

Pengaruh Perawatan Radioterapi Pada Pasien Kanker Nasofaring Terhadap Perubahan Saliva Dan Kelenjar Saliva

¹Cici Amalia Sumardani*, ²Moh. Yusuf, dan ³Musri Amurwaningsih

¹ Program Pendidikan Dokter Gigi Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Islam Sultan Agung

² Kepala Departemen Radiologi dan Forensik Kedokteran Gigi Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Islam Sultan Agung

³ Departemen Kesehatan Gigi Masyarakat Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Islam Sultan Agung

*Corresponding Author:

ciciamalia11@std.unissula.ac.id

Abstrak

Radioterapi digunakan sebagai salah satu perawatan yang diberikan pada penderita kanker nasofaring. Pemberian radiasi dapat merusak sel kanker serta dapat merusak sel-sel normal yang ada di sekitarnya, salah satunya dapat mengganggu fungsi dari kelenjar saliva. Disfungsi kelenjar saliva mengakibatkan menurunnya laju aliran saliva sehingga volume saliva berkurang. Tujuan dari review ini adalah untuk mengetahui pengaruh perawatan radioterapi pada pasien kanker nasofaring terhadap volume saliva dan kelenjar saliva pasien. Metode pengumpulan data yang digunakan dalam literature review ini adalah metode PICO dengan menelusuri basis data elektronik PubMed, Science Direct, Cochrane, dan Google Scholar. Kata kunci yang digunakan adalah Salivary Gland Following Radiotherapy in Nasopharyngeal Cancer Patients dan Salivary Gland in Nasopharyngeal Cancer Patients. Hasil review ditemukan terdapat kerusakan sel akibat radioterapi pada kelenjar saliva yang menyebabkan penurunan fungsi dan menurunnya sekresi kelenjar saliva. Kerusakan yang terjadi pada kelenjar saliva diakibatkan karena rusaknya DNA dari sel asinar di kelenjar saliva, sehingga menyebabkan penyusutan volume kelenjar saliva. Kelenjar parotis dan kelenjar submandibular merupakan kelenjar yang paling terdampak efek radiasi yang diakibatkan radioterapi. Pasien kanker nasofaring yang menjalani perawatan radioterapi mengalami penurunan laju aliran saliva 1 bulan hingga 1 tahun setelah perawatan radioterapi.

Kata Kunci: radioterapi, kanker nasofaring, laju aliran saliva, kelenjar saliva

Abstract

Radiotherapy is used as one of the treatments for patients with nasopharyngeal cancer. Radiation can damage cancer cells and normal cells around it, also can disrupt the function of salivary glands. Salivary gland dysfunction results a decrease of salivary flow so the volume of saliva decreases. The purpose of this review is to determine the effect of radiotherapy treatment in nasopharyngeal cancer patients on salivary volume and salivary glands of patients. The method used in this literature review is PICO method by browsing electronic databases of PubMed, Science Direct, Cochrane, and Google Scholar. The keywords used are Salivary Gland Following Radiotherapy in Nasopharyngeal Cancer Patients and Salivary Gland in Nasopharyngeal Cancer Patients. The results of the review found that there was cell damage due to radiotherapy in the salivary glands which caused a decrease in function and decreased salivary gland secretion. The damage is caused by DNA damage from acinar cells in the salivary glands, causing a decrease in the volume of salivary glands. The parotid and submandibular glands are the most affected glands by the radiation effects of radiotherapy. Nasopharyngeal cancer patients undergoing radiotherapy treatment experienced decrease in saliva flow rate 1 month to 1 year after radiotherapy treatment.

Keywords: radiotherapy, nasopharyngeal cancer, saliva flow rate, salivary glands

1. PENDAHULUAN

Kanker Nasofaring yang selanjutnya akan disebut KNF adalah salah satu tipe kanker kepala dan leher. Kanker ini dimulai dari nasofaring, bagian atas dari tenggorokan dibelakang hidung dan dekat dengan dasar tengkorak (Razek et al., 2012). KNF merupakan salah satu jenis kanker kepala dan leher yang menduduki peringkat pertama dengan persentasi hampir 60% dari semua jenis kanker kepala dan leher. Angka kejadian kanker nasofaring cukup tinggi di Indonesia yaitu 4,7:100.000 kasus per tahun (Meka Anggidian Primadina1, 2017). Radiasi sinar gamma merupakan salah satu terapi untuk keganasan. Radiasi sinar gamma diberikan dalam bentuk dosis tunggal atau fraksinasi (Devi et al., 2016).

Salah satu efek dari radioterapi adalah xerostomia, xerostomia merupakan kondisi dimana mulut terasa kering disebabkan oleh disfungsi sekresi kelenjar saliva dan dapat mengganggu fungsi berbicara maupun mastikasi (Fitriatuzzakiyyah et al., 2017). Kelenjar saliva adalah kelenjar yang memproduksi saliva. Kelenjar saliva terdiri dari kelenjar mayor dan minor (Tamin & Yassi, 2011). Kelenjar mayor ialah sepasang kelenjar parotid yang berada di seberang molar pertama maxilla, dan kelenjar submandibula dan sublingual yang terletak di dasar mulut. Kelenjar minor yang menghasilkan saliva terdapat di bibir bagian bawah, lidah, palatum, pipi, dan faring (Vining, 2017).

Rata-rata produksi saliva dalam sehari bervariasi, pada individu sehat berjumlah sekitar 1-1,5 L (Indriana, 2010). Normalnya, laju aliran saliva tanpa stimulasi berjumlah sekitar 0,3-0,65 ml/menit dan 1,5-6 ml/menit untuk laju aliran saliva yang terstimulasi. Produksi saliva berkurang setelah tindakan radioterapi. Kelenjar parotid yang terpapar radiasi dengan dosis lebih dari 40 Gy memproduksi saliva yang sedikit pada tahun pertama setelah radioterapi, disertai dengan peningkatan terbatas secara bertahap (Arrifin et al., 2018). Laju aliran saliva pada pasien kanker kepala dan leher berkisar antara 0-0,5 mL/10 menit (25%); 0,51-1,00 mL/10 menit (29,2%) dan 1,01-1,50 mL/10 menit (33%). Penelitian tersebut menyebutkan sebesar dua pertiga pasien kanker kepala dan leher mengalami hiposalivasi (<0,16 mL/menit) (Surjadi & Amtha, 2013). Penelitian terdahulu juga menunjukkan bahwa terdapat pengaruh dosis radioterapi yang diberikan dengan teknik fraksinasi standar terhadap laju aliran saliva pasien (Lal et al., 2010). Penelitian yang dilakukan oleh Lin., *et al* mengemukakan bahwa pasien kanker nasofaring yang menjalani perawatan radioterapi mengalami penurunan saliva flow rate 1 bulan setelah radioterapi hingga 1 tahun, dan setelah 1 tahun mulai terdapat peningkatan saliva flow rate (Lin et al., 2015). Penelitian lain oleh Sim., *et al* menunjukkan bahwa volume kelenjar parotis pasien kanker nasofaring yang menjalani perawatan radioterapi mengalami penurunan 3 bulan pasca radioterapi (Sim et al., 2018). Radiasi dengan dosis yang tinggi pada area kepala dan leher dapat merusak struktur jaringan kelenjar saliva. Kelenjar diganti oleh limfosit, sel plasma, dan jaringan ikat fibrosa, sehingga kelenjar menjadi atrofi dan fibrotik yang menyebabkan volume kelenjar berkurang jika dibandingkan dengan volume sebelum terpapar radiasi (Chitapanarux & Iamaroon, 2020; Wu et al., 2020). Beberapa penelitian membuktikan bahwa perawatan radioterapi pada pasien kanker kepala dan leher dapat berpengaruh pada kondisi saliva pasien. Tujuan dari tinjauan pustaka ini adalah untuk mengetahui apakah terdapat pengaruh perawatan radioterapi terhadap kelenjar saliva pada pasien kanker nasofaring.

2. METODE

Pencarian literatur publikasi dilakukan pada basis data elektronik *Google Scholar*, NCBI (PubMed), Cochrane dan *Science Direct* dengan menggunakan metode PICO (*Population/Patient, Intervention, Comparison, and Outcome*). Kata kunci yang digunakan adalah *Salivary Gland Following Radiotherapy in Nasopharyngeal Cancer Patients AND Salivary Gland in Nasopharyngeal Cancer Patients*. Jurnal yang didapatkan diseleksi sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi pada tinjauan pustaka ini. Data jurnal yang didapatkan dikumpulkan pada Mendeley, sebuah perangkat lunak yang berfungsi untuk manajemen referensi dan untuk mengelola dan berbagi makalah penelitian, mencari data penelitian, dan bekerja sama secara daring.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Radioterapi adalah salah satu perawatan untuk penyakit kanker yang menggunakan radiasi elektromagnetik atau partikel berenergi tinggi yang dapat merusak sel-sel kanker (Fitriatuzzakiyyah et al., 2017). Berdasarkan cara penghantaran radiasi pada lokasi kanker dibagi menjadi dua yakni, radiasi internal (*brachytherapy*) dan radiasi eksternal (Anindita et al., 2010). Jenis radioterapi selain dibedakan berdasarkan cara penghantarannya juga dibagi menjadi 2 yaitu radioterapi konvensional dan *Intensity-modulated radiation therapy* (IMRT) (Wu et al., 2011). Data dari publikasi terbaru menunjukkan bahwa IMRT dapat meningkatkan hasil pengobatan dan meningkatkan kualitas hidup pasien dengan Kanker Nasofaring dibandingkan dengan 2D-CRT (2 *dimensional Conventional Radiotherapy*). Alasan utama IMRT lebih baik daripada 2DCRT adalah adanya peningkatan cakupan sasaran; penggunaan *Intensity-Modulated Accelerated Radiation Therapy*, yang dapat mengurangi percepatan repopulasi klonogen tumor dengan mempersingkat waktu pengobatan secara keseluruhan; dan jaminan kualitas dan kontrol kualitas yang lebih baik dengan menggunakan IMRT (Su et al., 2012).

Radioterapi merupakan pengobatan utama untuk kanker nasofaring karena tumor sangat sensitif terhadap radiasi dan akses bedah ke organ nasofaring sulit untuk dilakukan. Pasien yang telah menjalani perawatan radioterapi konvensional, memiliki tingkat kelangsungan hidup bebas kekambuhan dalam 5 tahun untuk kanker nasofaring dilaporkan 75-95% untuk tahap T1-2 dan 45-80% untuk stadium T3-4, dengan persentase kelangsungan hidup secara keseluruhan 50-70%. Komplikasi terkait iradiasi struktur normal sensitif yang berdekatan dengan nasofaring dan berada di jalur iradiasi cukup besar dan sering tidak dapat kembali sesuai dengan semula, tetapi radioterapi tetap menjadi pengobatan pilihan untuk kanker nasofaring (Pow et al., 2006).

Reaksi mukosa rongga mulut terhadap radioterapi merupakan salah satu komplikasi yang paling sering pada pasien karsinoma nasofaring. Lingkungan mulut yang lembab dan kaya akan suplai darah, dan epitel skuamosa bertingkat, yang meregenerasi dirinya sendiri dengan cepat, sangat sensitif terhadap radiasi. Sekresi kelenjar saliva (parotid, submandibular, sublingual) menurun setelah radioterapi, dan *saliva flow rate* menurun, yang menyebabkan pH oral menurun, menyebabkan mulut kering dan gangguan pada mulut. Pada saat yang sama, radiasi dapat merusak mukosa secara langsung, mempersempit atau menyumbat pembuluh darah mikrosirkulasi lokal, mengakibatkan hiperemia mukosa dan edema, menyebabkan iskemia dan hipoksia dan menyebabkan reaksi mukosa mulut terhadap radioterapi (Xu et al., 2014). Kanker nasofaring, terlepas dari radiosensitivitasnya, telah lama menjadi tantangan bagi ahli onkologi radiasi karena kedekatannya dengan struktur normal kritis, seperti batang otak, sumsum tulang belakang,

dan kelenjar parotis, yang membatasi tingkat dosis yang diperlukan untuk pengendalian tumor lokal. Terapi radiasi modulasi intensitas (*Intensity-modulated radiation therapy / IMRT*) adalah kemajuan teknis penting yang menawarkan kemungkinan penyesuaian dosis yang tinggi di sekitar target, sekaligus meminimalisir kerusakan jaringan normal di sekitarnya. Penelitian mono-institusional dan studi multi-institusional baru-baru ini telah melaporkan hasil yang sangat menjanjikan dalam pengobatan kanker nasofaring dengan IMRT dilihat dari identifikasi dan cakupan target (Marucci *et al.*, 2010).

Laju aliran saliva adalah parameter yang menentukan normal, tinggi, rendah, atau sangat rendahnya aliran saliva yang dinyatakan dalam satuan ml/menit. Pada individu dewasa yang sehat, laju aliran normal *stimulated saliva* adalah 1,5-2 ml/menit, laju aliran lambat sebesar 0,7-1 ml/menit, dan hiposalivasi apabila laju aliran saliva kurang dari 0,7-1 ml/menit. Laju aliran normal *unstimulated saliva* sebesar 0,3-0,4 ml/menit. Laju aliran yang rendah sebesar 0,1-0,25 ml/menit, dan hiposalivasi jika aliran saliva kurang dari 0,1 ml/menit (Helmerhorst, 2012). Radioterapi menyebabkan kerusakan molekul DNA pada jaringan target. Mekanisme kerusakan DNA karena radiasi pengion dibagi menjadi 2 yakni ionisasi langsung yang disebabkan kerusakan struktur atom jaringan yang dirusak oleh energi kinetik partikel melalui radiasi partikel. dan ionisasi tidak langsung yang disebabkan karena pembentukan sekunder yang terbentuk karena radiasi elektromagnetik, radikal bebas ini yang akan berinteraksi dengan DNA dan akan menyebabkan kerusakan berupa *single strand breaks* (SSB) dan *double strand breaks* (DSB) (Fitriatuzzakiyyah, 2017). Efek langsung ialah terjadinya proses ionisasi atom-atom pada DNA kromosom di dalam nukleus sel akibat paparan dari sinar radiasi sehingga menyebabkan pemutusan rantai *double helix* secara parsial (*single strain break*) atau total (*double strain breaks*). Efek tidak langsung dari penyinaran radiasi adalah pemutusan rantai *double helix* DNA melalui peningkatan aktivitas pemutusan rantai DNA oleh radikal-radikal bebas (HO, OH-, H₃O⁺) yang dihasilkan oleh cairan sitoplasma saat terpapar sinar radiasi (Dwikuntari, 2017). Kerusakan inti sel DNA akan memicu aktivasi mekanisme sel tertentu, seperti aktivasi p53. Aktivasi p53 terjadi sebagai respon dari berbagai stres pada sel, sehingga p53 dapat dikatakan sebagai penjaga genom serta dapat menghambat ekspansi dan proliferasi berbagai sel yang rusak. Pentingnya peran p53 sebagai supresi tumor dipertegas dengan fakta terjadinya gangguan fungsi p53 akibat mutasi spontan, pengurangan jumlah gen serta peningkatan kerentanan terhadap terjadinya tumor. Mutasi yang diinduksi oleh sinar UV berdampak pada gen p53 (p53) sebagai salah satu tumor-suppressor gene yang terletak pada kromosom lengan 17p13. diperkirakan berperan penting pada kasus KSB (Setyawan and Djakaria, 2014).

Salah satu efek dari radioterapi adalah xerostomia, xerostomia merupakan kondisi dimana mulut terasa kering disebabkan oleh disfungsi sekresi kelenjar saliva dan dapat mengganggu fungsi berbicara maupun mastikasi. Pada penelitian yang dilakukan oleh Surjadi *et al* sekitar 87,6% pasien kanker kepala dan leher yang menjalani radioterapi menunjukkan penurunan laju salivasi. Pasien mulai mengeluhkan kondisi mulutnya yang kering (xerostomia) dalam waktu 1 hingga 2 minggu setelah dilakukan radioterapi, Biasanya kondisi ini akan membaik kurang lebih 2 tahun setelah dilakukan radioterapi (Fitriatuzzakiyyah *et al.*, 2017).

Publikasi terbaru telah menganalisis dampak penyelamatan kelenjar parotis terhadap kualitas hidup pada pasien kanker nasofaring stadium awal (T1-2, N0-1). Dosis yang lebih rendah ke kelenjar parotid menghasilkan perbaikan yang lebih jelas dan lebih cepat. Dalam penelitian ini, menggunakan aliran saliva untuk menilai efek yang terjadi,

kelompok II memiliki pemulihan rata-rata 57% dari *Stimulated Salivary Flow* sebelum terapi pada 24 bulan, sedangkan kelompok I hanya memiliki pemulihan 40% (Marucci et al., 2010).

Dosis rata-rata 20-40 Gy yang diterima kelenjar saliva mayor akan menyebabkan fungsinya menurun secara bertahap. Sedangkan dosis rata-rata lebih dari 40 Gy yang diterima akan menyebabkan penurunan fungsi kelenjar mayor secara drastis (kehilangan sekitar 75% fungsinya). Penyebab utama menurunnya sekresi kelenjar saliva adalah karena apoptosis sel kelenjar, sehingga menyebabkan penurunan jumlah sel dan penurunan fungsi sekresi. Sekresi kelenjar saliva normal sekitar 0,5 mL/menit. Kelenjar parotis mensekresikan saliva sekitar 60-65% dan kelenjar submandibular mensekresikan saliva sekitar 20-30%, sehingga apabila kelenjar saliva mengalami kerusakan akan mengakibatkan menurunnya volume saliva yang menyebabkan pasien mengalami xerostomia. Penelitian yang dilakukan oleh Xu., *et al* (2014) menunjukkan bahwa pH oral dan *saliva flow rate* pada pasien yang menjalani radioterapi mengalami penurunan ketika dosis radiasi meningkat (Xu *et al.*, 2014). Kelenjar parotid berubah *hyperechoic* (sebelum radioterapi) menjadi *isoechoic* atau *hypoechoic* (setelah radioterapi). Indeks resistif & indeks pulsasi menurun pada 6 bulan setelah radioterapi dibandingkan dengan sebelum radioterapi, tetapi mulai meningkat kembali dalam kurun waktu 12 bulan setelah radioterapi (Wu *et al.*, 2020).

Volume kelenjar parotid pada pasien kanker nasofaring pasca-radioterapi lebih kecil jika dibandingkan dengan ukuran kelenjar saliva pra-radioterapi. Berdasarkan penelitian Wu., *et al* (2011) menunjukkan bahwa persentase perbedaan volume dari 36 kelenjar parotis pasien kanker nasofaring sangat signifikan, dengan memperhitungkan sisi kiri dan kanan (t-test berpasangan, $p = 0,001$). Rata-rata pengurangan volume kelenjar saliva $12.2 \pm 7.2 \text{ cm}^3$, yaitu sekitar 35% dari volume kelenjar sebelum radioterapi. Derajat pengurangan volume menunjukkan korelasi yang tinggi dengan total dosis rata-rata yang diterima oleh kelenjar parotis. Perubahan ukuran volume kelenjar saliva disebabkan atrofi sel asinar dan parenkim yang mengakibatkan menurunnya sekresi saliva (Wu et al., 2011).

Berdasarkan penelitian oleh Wu., *et al* (2020), semua pasien menyelesaikan pengobatan IMRT dengan lancar. Dosis yang sama diterima oleh kelenjar parotis dan kelenjar submandibular, dengan dosis maksimum di atas 70 Gy dan dosis rata-rata sekitar 37 Gy. Persentase volume kelenjar parotis menunjukkan penurunan yang signifikan dari pra-radioterapi hingga 6 bulan pasca-radioterapi ($p = 0,037$) dan menjadi cukup stabil dalam interval waktu berikutnya ($p > 0,05$ antara dua interval berturut-turut). Pengurangan volume rata-rata keseluruhan adalah $2,9 \pm 4,0 \text{ cm}^3$, yang merupakan 25,8% dari volume kelenjar parotis pra-RT. Kelenjar submandibular mengikuti kecenderungan yang sama dengan kelenjar parotid. Volumennya menunjukkan penurunan yang signifikan pada 6 bulan setelah radioterapi ($p = 0,031$) dan tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan dalam interval waktu ($p > 0,05$). Pengurangan volume rata-rata keseluruhan adalah $1,7 \pm 1,0 \text{ cm}^3$, yang merupakan 21,8% dari volume kelenjar submandibular pra-radioterapi (Wu et al., 2020). Kelenjar parotid pasca-RT menunjukkan hilangnya parenkim kelenjar dan atrofi sel asinar dan pada gambar CT akan menunjukkan penyusutan volume kelenjar parotid. Kelenjar parotid pasca-RT menunjukkan penurunan volume rata-rata 35% dibandingkan dengan kelenjar normal, yang diukur dari gambar CT dengan perbedaan yang sangat signifikan ($p, 0,001$) (Wu et al., 2011).

4. KESIMPULAN

Kelenjar saliva merupakan salah satu organ tubuh yang terdampak akibat radioterapi yang dilakukan di area kepala dan leher, khususnya pada pasien kanker nasofaring. Kerusakan pada kelenjar saliva mengakibatkan berkurangnya volume saliva yang dihasilkan sehingga menyebabkan pasien mengalami xerostomia. Pasien kanker nasofaring yang menjalani perawatan radioterapi mengalami penurunan saliva flow rate 1 bulan hingga 1 tahun setelah perawatan radioterapi. Penurunan *saliva flow rate* (hiposalivasi) ini disebabkan karena kerusakan pada DNA dari sel asinar di kelenjar saliva.

UCAPAN TERIMAKASIH

Penulis mengucapkan terimakasih yang sebesar-besarnya untuk setiap pihak yang telah berkontribusi dalam penyusunan *literature review* ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Anindita, Y. P. C., Raymondalexas, M. C., & Suryo, P. Y. (2010). Hubungan antara Pemberian Radioterapi dengan Terjadinya Distress , Anxiety dan Depresi pada Penderita Kanker Payudara. *Berita Kedokteran Masyarakat*, 26(1), 1–6. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-12817-7>
- Arrifin, A., Heidari, E., Burke, M., Fenlon, M. R., & Banerjee, A. (2018). The Effect of Radiotherapy for Treatment of Head and Neck Cancer on Oral Flora and Saliva. *Oral Health & Preventive Dentistry*, 16(5), 425–429. <https://doi.org/10.3290/j.ohpd.a41364>
- Chitapanarux, I., & Iamaroon, A. (2020). Salivary glands and dental complications after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Annals of Nasopharynx Cancer*, 4, 7–7. <https://doi.org/10.21037/anpc-20-17>
- Devi, B. C., Yueniwati, Y., & Dw, A. (2016). *Comparison of Caspase-3 Responses of Tracheal Cells to Gamma Rays Radiation in Single Dose and Fractination Dose*. 3(3), 121–127.
- Dwikuntari, L., Setijadi, A. R., & Hendrik. (2017). External beam radiation therapy pada kanker paru. *Berkala Ilmiah Kedokteran Duta Wacana*, 02(02), 375–392. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-1145-5_26
- Fitriatuzzakiyyah, N., Sinuraya, R. K., & Puspitasari, I. M. (2017). Cancer Therapy with Radiation: The Basic Concept of Radiotherapy and Its Development in Indonesia. *Indonesian Journal of Clinical Pharmacy*, 6(4), 311–320. <https://doi.org/10.15416/ijcp.2017.6.4.311>
- Helmerhorst, E. J. (2012). Anatomy and Physiology of Salivary Glands. *Saliva and Oral Health*, 115–134. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2013.421>
- Indriana, T. (2010). The relationship between salivary flow rate and calcium ion secretion in saliva. *Stomatognathic (J.K.G Unej)*, 7(2), 29–31.
- Lal, P., Bajpai, R., Khurana, R., Maria Das, K. J., Kumar, P., Tiwari, A., Gupta, N., & Kumar, S. (2010). Changes in salivary flow rates in head and neck cancer after chemoradiotherapy. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 6(4), 458–462. <https://doi.org/10.4103/0973-1482.77105>

- Lin, C. Y., Ju, S. S., Chia, J. S., Chang, C. H., Chang, C. W., & Chen, M. H. (2015). Effects of radiotherapy on salivary gland function in patients with head and neck cancers. *Journal of Dental Sciences*, 10(3), 253–262. <https://doi.org/10.1016/j.jds.2015.01.004>
- Marucci, L., Marzi, S., Sperduti, I., Giovanazzo, G., Pinnaro, P., Benassi, M., & Strigari, L. (2010). Influence Of Intensity-Modulated Radiation Therapy Technique On Xerostomia And Related Quality Of Life In Patients Treated With Intensity-Modulated Radiation Therapy For Nasopharyngeal Cancer. *Head and Neck*, 36(10), 1391. <https://doi.org/10.1002/HED>
- Meka Anggidian Primadina1, M. I. (2017). Tumor Nasofaring dengan Diploopia Pada Pasien Usia 44 Tahun. *Jurnal Medula*, 7(4), 181–186.
- Pow, E. H. N., Kwong, D. L. W., McMillan, A. S., Wong, M. C. M., Sham, J. S. T., Leung, L. H. T., & Leung, W. K. (2006). Xerostomia and quality of life after intensity-modulated radiotherapy vs. conventional radiotherapy for early-stage nasopharyngeal carcinoma: Initial report on a randomized controlled clinical trial. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 66(4), 981–991. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2006.06.013>
- Razek, A., Khalek, A. A., & King, A. (2012). MRI and CT of nasopharyngeal carcinoma. *American Journal of Roentgenology*, 198(1), 11–18. <https://doi.org/10.2214/AJR.11.6954>
- Setyawan, A., & Djakaria, H. M. (2014). EFEK DASAR RADIASI PADA JARINGAN. *Journal of the Indonesian Radiation Oncology Society*, 5(1), 1–41.
- Sim, C. P. C., Soong, Y. L., Pang, E. P. P., Lim, C., Walker, G. D., Manton, D. J., Reynolds, E. C., & Wee, J. T. S. (2018). Xerostomia, salivary characteristics and gland volumes following intensity-modulated radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: a two-year follow up. *Australian Dental Journal*, 63(2), 217–223. <https://doi.org/10.1111/adj.12608>
- Su, S. F., Han, F., Zhao, C., Chen, C. Y., Xiao, W. W., Li, J. X., & Lu, T. X. (2012). Long-term outcomes of early-stage nasopharyngeal carcinoma patients treated with intensity-modulated radiotherapy alone. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 82(1), 327–333. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.09.011>
- Surjadi, N., & Amtha, R. (2013). Radiotherapy Reduced Salivary Flow Rate and Might Induced *C. albicans* Infection. *Journal of Dentistry Indonesia*, 19(1), 1–6. <https://doi.org/10.14693/jdi.v19i1.124>
- Tamin, S., & Yassi, D. (2011). *Penyakit kelenjar saliva dan peran sialoendoskopi untuk diagnostik dan terapi*. 41(2), 95–104.
- Vining, K. H. (2017). Anatomy, biogenesis, and regeneration of salivary glands. *NIH Public Access*, 24(May 2014). <https://doi.org/10.1159/000358776>
- Wu, V. W. C., Ying, M. T. C., & Kwong, D. L. W. (2011). Evaluation of radiation-induced changes to parotid glands following conventional radiotherapy in patients with nasopharyngeal carcinoma. *British Journal of Radiology*, 84(1005), 843–849. <https://doi.org/10.1259/bjr/55873561>
- Wu, V. W. C., Ying, M. T., Kwong, D. L., Khong, P.-L., Wong, G. K., & Tam, S. (2020). A longitudinal study on parotid and submandibular gland changes assessed by magnetic resonance imaging and ultrasonography in post-radiotherapy nasopharyngeal cancer patients.

BJR/Open, 2(1), 20200003. <https://doi.org/10.1259/bjro.20200003>

Xu, J., Yan, R., Zhuo, P. Y., Li, R. R., Ge, H. X., & Lu, W. F. (2014). Effectiveness of oxygen nebulization at preventing radiotherapy-induced mucositis in patients with nasopharyngeal cancer. *International Journal of Nursing Sciences*, 1(2), 176–179. <https://doi.org/10.1016/j.ijnss.2014.05.017>