan toksisitas akut hematologi.

Perubahan kadar	Toksitas Akut		Nilai P
	Positif	Negatif	
Kadar MDA			
Naik	12	16	0,209
Tetap	2	0	
Aktivitas CAT			
Turun	13	14	1,000
Tetap	1	2	

Ket: Uji Fisher Exact

Tabel 12. Hubungan antara jenis terapi dan kejadian toksisitas.

Toksisitas	Jenis Terapi		Nilai P
	Kemoradiasi	Radiasi	
Toksisitas kulit			
Positif	8	16	1,000
Negatif	2	4	
Toksisitas gastrointestinal			
Positif	7	7	0,122
Negatif	3	13	
Toksisitas traktus urinarius			
Positif	4	1	0,031
Negatif	6	19	
Toksisitas hematologi			
Positif	5	9	1,000
Negatif	5	11	

Ket: Uji Fisher Exact

## Diskusi

Pada penelitian ini didapatkan kadar MDA serum yang tinggi pada pasien kanker serviks stadium lanjut lokal, yaitu sebesar  $7,6 \pm 1,2$  nmol/mL. Hasil pada studi ini mendekati hasil oleh Demirci dkk.<sup>13</sup> Mereka mendapatkan rerata kadar MDA pada plasma pasien kanker serviks sebesar  $7,06 \pm 3,18$  mM dengan tingkat antioksidan secara signifikan berbeda antara pasien kanker serviks dan kontrol. Kadar MDA yang lebih rendah kadar MDA pada kanker serviks sebesar  $4,23 \pm 0,69$  nmol/mL. Shariff dkk,<sup>34</sup> melaporkan peningkatan kadar MDA serum pada pasien keganasan kepala leher sebelum radiasi dibandingkan dengan subyek sehat dengan signifikansi statistik tinggi ( $P < 0,001$ ).

Pada penelitian ini, aktivitas antioksidan enzimatis CAT didapatkan hasil yang rendah, yaitu  $0,95$  ( $0,80 - 1,36$ ) U/mL. Nilai ini lebih rendah bila dibandingkan dengan nilai CAT pada orang normal. Goth<sup>35</sup> melaporkan nilai rerata CAT serum pada populasi normal sebesar  $50,5 \pm 18,1$  kU/l (U/mL). Nilai yang rendah ini kemungkinan disebabkan peroksidasi lipid yang tinggi pada kanker serviks stadium lanjut lokal, sehingga CAT yang tersedia telah terpakai untuk mengatasi stres oksidatif. Kadar MDA serum yang tinggi dan rendahnya aktivitas CAT serum pada kanker serviks stadium lanjut lokal ini mencerminkan peningkatan stres oksidatif dan peroksidasi lipid di dalamnya, yang mungkin disebabkan oleh interaksi berbagai agen karsinogenik, menghasilkan radikal bebas dalam jumlah banyak atau mungkin karena sistem

antioksidan endogen yang rendah di dalam tubuh pasien tersebut. Hal ini sesuai dengan teori yang menyatakan bahwa pada kanker terdapat stres oksidatif endogen yang tinggi secara *in vitro* dan *in vivo*.<sup>2</sup> Peningkatan peroksidasi lipid menyebabkan deplesi antioksidan pada sirkulasi, selain akibat dari sekuestrasi sel tumor itu sendiri.<sup>12</sup> Penurunan aktivitas CAT dimungkinkan karena akumulasi H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> yang banyak.<sup>32</sup>

Pasca 15 kali radiasi, didapatkan peningkatan kadar MDA dibandingkan kadar awal yang signifikan secara statistik dengan nilai  $p < 0,001$ . Hal ini menunjukkan radiasi mempengaruhi kadar MDA. Radiasi melalui efek tidak langsung menyebabkan pembentukan radikal bebas. Begitu juga dengan aktivitas CAT ini semakin menurun pada fraksi kelima belas radiasi eksterna. Secara statistik, perubahan aktivitas CAT sebelum dan pasca 15 kali radiasi eksterna bermakna ( $p < 0,001$ ), sehingga bisa disimpulkan radiasi menyebabkan penurunan aktivitas CAT. Hal ini berkaitan dengan semakin meningkatnya peroksidasi lipid selama radiasi, sehingga CAT yang terpakai juga semakin banyak. Peningkatan produksi radikal bebas, penurunan aktivitas dari mekanisme pertahanan antioksidan atau konsumsi antioksidan yang meningkat menyebabkan stres oksidatif.

Peroksidasi lipid mungkin menjadi salah satu penyebab utama kerusakan selama radiasi. Sel memiliki pertahanan antioksidan endogen yang kuat terhadap peningkatan peroksidasi lipid dan ROS, di antaranya enzim katalase (CAT) enzim, yang merupakan garis



pertahanan pertama melawan hidrogen peroksida. Penurunan aktivitas CAT yang signifikan menunjukkan dekomposisi H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (membentuk H<sub>2</sub>O dan O<sub>2</sub>).

Mehrothra dkk.<sup>11</sup> juga menemukan hubungan yang signifikan antara pemberian radioterapi dengan perubahan status antioksidan enzimatik dan peroksidasi lipid pada pasien kanker serviks. Terdapat kenaikan yang signifikan ( $p < 0,001$ ) dari kadar MDA pada 24 jam pertama setelah fraksi pertama radioterapi. Hal ini sejalan dengan teori bahwa radiasi menyebabkan pembentukan radikal bebas. Namun yang membedakan adalah perubahan pada studi oleh Mehrothra dkk.<sup>11</sup> diamati pada 24 jam pertama, sedangkan studi ini pada fraksi ke lima belas.

Peningkatan peroksidasi lipid dan penurunan antioksidan merupakan bukti keterlibatan stres oksidatif pada keganasan. Radioterapi menyebabkan peningkatan peroksidasi lipid dan penurunan antioksidan, meskipun pada akhir sesi radioterapi justru terjadi pengurangan peroksidasi lipid dan perbaikan status antioksidan.

Pada penelitian ini, baik pemeriksaan MDA maupun CAT dilakukan dari sampel serum. Dillioglulil dkk.<sup>27</sup> melaporkan korelasi kuat antara kadar MDA dalam serum dengan MDA pada jaringan kanker prostat dan signifikan secara statistik ( $r=0,63$ ,  $p<0,001$ ). Hal yang serupa juga dilaporkan di kanker payudara, sehingga MDA serum dapat menggambarkan kadar MDA di jaringan.<sup>28</sup>

Toksistas gastrointestinal akut merupakan toksistas akut yang umum dijumpai pada studi ini. Manifestasi toksistas ini berupa *abdominal discomfort* serta diare. Toksistas kulit ditandai dengan eritema ringan pada minggu-minggu awal radiasi hingga timbulnya hiperpigmentasi pada minggu berikutnya. Disuria adalah gejala toksistas traktus urinarius yang paling umum terjadi. Biasanya timbul pada minggu kedua. Toksistas hematologis yang diamati pada penelitian ini berupa anemia, trombositopenia, dan leukopenia. Anemia merupakan toksistas yang paling sering terjadi, namun hal ini sulit dibedakan dengan perjalanan penyakit kanker serviks itu sendiri. Meskipun radiasi pada pelvis turut mencakup tulang pelvis yang merupakan organ hematopoetik.

Pada penelitian ini, toksistas akut baik kulit, gastrointestinal, traktus urinarius maupun hematologi hanya

dijumpai toksistas derajat 1 dan 2. Tidak dijumpai adanya toksistas akut derajat 3 atau 4 pada penelitian ini. Hal tersebut dimungkinkan karena jumlah sampel yang relatif sedikit. Selain itu hal ini juga dapat menandakan penatalaksanaan toksistas akut radiasi yang sudah cukup baik di Departemen Radioterapi RSCM. Pengukuran toksistas pada penelitian ini yang hanya dilakukan selama radiasi eksterna saja juga berperan terhadap rendahnya angka toksistas akut radiasi.

Dari perhitungan statistik tidak dijumpai hubungan antara jenis terapi dengan toksistas akut kulit, gastrointestinal dan hematologi. Namun kejadian toksistas akut traktus urinarius dijumpai lebih tinggi pada kelompok kemoradiasi. Hal ini sesuai dengan teori yang menyatakan bahwa kemoradiasi memberikan toksistas yang lebih tinggi dibandingkan radiasi saja, meskipun tinjauan sistematis toksistas pada kanker serviks oleh Kirwan dkk.<sup>37</sup> melaporkan toksistas hematologi derajat 1 dan 2 serta toksistas gastrointestinal lebih tinggi pada kelompok kemoradiasi. Hal ini kemungkinan disebabkan masih kurangnya *compliance* pasien terhadap kemoterapi. Pada studi ini 50% pasien yang mendapat kemoterapi konkuren hanya mendapatkan 2 siklus kemoterapi. Sisanya 20% sebanyak 1 kali, 30% sebanyak 3 kali. Sehingga bisa disimpulkan kemoterapi konkuren yang diterima pasien jumlahnya sedikit.

Pemberian radioterapi dan kemoterapi secara bersamaan (kemoradiasi) menghasilkan efek aditif atau sinergis berupa pengurangan fraksi hipoksia, sinkronisasi siklus sel, dan penghambatan perbaikan radiasi oleh sel tumor. Efek ini juga dapat mempengaruhi jaringan normal sehingga potensi kerusakan dua populasi sel yang beragam, yaitu kerusakan pada sel-sel yang memperbanyak diri secara cepat yang dapat menyebabkan toksistas akut, dan kerusakan pada sel-sel yang bereproduksi lebih lambat yang dapat menyebabkan toksistas kronis.

Kirwan dkk.<sup>37</sup> dan Wiczorek<sup>38</sup> melaporkan meskipun toksistas pada kelompok kemoradiasi meningkat, namun tidak ada peningkatan *overall treatment time* maupun pengurangan dosis radiasi yang diberikan jika dibandingkan dengan radiasi saja. Rejimen berbasis cisplatin telah menunjukkan sedikit toksistas dibandingkan kombinasi rejimen yang lain. Tan dkk.<sup>39</sup> menunjukkan bahwa kemoradiasi menggunakan cisplatin memiliki toksistas lebih tinggi dibanding radiasi saja tetapi masih memiliki toleransi yang baik.

Maduro dkk.<sup>40</sup> melaporkan toksisitas utama kemoradiasi adalah hematologis dan gastro-intestinal. Sementara pada penelitian kami, kemoradiasi hanya berpengaruh terhadap toksisitas akut urinarius.

Hasil serupa didapatkan oleh Gunawan dkk.<sup>41</sup> dimana kejadian toksisitas akut hematologi gastrointestinal, dan genitourinarius pada kelompok kemoradiasi lebih tinggi dibandingkan radiasi saja. Toksisitas akut gastrointestinal dan traktus urinarius derajat 2 dan 3 akut adalah efek samping utama dalam penelitian mereka. Namun sayangnya, pada penelitian ini tidak dilakukan sub analisis berdasarkan jenis rejimen kemoterapi yang digunakan, karena terbatasnya jumlah subyek penelitian.

Baik kadar MDA awal maupun perubahan pasca 15 kali radiasi eksterna, keduanya secara statistik tidak berpengaruh terhadap toksisitas akut pada kulit, gastrointestinal, traktus urinarius dan hematologi. Begitu juga dengan aktivitas CAT awal dan perubahan CAT pasca 15 kali radiasi eksterna. Hal ini menunjukkan baik kadar MDA dan aktivitas CAT awal dan perubahannya tidak dapat menjadi prediktor bagi toksisitas akut radiasi.

Kurangnya angka toksisitas akut radiasi yang terjadi pada subyek penelitian menyebabkan tidak ditemukan hubungan yang bermakna antara hal tersebut. Bahkan juga tidak terlihat adanya kecenderungan perbedaan di antara keduanya (toksisitas positif vs negatif). Hal ini tidak sesuai dengan teori yang menyatakan bahwa ROS menyebabkan kerusakan dan kematian sel melalui proses peroksidasi lipid, protein dan DNA. Peningkatan peroksidasi lipid yang ditandai oleh MDA semestinya mencerminkan semakin banyak pula kerusakan sel baik pada tumor maupun jaringan normal. Toksisitas radiasi merupakan suatu proses yang diawali oleh kerusakan sel normal akibat radiasi, sehingga peningkatan MDA semestinya sejalan dengan toksisitas akut radiasi. Sedangkan pada studi ini peningkatan MDA tidak sejalan dengan toksisitas akut radiasi yang muncul. Selain itu efek proteksi yang diperoleh dari aktivitas antioksidan endogen seperti CAT juga rendah pada penelitian ini, sehingga tidak bisa dikatakan bahwa rendahnya toksisitas karena proteksi yang baik. Belum terbuktinya hubungan antara kadar MDA dan aktivitas CAT pada studi ini masih memerlukan analisis yang lebih mendalam. Selain itu terdapat berbagai faktor lain yang berperan dalam toksisitas akut radiasi.

Meskipun studi ini merupakan kohort prospektif, namun tidak terlepas dari banyaknya keterbatasan. Adapun keterbatasan penelitian ini adalah jumlah sampel penelitian yang kecil sehingga variabel yang dinilai kurang terwakili oleh jumlah subyek yang ada. Selain itu penatalaksanaan radiasi dan toksisitas radiasi di Departemen Radioterapi RSCM sudah adekuat, sehingga angka toksisitas akut yang terjadi pada pasien kanker serviks stadium lanjut lokal relatif sedikit dan ringan. Metode pemeriksaan stress oksidatif yang digunakan dalam studi ini merupakan teknik yang relatif sederhana dan dapat dipengaruhi oleh banyak faktor perancu (kurang spesifik). Sehingga diperlukan penelitian serupa dengan jumlah sampel yang lebih besar dan metode pemeriksaan yang lebih spesifik untuk mendapatkan hasil yang lebih baik dan bermakna secara statistik dan klinik.

### Kesimpulan dan Saran

Pada penelitian ditemukan bahwa terjadi stress oksidatif pada pasien-pasien kanker serviks stadium lanjut lokal, yang ditandai oleh kadar MDA serum yang tinggi dan aktivitas CAT yang rendah. Radiasi maupun kemoradiasi sendiri menyebabkan peningkatan kadar MDA dan penurunan aktivitas CAT pada pasien kanker serviks stadium lanjut lokal. Namun, Kadar MDA dan aktivitas CAT tidak dapat menjadi prediktor terhadap toksisitas akut kulit, gastrointestinal, traktus urinarius dan hematologi pada pasien kanker serviks stadium lanjut lokal. Kemoradiasi tidak meningkatkan kejadian toksisitas akut radiasi kulit, gastrointestinal dan hematologi, namun meningkatkan kejadian toksisitas akut traktus urinarius

Untuk mengatasi keterbatasan penelitian diperlukan penelitian serupa dengan jumlah sampel yang lebih besar dan metode pemeriksaan yang lebih spesifik untuk mendapatkan hasil yang lebih baik dan bermakna secara statistik dan klinik. Selain itu, diperlukan penelitian lanjutan pada subjek yang sama untuk menilai pengaruh MDA/CAT terhadap toksisitas kronik radiasi dan penelitian yang menghubungkan toksisitas akut radiasi dengan faktor prediktor yang lain.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Jemal A, Bray F, Center M M, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61:69–90.
2. Dayem AA, Choi HY, Kim JH, Cho SG. Role of oxidative stress in stem, cancer, and cancer stem cells. *Cancer* 2010;2:859-84.
3. Halliwell B. Oxidative stress and cancer: have we moved forward?. *Biochem J* 2007;401:1-11.
4. Donne ID, Rossi R, Colombo R, Giustarini D, Milzani A. Biomarkers of oxidative damage in human disease. *Clin Chem* 2006;52(4):601-23.
5. Perez CA, Kavanagh BD. Uterine cervix. In: Perez CA, Brady LW, Halperin EC, Schmidt-Ullrich RK, editors. *Principles and practice of radiation oncology* 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.p.1532-1609.
6. Barbera L, Thomas G. Management of early and locally advanced cervical cancer. *Sem Oncol* 2009;36(2):155-69.
7. NCCN. Cervical cancer. [internet]. 2012 2009 [cited 2012 Jul 13] Available from: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/cervical.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/cervical.pdf)
8. Beyzadeoglu M, Ozyigit G, Ebruli C. Radiobiology. In: Beyzadeoglu M, Ozyigit G, Ebruli C, editors. *Basic Radiation Oncology*. Springer;2010.p.71-142.
9. *Radiation Biology: A Handbook for teachers*. International Atomic Energy Agency, Vienna, 2010.
10. Reuter S, Gupta SC, Chaturvedi MM, Aggarwal BB. Oxidative stress, inflammation, and cancer: how are they linked?. *Free radic biol med* 2010;49:1603-16
11. Mehrotra S, Jaiswar SP, Singh U, Sachan R, Mahdi AA. The effect of radiotherapy on oxidants and antioxidants in cervical neoplasia. *J Obst Gynecol India* 2006;56(5):435-39.
12. Manju V, Kalaivani Sailaja N, Nalini N. Circulating lipid peroxidation and antioxidant status in cervical cancer patients : a case control study. *Clin Biochem* 2002;35:621-25.
13. Demirci S, Ozsaran Z, Celik HA, Aras AB, Aydin HH. The interaction between antioxidant status and cervical cancer: a case control study. *Tumori* 2011;97(3):290-95.
14. Sharma A, Rajappa M, Satyam A, Sharma M. Oxidant/anti-oxidant dynamics in patients with advanced cervical cancer: correlation with treatment response. *Mol Cell Biochem* 2010;34:65-72.
15. Manoharan S, Kolanjiappan K, Kayalvizhi M. Enhanced lipid peroxidation and impaired enzym antioxidant activities in the erythrocytes of patients with cervical carcinoma. *Cell Mol Biol Lett* 2004;9:699-707
16. Ahmed MI, Fayed ST, Hossein H, Tash FM. Lipid peroxidation and antioxidant status in human cervical carcinoma. *Dis Markers* 1999;15:283-91.
17. Andrijono. *Kanker Serviks*. Edisi ke-3. Jakarta: Pustaka Spirit; 2009. p.59-125.
18. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. *GLOBOCAN 2008(2)*, Cancer incidence and mortality worldwide: IARC cancer base. Lyon France: International Agency for Research on Cancer, 2010. Available from: <http://globocan.iarc.fr>. Accessed Juni 2012.
19. Aziz MF. Gynecological cancer in Indonesia. *J Gynecol Oncol* 2009;20(1):8-10
20. Franco EL, Duarte-Franco E, Ferenczy A. Cervical cancer: epidemiology, prevention and the role of human papillomavirus infection. *CMAJ* 2001;164(7):1017-25.
21. Mayr NA, Small W Jr, Gaffney DK. Cervical cancer. In: Lu JL, Brady LW, editors. *Decision making in radiation oncology*. Heidelberg: Springer, 2011(2):.p.661-701.
22. Borek C. Antioxidants and radiation therapy. *J Nutr* 2004;134:3207S- 09S
23. Adamson D. The Radiobiological basic of radiation side effects. In :Faithfull S, Wells M, editors. *Supportive Care in Radiotherapy*. New York: Churchill Livingstone;2004. p.71-95.
24. Hill RP, Zaidi A, Mahmood J, Jelveh S. Investigations into the role of inflammation in normal tissue response to irradiation. *Radiother and Oncol*, 2011;101:73–79.
25. Faithfull S. Assessing the impact of radiotherapy. In: Faithfull S, Wells M, editors. *Supportive Care in Radiotherapy*. New York:Churchill Livingstone;2004. p.96-117.
26. Min JY, Lim SO, Jung G. Downregulation of catalase by reactive oxygen species via hypermethylation of CpG island II on the Catalase promoter. *FEBS Lett* 2010;584:2427–32.
27. Dillioglulil MO, Mekik H, Muezzinoglu B, Ozkan TA, Demir CG, et al. Blood and tissue nitric oxide and malondialdehyde are prognostic indicators of localized prostate cancer. *Int Urol Nephrol* 2012;44(6):1691- 96.
28. Gonenc A, Erten D, Aslan S, Akinchi M, Sinsek B, et al. Lipid peroxidation and antioxidant status in blood and tissue of malignant breast tumor and benign breast disease. *Cell Biol Inter* 2006;30:376- 80.
29. Benedet JL, Bender H, Jones III H, Ngan HYS, Pecorelli S. Staging classifications and clinical practice: guidelines for gynaecological cancer. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. *Int. J. Gynecol and Obst.*, 2000;70: 209-62.
30. Salzman R, Pácal L, Tomandl J, Ka&ková K, Tóthová E, Gál B, et al. Elevated malondialdehyde correlates with the extent of primary tumor and predicts poor prognosis of oropharyngeal cancer. *Anticancer Res*

- 2009;29:4227-32.
31. Gupta A, Bhatt MLB, Misra MK. Assesment of free radical-mediated damage in head and neck squamous cell carcinoma patient and after retreatment with radiotherapy. *Indian J Biochem Biophys* 2010;47:96-9
  32. Barrera G. Oxidative stress and lipid peroxidation products in cancer progression and therapy. *ISRN Oncol* [Internet]. 2012 [Cited july 12];2012:137289. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3483701/> DOI: 10.5402/2012/137289
  33. Chrons M, Saarelainen S, Kankaanranta H, Moilanen E, Alho H, Lehtinen PK. Local and systemic oxidant/antioxidant status before and during lung cancer radiotherapy. *Free Radic Res* 2009;43(7):646-57
  34. Shariff AK, Patil SR, Shukla PS, Sontakke AV, Hendre AS, Gudur AK. Effect of oral antioxidant supplementation on lipid peroxidation during radiotherapy in head and neck malignancies. *Indian J of Clin Biochem*, 2009;24(3):307-11
  35. Goth L. A Simple Method For Determination Of serum catalase activity and revision of reference range. *Clinica Chimica Acta* 1991;196:143-52
  36. Malathi M, Vijay M, Shivashankara AR. The Role of oxidative stress and the effect of radiotherapy on the plasma oxidant-antioxidant status in head and neck cancer. *J Clin Diag Res* 2011;5(2):249-51
  37. Kirwan JM, Symonds P, Green JA, Tierney J, Collingwood M, Williams CJ. A systematic review of acute and late toxicity of concomitant chemoradiation for cervical cancer. *Radiother and Oncol*, 2003;68:217-26
  38. Wieczorek A, K'dzierawski P, Smok-Kalwat J, Banatkiewicz P. Assessment of early toxicity of concomitant radio-chemotherapy in the treatment of locally advanced cervical cancer. *Rep Pract Oncol Radiother* 2002;7(1):11-4
  39. Tan LT, Russell S, Burgess L. Acute toxicity of chemo-radiotherapy for cervical cancer: the Addenbrooke's experience. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2004;16(4):255-60
  40. Maduro JH, Pras E, Willemse PHB, De Vries EGE. Acute and long-term toxicity following radiotherapy alone or in combination with chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *Cancer Treat Rev* 2003;29:471-88
  41. Gunawan R, Nuranna L, Supriana N, Sutrisna B, Nuryanto KH. Acute toxicity and outcomes of radiation alone versus concurrent chemoradiation for locoregional advanced stage cervical cancer. *Indones J. Obstet. Gynecol.* January 2012;36(1):37-42