

CHARACTERISTIC ANALYSIS PHYSICOCHEMICAL PROPERTIES SALIVA IN RADIOTHERAPY OF HEAD & NECK CANCER PATIENT

Muhammad Henri Indrawan*, Rizki Amalina**, Febia Astiawati Sugiarto***

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

** Departemen Biologi Oral Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Islam Sultan Agung

***Departemen Radiologi Oral Maksilofasial dan Forensik Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Islam Sultan Agung

Correspondence : rizkiamalina@unissula.ac.id

Keywords:

physicochemical saliva; radiotherapy; head and neck cancer; salivary secretion

ABSTRACT

Background: Head and Neck Cancer (oral, nose, pharynx, and larynx area) are 890.000 new cases and 450.000 deaths in 2018. One of the treatment's Radiotherapy affects saliva's quality in physicochemical properties (flow rate, consistency, and acidity). Physicochemical properties are analyzed because they can influence saliva's quality. The study is to get updated analysis about physicochemical properties' saliva in Radiotherapy of Head and Neck Cancer Patient.

Method: There are 39.972 articles, searched in Google Scholar, Academia, and Microsoft Academy database. The articles that are connected with keywords topic are 52 articles with abstract and title screening processes. The next process is selecting articles and getting 17 excluding articles and 35 including articles. The total articles are 35 articles. Therefore, they're ready to be analyzed.

Result: Major result of the analysis is radiotherapy affecting patients with Xerostomia. There's a reducing flow rate, increasing consistency, and pH decrease in the acute phase. In the late phase, physicochemical properties' saliva quality is decreased because of high ionizing radiation damaging DNA and membrane of the acinar cell. Primary saliva became hypertonic because protein kinase A enzyme and protein kinase C enzyme fail to do phosphorylation to build protein materials in the acinar cell.

Conclusion: Radiotherapy making Xerostomia impact decreasing physicochemical properties' quality in head and neck cancer. Education is the main thing to take Xerostomia's complications for maintaining OHI like teeth brushing, chlorhexidine, fluoride or salivary stimulant application, and others. Analysis can be developed for the observation of consistency outcomes based on quantity.

PENDAHULUAN

Kanker kepala dan leher merupakan keganasan jaringan yang terjadi pada laring, faring, nasofaring, orofaring, rongga mulut, hidung, dan kelenjar mulut.¹ Menurut Riset Kesehatan Dasar (Riskedas) tahun 2018 didapatkan prevalensi kanker mencapai 1,79% yang berkisar 1.017.290

orang di Indonesia. Hasil studi *Global Burden of Disease* (GBD) didapatkan prevalensi kanker kepala dan leher di seluruh dunia mencapai lima persen penduduk dengan 650.000 kasus baru dan kematian 350.000 pertahun.²

Penatalaksanaan kanker kepala dan leher terdiri dari dengan kemoterapi, radioterapi, maupun kombinasi antara kemoterapi dan radioterapi. Radioterapi adalah pengobatan kanker dengan transmisi partikel berupa cahaya atau gelombang yang dapat merusak dan menghambat perkembangan sel kanker. Efek samping yang didapat yaitu sel normal di dalam tubuh dapat mengalami kerusakan oleh radioterapi.³

Saliva merupakan cairan biologis yang dapat berfungsi untuk memperkirakan prognosis, membantu menegakkan diagnosis klinis, pemantauan, dan menentukan rencana perawatan pasien yang memiliki penyakit sistemik maupun rongga mulut. Proses pemeriksaannya meminimalisir efek invasif terhadap pasien, dan membutuhkan waktu yang lebih efisien. Prosedur pengambilan sampel saliva dilakukan dengan mudah karena tidak membutuhkan keahlian khusus dari operator. Kenyamanan didapatkan lebih baik pada pemeriksaan dan pengambilan sampel saliva dikarenakan pasien tidak mendapatkan trauma secara fisik maupun psikologis.⁴

Profil saliva merupakan informasi karakteristik dan kandungan saliva yang dapat terukur terdiri dari pH, volume, zat komponen seperti zat anorganik maupun organik.⁵ Profil saliva dapat dipengaruhi radioterapi dari efek paparan radiasi sinar-x yang mengenai area target organ kelenjar saliva.³⁵

Sifat fisikokimia adalah sifat yang menentukan suatu bentuk benda padat, cair, maupun udara yang memiliki materi baik terkait maupun tidak terkait dengan perubahan komposisi kimianya.⁶ Karakteristik sifat fisikokimia saliva dapat terbagi sifat fisik maupun sifat kimia. Sifat fisik saliva didapat dengan apa yang dilihat bentuk secara kasat mata seperti volume atau laju alir,

maupun kekentalan. Sifat kimia dapat diamati dari kapasitas buffer atau derajat keasaman dari cairan saliva yang berpengaruh terhadap kesehatan gigi dan mulut.⁷ Karakteristik saliva seperti derajat keasaman, kekentalan, dan laju alir saliva dapat mempengaruhi kualitas saliva sebagai pertahanan rongga mulut terhadap perkembangan patogen yang bersifat destruktif.⁸ Dari uraian yang telah ditulis di atas, penulis ingin melakukan *literature review* dengan pendekatan sistematis tentang analisis karakteristik sifat fisikokimia saliva pada pasien radioterapi kanker kepala dan leher.

METODE PENELITIAN

Dalam Penelitian ini dilakukan penelusuran artikel publikasi pada basis data elektronik *Academia*, *Microsoft Academy*, dan *Google Scholar* dengan menggunakan metode PICO (*Population, Intervention, Comparison and Outcome*) yaitu dengan kata kunci (*Salivary AND Mechanism AND Secretion AND Composition AND Physical Chemistry Properties AND Flow Rate AND Following Radiotherapy AND Head and Neck Cancer Patient*), (*Salivary AND Mechanism AND Secretion AND Composition AND Physical Chemistry Properties AND Consistency AND Following Radiotherapy AND Head and Neck Cancer Patient*), (*Salivary AND Mechanism AND Secretion AND Composition AND Physical Chemistry Properties AND Acidity AND Following Radiotherapy AND Head and Neck Cancer Patient*).

Selanjutnya jurnal tersebut diseleksi sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi meliputi tahun publikasi 2013-2020, berbahasa Inggris, subjek penelitian manusia pada jurnal tertulis penelitian yang jelas, jurnal *free full text*, dan outcome yang terkait sifat fisikokimia saliva di kanker kepala dan leher seperti area laring, faring, rongga mulut, hidung,

dan kelenjar mulut. Kriteria eksklusi meliputi jurnal *non free full text*, memiliki referensi kurang dari 10 literatur, subjek penelitian non manusia pada jurnal tertulis penelitian yang jelas, publikasi tahun 2012 atau sebelumnya, dan tipe *outcome* yang tidak terkait sifat fisikokimia saliva kanker kepala dan leher. Data jurnal yang didapatkan akan dikumpulkan pada aplikasi *Mendeley*, merupakan perangkat lunak untuk membantu penulis manajemen referensi.

HASIL PENELITIAN

Hasil pencarian artikel didapatkan pada *database Google scholar* (n=15.120), *Microsoft Academy* (n= 23.498), dan *Academia* (n=1,474). Total artikel dari ketiga *database* yaitu 39.972 artikel diperoleh sesuai dengan *keyword*. Seluruh artikel diskriming judul dan abstrak (n=52) diseleksi

DISKUSI

Radioterapi kanker kepala dan leher merupakan perawatan menangani sel abnormal yang rusak di area faring, laring, rongga hidung, dan kelenjar saliva.³ Bahan radiasi pengion berupa radionuklida, radioisotop yang dapat menghasilkan elektromagnetik berupa sinar gamma atau partikel ion radiasi berupa neutron, proton atau electron yang menginduksi kerusakan sel.⁹ Proses radioterapi terjadi dengan induksi kerusakan pada bagian DNA sel yang dapat menghambat proses pertumbuhan, perkembangan serta proliferasi dari sel tubuh.¹⁰ IMRT memiliki kelebihan yang tidak dimiliki radioterapi konvensional yang dapat mengatur dosis radiasi yang minimal dengan efek yang efisien menangkalkan kanker. Dampak utama radioterapi kanker kepala dan leher yaitu hiposalivasi. Titik utama proses ini terjadi pada sel

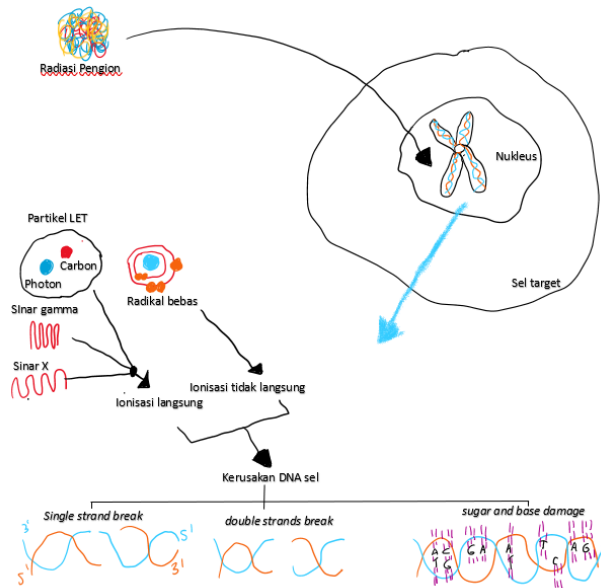
kesesuaian dengan kriteria inklusi (n=35) dan kriteria eksklusi (n=17). Hasil artikel yang digunakan yaitu berjumlah 35 artikel yang siap dilakukan analisis terkait sifat fisikokimia saliva pasien kanker kepala dan leher.

Penelusuran 35 jurnal yang diperoleh mendapatkan 29 jurnal berdasarkan *article review*, dan 6 jurnal berdasarkan penelitian. Terdapat 12 jurnal yang menjelaskan mekanisme kerusakan pada proses sekresi saliva oleh radioterapi. Selain itu terdapat 11 jurnal yang menjelaskan outcome saliva terkait sifat fisikokimia saliva terutama pada pasien radioterapi kanker kepala dan leher, 6 jurnal menjelaskan tentang faktor predisposisi kerusakan sifat fisikokimia saliva oleh radioterapi kanker kepala dan leher, dan 6 jurnal menjelaskan penanganan atau perawatan untuk mengatasi kualitas buruk sifat fisikokimia saliva.

asinar yang sangat radiosensitif terhadap radiasi pengion.¹¹

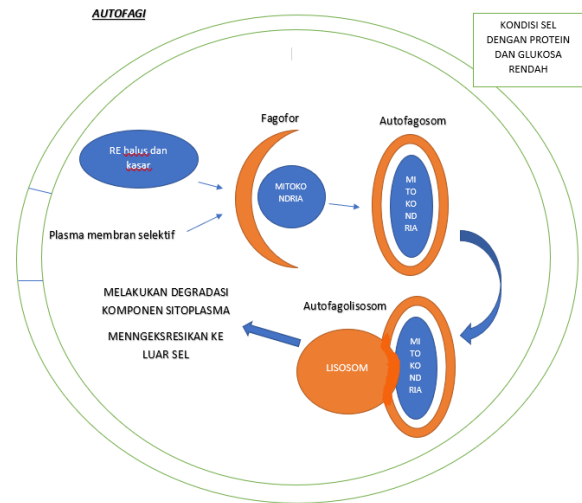
Tingkat keparahan hiposalivasi dipengaruhi oleh dosis radioterapi dan besar kerusakan jaringan saliva oleh radioterapi. Menurut Saleh dan kawan-kawan dosis kerusakan ireversibel pada kelenjar saliva ditemukan dari 26 sampai 39 Gy. Laju alir saliva dapat berkurang 10% setelah radioterapi.¹² Dosis rata-rata pada 25-32 Gy didapatkan kerusakan pada Kelenjar Parotid. Dosis rata-rata 40 Gy dapat menyebabkan kerusakan pada Kelenjar Parotid dan Kelenjar Submandibular yang menyebabkan kualitas sifat fisikokimia saliva berkurang. Dosis kisaran 60 Gy dapat menyebabkan kerusakan Kelenjar Parotid dan Submandibular, serta kerusakan pada gigi geligi oleh induksi radioterapi maupun Xerosotomia.¹³

Semakin tinggi dosis radioterapi, semakin besar hambatan fase sel untuk proliferasi sel, sintesis protein dan penyimpanan energi untuk perkembangan sel baru .¹⁴



Gambar 1. Proses Induksi Radioterapi ke Sel Target (Asinar) ^{15,16, 23}

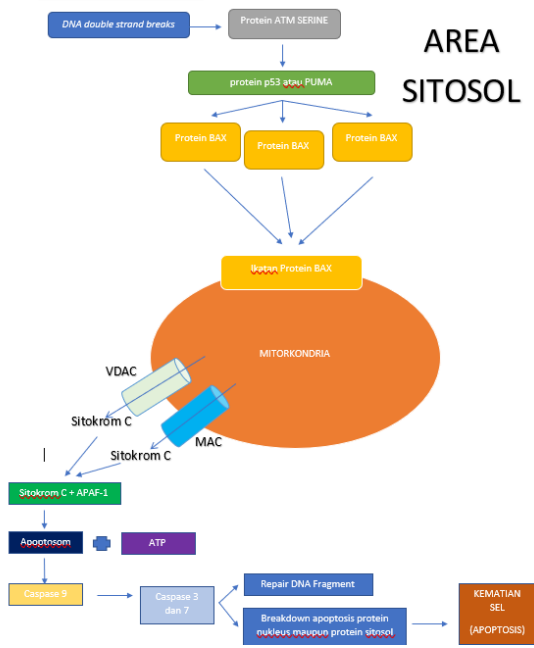
Invasi radiasi pengion terjadi pada kelenjar saliva di sel asinar yang bersifat radiosensitif.¹⁵ Sinar gamma, sinar X, atau partikel foton dan karbon melakukan induksi ionisasi langsung pada sel menyebabkan kerusakan pada DNA sel. Proses ionisasi tidak langsung terjadi pada elektron-elektron radiasi pengion yang membentuk radikal bebas kemudian melakukan proses kerusakan DNA sel. Hasil kerusakan sel berupa kerusakan untai tunggal dan ganda DNA, serta kehilangan basa nitrogen maupun fosfat pada DNA.¹⁵ Sel yang rusak akan menyebabkan program kematian pada sel sendiri seperti apoptosis, autofagi maupun senesens .¹⁶



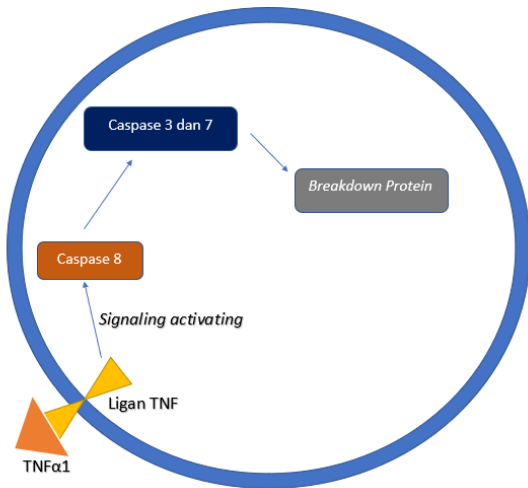
Gambar 2. Proses Autofagi ¹⁶

Kondisi sel kekurangan protein dan glukosa memicu proses autofagi. Proses awal terjadi pembentukan pelepasan material bagian RE halus dan kasar serta plasma membran selektif yang membentuk fagofor. Fagofor merekrut mitokondria membentuk autofagosom. Autofagosom bergabung bersama lisosom membentuk autofagolisom untuk melakukan degradasi komponen sitoplasma yang dihancurkan untuk bisa disekresi ke luar sel.¹⁶

APOPTOSIS



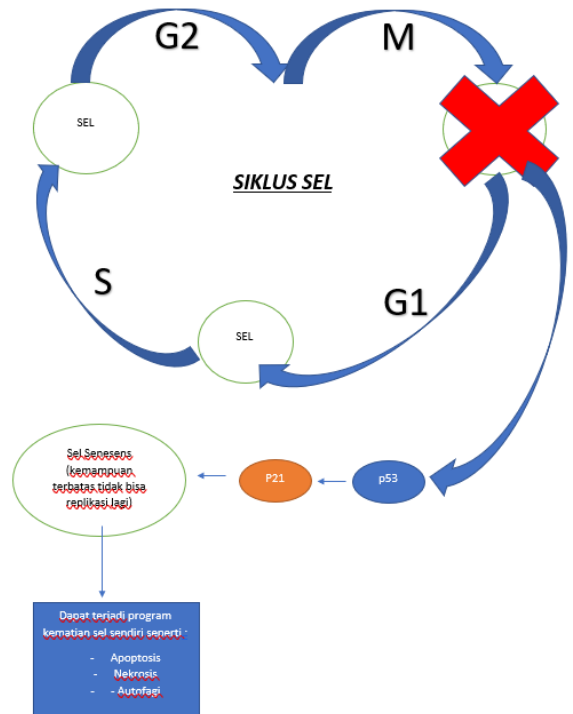
JALUR TNF APOPTOSIS EKSTRINSIK



Gambar 3. Proses Apoptosis jalur Intrinsik dan Ekstrinsik ¹⁶

Apoptosis terjadi karena DSBs. Jalur intrinsik dimulai dari protein ATM serine mengaktifkan PUMA menghasilkan protein BAX. Protein BAX menuju membran plasma mitokondria dan membentuk ikatan protein BAX. Protein BAX memberi sinyal mitokondria mengeluarkan Sitokrom C melalui dua kanal yaitu VDAC dan

MAC. Sitokrom C memanggil APAF-1 untuk membentuk apoptosom. Apoptosom memerlukan ATP sebagai energi bekerja mengaktifkan Caspase 9. Jalur Ekstrinsik melalui TNF-α1 yang didapatkan oleh respon inflamasi trauma pada suatu jaringan membentuk mediator inflamasi TNF-α1 berikatan ligan yang memberi sinyal aktivasi Caspase 8. Enzim Caspase 9 dan Caspase 8 berfungsi mengaktifkan Caspase 3 dan 7 yang bisa berfungsi untuk reparasi DNA atau memecah protein di sitosol maupun nukleus. Jika kerusakan p53 sudah cukup besar, tidak memungkinkan lagi untuk reparasi karena kerusakan kanker maupun radiasi pengion, maka fungsi lebih mengarah pemecahan protein menyebabkan kematian sel (apoptosis

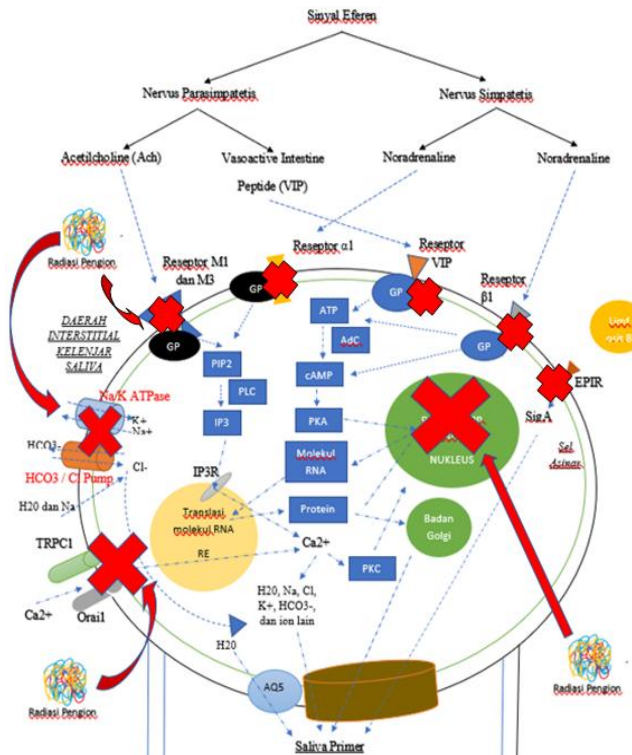


Gambar 4. Proses Senesens Sel ¹⁶

intrinsik).¹⁵

Proses Senesens terjadi pada fase siklus sel. Kerusakan p53 yang cukup parah akan

beresiko untuk memicu p21 dalam melakukan proses *cycle arrest* yaitu berhenti dalam melakukan replikasi sel kembali di fase Mitosis. Hasil sel senesens akan ditindaklanjuti dengan program kematian sel tersendiri seperti apoptosis, maupun autofagi supaya mencegah peredaran sel abnormal atau sel rusak di tubuh.¹⁶



Gambar 5. Proses Induksi Radiasi Pengion Merubah Produksi Saliva Primer ^{10,15,17-19,20}

Radioterapi menyebabkan kerusakan proses pembentukan saliva primer di sel asinar. Radiasi pengion merusak di membran sel seperti kanal Na/K ATPase dan HCO₃/Cl⁻ menyebabkan kurangnya kandungan H₂O dan bikarbonat.¹⁷ Kerusakan membran di reseptor sel asinar seperti M1, M3, dan α1 menyebabkan gagalnya induksi Ca²⁺ untuk pembentukan H₂O dan pengaktifan material protein oleh PKC di saliva. Reseptor VIP dan β1 yang rusak menyebabkan gagalnya PKA membentuk material protein untuk saliva primer.¹⁸

Kerusakan juga terjadi di area nukleus sel yang menyebabkan gangguan metabolisme sel serta menghambat masa hidup sel asinar serta kerusakan EPIR menyebabkan kurangnya sekresi antibody terutama SIgA di saliva.¹⁹ Terjadi perubahan hasil produksi saliva primer dari tipe isotonik menjadi hipertonic karena induksi radiasi pengion di sel asinar.²⁰ Kemungkinan komplikasi menyebabkan Xerostomia karena hiposalivasi dari kekurangan laju alir.²¹

Kerusakan Kelenjar Parotid menyebabkan Xerostomia Akut dengan kualitas laju alir menurun, dan kekentalan meningkat. Sel asinar serus bersifat paling radiosensitif sehingga menyebabkan mudah terkena kerusakan oleh ion radioterapi.²² Kerusakan awal terjadi dengan kadar cairan saliva yang menurun drastis sehingga berpengaruh terhadap kualitas laju alir maupun kekentalan saliva.²³ Efek akut Xerostomia membuat produksi laju alir saliva menurun drastis serta tingginya kekentalan saliva.²⁴ Hasil kondisi saliva menjadi lengket pada Xerostomia akut di pasien Radioterapi Kanker Kepala dan Leher.²⁵

Edukasi bisa diberikan seperti kondisi oral yang diperbolehkan untuk radioterapi kanker kepala dan leher berdasarkan keilmuan konservasi, prosthodonti, periodonsi, biologi oral, orthodonti, maupun bedah mulut.²⁶ Sebelum radioterapi, dokter gigi perlu mengedukasi mengenai perawatan dan manifestasi oral pada radioterapi.²⁷ Edukasi dapat berguna untuk mencegah buruknya kualitas hidup dari pasien dengan Xerostomia seperti sulit menelan, bicara, serta nyeri kronis di area rongga mulut.²⁸ Perawatan utama yang bisa dilakukan oleh pasien meliputi menjaga OHI seperti *dental flossing* setiap hari dan sikat gigi 2-4 kali sehari, mengontrol plak dengan cairan kumur *chlorhexidine* setelah sikat gigi, pemberian *fluoride* dengan konsentrasi 5000ppm, obat stimulan

produksi saliva seperti *pilocarpine* dengan dosis aman berkisar 2,5 mg dalam waktu 3 kali sehari selama 8-12 minggu atau sesuai dosis yang ada.²⁹ *Pilocarpine* dapat memberikan induksi situmulus reseptor M1 dan M3 untuk mengaktifkan Ca^{2+} supaya bisa melakukan sekresi saliva primer.³⁰ Buccal oral spray berbahan musin buatan, xyltol dan zat antibakteri dapat diberikan pada area mukosa bukal untuk menjaga area mukosa oral dari invasi bakteri.³¹

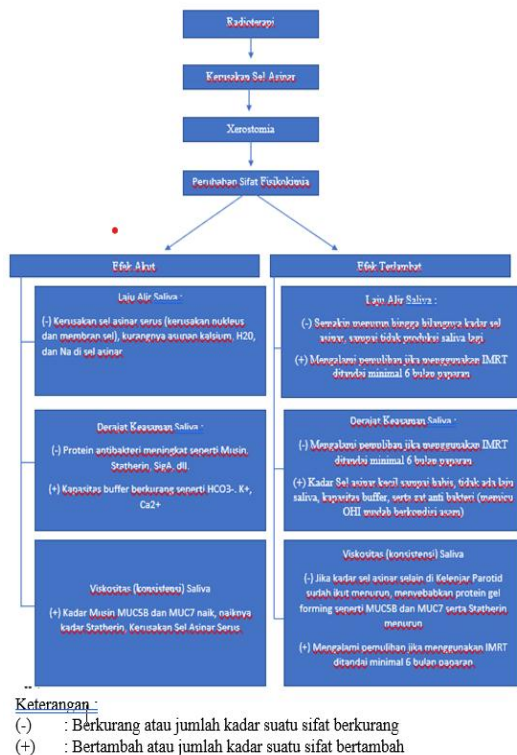
Radioterapi menyebabkan Xerostomia, kondisi rongga mulut yang mengalami kekeringan karena hiposalivasi.³² Laju alir saliva normal didapatkan rerata 1 ml/menit dengan terstimulus.³³ Kondisi tanpa stimulus didapatkan laju alir saliva dengan rata-rata 0,3-0,4 ml/menit.¹⁹ Kualitas saliva mengalami penurunan laju alir setelah radioterapi dengan standar hiposalivasi yaitu di saat terstimulus produksi saliva didapatkan kurang dari 0,7 ml/menit serta tanpa stimulus berlaju kurang dari 0,1 ml/menit.²⁰ Rerata hasil laju alir saliva pada Pasien Radioterapi Kanker Kepala dan Leher juga ditemukan sekitar kurang dari 0,5 ml/menit setelah 2 minggu perawatan.³³

Derajat keasaman saliva yang normal didapatkan pH 6,5 – 7,5. Derajat keasaman oleh radioterapi memicu kerusakan gigi geligi terjadi dengan pH 5,5 atau lebih rendah.²⁰ Perubahan disebabkan rusaknya sel asinar menyebabkan konsentrasi larutan buffer yang menurun yaitu bikarbonat.³⁴ Zat buffer lain ditemukan menurun seperti sodium, potasium, kalsium, magnesium, klorida, dan fosfat. Menurut Liang dan kawan-kawan induksi radiasi pengion dapat menyebabkan penurunan pH secara bertahap. Setelah 1 tahun paparan, penurunan kapasitas buffer memberikan kandungannya mencapai kisaran 70.6%.¹³ Menurut gupta, terjadi perubahan pH saliva setelah radioterapi dari kisaran pH 7 menjadi pH 5.³⁵

Radioterapi juga dapat menginduksi kerusakan di mukosa oral (mucositis) memicu derajat keasaman saliva di oral semakin tinggi.³⁶

Kondisi kekentalan saliva dapat diamati dari pemeriksaan visual serta kadar musin yang ada pada kondisi gejala awal xerostomia.⁵ Kandungan musin menjadi hal utama yang bersifat viskoelastik yaitu dapat membentuk komponen lapisan jel (*gel forming*). Mucin yang paling besar berperan dalam pembentukan jel (pelikel mukosa) yaitu MUC5B dan MUC7.³⁷ Proses xerostomia akut menyebabkan saliva lengket karena kerusakan oleh radioterapi sel asinar serus yang sangat sensitif. Produksi musin menjadi tinggi dan bekerja untuk merespon kadar tinggi bakteri di oral karena jumlah kadar produksi saliva yang berkurang pesat.²³ Mucin berperan dalam hal perlindungan imun di area mukosa oral dengan perlindungan mekanis melalui *gel forming* (mukosa pelikel) atau *tissue coating*.³⁷ Kekentalan yang tinggi di fase akut Xerostomia akan menjadi turun ketika memasuki fase lanjut Xerostomia karena kerusakan *massive* sel asinar serus dan mucus.³⁸

IMRT memiliki kelebihan yang tidak dimiliki radioterapi konvensional. IMRT menggunakan teknik termonitor lewat teknologi komputer dan *fluence beam* yang menjadi tabung khusus dapat mengatur dosis radiasi yang minimal dengan efek yang efisien menangkalkan kanker.⁹ Hasil pada IMRT kanker kepala dan leher, tetap mengakibatkan proses akut Xerostomia dengan laju alir sangat rendah.³⁹ Namun pada IMRT dengan dosis efektif setelah kisaran 5-6 bulan paparan dapat memicu regenerasi kelenjar saliva untuk pemulihan sifat fisikokimia saliva pasien kanker kepala dan leher.³⁸ Pemulihan proses saliva belum ditemukan mencapai pemulihan utuh pada kualitas sifat fisikokimia saliva.⁴⁰



Gambar 6. Perubahan Sifat Fisikokimia Saliva Pasien Kanker Kepala dan Leher 23-25,28,31,38-39

Xerostomia dapat terjadi melalui fase akut yang menunjukkan hasil sifat fisikokimia laju alir dan derajat keasaman menurun, serta kekentalan meningkat. Terjadi penurunan kualitas sifat fisikokimia (laju alir, kekentalan, dan derajat keasaman) yang merusak jaringan rongga mulut di fase lanjut. Semakin tinggi dosis radioterapi, semakin tinggi efek kerusakan sifat fisikokimia saliva. Kerusakan utama terjadi di sel asinar yang mengalami kerusakan DNA terutama pada proses *double strand breaks* serta kerusakan pada pompa ion dan reseptor membran sel asinar.

Penanganan kesehatan oral dapat dilakukan untuk pasien radioterapi kanker kepala dan leher dengan mengamati hasil sifat fisikokimia saliva. Edukasi menjadi hal utama persiapan menjaga kesehatan oral untuk menghadapi komplikasi radioterapi kanker kepala dan leher dengan mengamati sifat fisikokimia saliva. Edukasi utama meliputi *maintaining OHI* dan memberikan stimulus saliva akan meningkatkan kualitas sifat fisikokimia saliva.

KETERBATASAN

Keterbatasan *literature review* ini yaitu keterbatasan jurnal atau artikel terkait *outcome* kekentalan dengan besaran yang sesuai. Pengamatan analisis dapat dilakukan untuk pengukuran *outcome* khusus pada kekentalan saliva yang disebabkan oleh radioterapi kanker kepala dan leher dengan besaran yang pasti.

KESIMPULAN

Berdasarkan kajian literatur, diperoleh kesimpulan yaitu radioterapi kanker kepala dan leher dapat menyebabkan kerusakan kualitas sifat fisikokimia saliva melalui Xerostomia. Proses

UCAPAN TERIMA KASIH

Literature review ini terselenggara berkat Yang Maha Kuasa atas rahmat dan hidayah-Nya, dukungan dari civitas akademika Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Islam Sultan Agung Semarang, serta dukungan keluarga, teman, sahabat yang tiada duanya.

DAFTAR PUSTAKA

1. Fernandes, Q. *et al.* Role of Epstein-Barr virus in the pathogenesis of head and neck cancers and its potential as an immunotherapeutic target. *Front. Oncol.* **8**, 1–14 (2018).
2. Ngan, H. L., Wang, L., Lo, K. W. & Lui, V. W. Y. Genomic landscapes of EBV-associated nasopharyngeal carcinoma vs. HPV-associated head and neck cancer. *Cancers (Basel)*. **10**, (2018).

3. Elicin, O. & Mahmut Ozsahin, E. Head and neck cancer. *Med. Radiol.* 91–126 (2020) doi:10.1007/174_2017_32.
4. Lacombe, J. *et al.* Analysis of Saliva Gene Expression during Head and Neck Cancer Radiotherapy: A Pilot Study. *Radiation Research* vol. 188 75–81 (2017).
5. Hosseini- Yekani, A., Azadeh Nadjarzadeh, M. V., Reza, J. Z. & Golkari, A. Relationship between Physicochemical Properties of Saliva and Dental Caries and Periodontal Status among Female Teachers Living in Central Iran. **8**, (2018).
6. Champeroux, P., Guth, B. D., Markert, M. & Rast, G. *Drug Discovery and Evaluation-Safety and Pharmacokinetic Assays, Second Edition. Drug Discovery and Evaluation: Safety and Pharmacokinetic Assays, Second Edition* (2013). doi:10.1007/978-3-642-25240-2_4.
7. Kubala, E. *et al.* A Review of Selected Studies That Determine the Physical and Chemical Properties of Saliva in the Field of Dental Treatment. *Biomed Res. Int.* **2018**, (2018).
8. Kasuma, N. Fisiologi dan Patologi Saliva. *Andalas University Press* 54 (2015).
9. Karthik, R. & Mohan, N. Radiotherapy for Head and Neck cancers-a review. *Int. J. Maxillofac. Imaging* **3**, 18–27 (2017).
10. Vissink, A., van Luijk, P., Langendijk, J. A. & Coppes, R. P. Current ideas to reduce or salvage radiation damage to salivary glands. *Oral Diseases* vol. 21 e1–e10 (2015).
11. Schulz, B. L., Cooper-White, J. & Punyadeera, C. K. Saliva proteome research: Current status and future outlook. *Crit. Rev. Biotechnol.* **33**, 246–259 (2013).
12. Saleh, J., Figueiredo, M. A. Z., Cherubini, K., Braga-Filho, A. & Salum, F. G. Effect of low-level laser therapy on radiotherapy-induced hyposalivation and xerostomia: A pilot study. *Photomed. Laser Surg.* **32**, 546–552 (2014).
13. Liang, X., Zhang, J., Peng, G., Li, J. & Bai, S. Radiation caries in nasopharyngeal carcinoma patients after intensity-modulated radiation therapy: A cross-sectional study. *J. Dent. Sci.* **11**, 1–7 (2016).
14. Hadley, T. *et al.* Does hyperbaric oxygen therapy have the potential to improve salivary gland function in irradiated head and neck cancer patients? *Med. Gas Res.* **3**, 15 (2013).
15. Huang, R. X. & Zhou, P. K. DNA damage response signaling pathways and targets for radiotherapy sensitization in cancer. *Signal Transduct. Target. Ther.* **5**, (2020).
16. Sia, J., Szymid, R., Hau, E. & Gee, H. E. Molecular Mechanisms of Radiation-Induced Cancer Cell Death: A Primer. *Front. Cell Dev. Biol.* **8**, 1–8 (2020).
17. Porcheri, C. & Mitsiadis, T. A. Physiology, Pathology and Regeneration of Salivary Glands. *Cells* **8**, (2019).
18. Proctor, G. B. & Carpenter, G. H. Salivary secretion: Mechanism and neural regulation. *Monogr. Oral Sci.* **24**, 14–29 (2014).
19. Proctor, G. B. The physiology of salivary secretion. *Periodontol. 2000* **70**, 11–25 (2016).
20. Ekström, J., Khosravani, N., Castagnola, M. & Messana, I. Saliva and the Control of Its Secretion Jörgen. 557–561 (2017) doi:10.1007/174.
21. Krishnamurthy, S. Salivary gland disorders: A comprehensive review. *World J. Stomatol.* **4**, 56 (2015).
22. Sakai, T. Development and regeneration of salivary gland toward for clinical application. *Oral Sci. Int.* **13**, 7–14 (2016).
23. Delli, K., Spijkervet, F. K. L., Kroese, F. G. M., Bootsma, H. & Vissink, A. Xerostomia. *Monogr. Oral Sci.* **24**, 109–125 (2014).
24. Pinna, R., Campus, G., Cumbo, E., Mura, I. & Milia, E. Xerostomia induced by radiotherapy: An overview of the physiopathology, clinical evidence, and management of the oral damage. *Ther. Clin. Risk Manag.* **11**, 171–188 (2015).
25. Chen, W. C. *et al.* Scintigraphic assessment of salivary function after intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer: Correlations with parotid dose and quality of life. *Oral Oncol.* **49**, 42–48 (2013).
26. Beech, N., Robinson, S., Porceddu, S. & Batstone, M. Dental management of patients irradiated for head and neck cancer. *Australian Dental Journal* vol. 59 20–28 (2014).
27. Motamayel, F. A., Davoodi, P., Dalband, M. & Hendi, S. S. Saliva as a Mirror of the Body Health. *Avicenna J. Dent. Res.* **1**, 41–55 (2018).
28. Lan, X. *et al.* Saliva electrolyte analysis and xerostomia-related quality of life in nasopharyngeal carcinoma patients following intensity-modulated radiation therapy. *Radiother. Oncol.* **150**, 97–103 (2020).
29. Kaczor-Urbanowicz, K. E. *et al.* Saliva diagnostics – Current views and directions. *Exp. Biol. Med.* **242**, 459–472 (2017).
30. Hu, J. *et al.* Dry mouth diagnosis and saliva substitutes – A review from a textural perspective. *J. Texture Stud.* **52**, (2020).
31. Malallah, O. S., Garcia, C. M. A., Proctor, G. B., Forbes, B. & Royall, P. G. Buccal drug delivery technologies for patient-centred treatment of radiation-induced xerostomia (dry mouth). *Int. J. Pharm.* **541**, 157–166 (2018).
32. Barrows, C. M. L., Wu, D., Farach-Carson, M. C. & Young, S. Building a Functional Salivary Gland for Cell-Based Therapy: More than Secretory Epithelial Acini. *Tissue Engineering*

- Part A* (2020) doi:10.1089/ten.tea.2020.0184.
33. Deng, J., Jackson, L., Epstein, J. B., Migliorati, C. A. & Murphy, B. A. Dental demineralization and caries in patients with head and neck cancer. *Oral Oncol.* **51**, 824–831 (2015).
 34. Laheij, A. M. G. A. *et al.* Proteins and peptides in parotid saliva of irradiated patients compared to that of healthy controls using SELDI-TOF-MS Oral Health. *BMC Res. Notes* **8**, 1–7 (2015).
 35. Gupta, N., Pal, M. & Devnani, B. Radiation-induced dental caries, prevention and treatment-A systematic review. *Natl. J. Maxillofac. Surg.* **6**, 160–166 (2015).
 36. Maria, O. M., Eliopoulos, N. & Muanza, T. Radiation-Induced Oral Mucositis. *Front. Oncol.* **7**, (2017).
 37. Frenkel, E. S. & Ribbeck, K. Salivary mucins in host defense and disease prevention. *J. Oral Microbiol.* **7**, 29759 (2015).
 38. Jensen, S. B., Vissink, A., Limesand, K. H. & Reyland, M. E. Salivary Gland Hypofunction and Xerostomia in Head and Neck Radiation Patients. *J. Natl. Cancer Inst. - Monogr.* **2019**, 95–106 (2019).
 39. Quock, R. L. Xerostomia: Current streams of investigation. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.* **122**, 53–60 (2016).
 40. Roblegg, E., Coughran, A. & Sirjani, D. Saliva: An all-rounder of our body. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **142**, 133–141 (2019).