



*Original Article*

## Hubungan Lama Waktu Pasca Kemoradiasi dengan Derajat Disfagia Orofaringeal pada Karsinoma Nasofaring

Lirans Tia Kusuma<sup>1</sup>, Dwi Antono<sup>2</sup>, Muyassaroh<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departemen Ilmu Kesehatan THT–KL Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang

<sup>2</sup>KSM Ilmu Kesehatan THT–KL RSUP Dr. Kariadi Semarang

### Abstrak

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN: 2685-7898  
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v8i1.400>

**Diajukan:** 20 Januari 2020  
**Diterima:** 10 Agustus 2020

**Afiliasi Penulis:**  
KSM Ilmu Kesehatan THT-KL  
RSUP Dr. Kariadi  
Semarang

**Korespondensi Penulis:**  
Muyassaroh  
Jl. Dr. Sutomo No. 16, Semarang,  
Jawa Tengah 50244,  
Indonesia

**E-mail:**  
muyastht@gmail.com

**Latar belakang :** Disfagia dapat sebagai efek samping pada penderita karsinoma nasofaring (KNF) yang menjalani terapi kemoradiasi. Angka kejadian yang dilaporkan mencapai 83%, sampai saat ini belum diketahui secara jelas. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis hubungan lama waktu pasca kemoradiasi dengan derajat disfagia orofaringeal pada KNF.

**Metode :** Penelitian ini dilakukan dengan menggunakan desain belah lintang. Subjek penelitian adalah penderita KNF pasca kemoradiasi di RSUP Dr. Kariadi Semarang yang memenuhi kriteria penelitian. Penentuan status disfagia dan derajat disfagia menggunakan pemeriksaan *Gugging Swallowing Screen* (GUSS). Data penelitian didapatkan dari anamnesis dan rekam medis. Uji *Chi-Square* digunakan untuk mengetahui hubungan lama waktu pasca kemoradiasi dengan derajat disfagia orofaringeal pada KNF.

**Hasil :** Sebanyak 55 subjek KNF mengalami disfagia (100%), 48 (87,3%) subjek mengalami disfagia derajat ringan, tidak didapatkan subjek yang mengalami disfagia derajat sedang, dan 7 (12,7%) subjek mengalami disfagia derajat berat. Lama waktu pasca kemoradiasi ( $p=0,451$ ), jenis kemoterapi ( $p=0,267$ ), dan modalitas terapi ( $p=0,402$ ) tidak berhubungan dengan derajat disfagia orofaringeal pada KNF.

**Simpulan :** Sebagian besar pasien dengan KNF yang mendapatkan kemoradiasi terjadi disfagia derajat ringan. Lama waktu pasca kemoradiasi tidak berhubungan dengan derajat disfagia orofaringeal pada KNF.

**Kata kunci :** KNF, kemoradiasi, derajat disfagia, GUSS

## Correlation between post-chemoradiation time and the degree of oropharyngeal dysphagia in nasopharyngeal carcinoma

### Abstract

**Background :** Dysphagia can be a side effect in patients with nasopharyngeal carcinoma (NPC) undergoing chemoradiation therapy. The reported incidence rate reached 83%, until now it is not clearly known. The objectives of this study is to analyze the correlation between post-chemoradiation time and the degree of oropharyngeal dysphagia in NPC.

**Methods :** A cross sectional study with subjects were patients with NPC after chemoradiation at Dr. Kariadi Semarang which met the research criteria. Determination of dysphagia status and degree of dysphagia using the Gugging Swallowing Screen (GUSS) examination. The data were obtained from anamnesis and medical records. Chi-Square test was used to determine the correlation between post-chemoradiation time and the degree of oropharyngeal dysphagia in NPC.

**Results :** A total of 55 NPC subjects had dysphagia (100%), 48 (87.3%) subjects had mild degree dysphagia, no subjects with moderate degree, and 7 (12.7%) subjects had severe degree of dysphagia. Post-chemoradiation time ( $p = 0.451$ ), type of chemotherapy ( $p = 0.267$ ), and therapeutic modality ( $p = 0.402$ ) were not related to the degree of oropharyngeal dysphagia in NPC.

**Conclusion :** Most of the patients with NPC who received chemoradiation had mild dysphagia. The length of time after chemoradiation is not related to the degree of oropharyngeal dysphagia in NPC.

**Keywords :** NPC, chemoradiation, degree of dysphagia, GUSS

### PENDAHULUAN

Disfagia merupakan keadaan dimana terjadinya kegagalan proses memindahkan bolus makanan dan cairan dimulai dari mulut sampai mencapai lambung, adanya kesulitan dalam memulai dan atau menyelesaikan proses menelan. Disfagia dapat dibedakan menjadi disfagia orofaringeal dan disfagia esofageal.<sup>1</sup> Disfagia orofaringeal dapat terjadi akibat penanganan karsinoma nasofaring (KNF) akibat kemoradiasi. Disfagia tersebut dapat timbul saat dilakukan kemoradiasi dan sesudah kemoradiasi. Disfagia orofaringeal yang terjadi setelah terapi kemoradiasi, dapat sebagai efek samping cepat ataupun lambat.<sup>2-4</sup> Disfagia akibat kemoradiasi merupakan efek samping yang banyak dikeluhkan oleh penderita karsinoma nasofaring. Angka kejadian disfagia akibat kemoradiasi pada penderita karsinoma nasofaring (KNF) dilaporkan mencapai 76–83%.<sup>2,4</sup> Disfagia dapat menurunkan asupan nutrisi yang berakibat penurunan berat badan penderita dan kondisi penderita secara umum. Penanganan disfagia akibat kemoradiasi sulit ditangani dan angka keberhasilan penatalaksanaan akan lebih baik bila penanganan dilakukan lebih dini.<sup>4</sup>

Diagnosis disfagia akibat kemoradiasi dapat ditegakkan dengan anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang. Pemeriksaan penunjang dilakukan dengan endoskopi dan pemeriksaan radiologi untuk membantu menentukan jenis disfagia dan rencana intervensi tepat yang dapat dilakukan. Metode atau alat skrining disfagia sering kali sulit dilakukan dan hasilnya kurang menggambarkan adanya kesulitan menelan dan keparahannya, sehingga dikembangkan metode yang lebih sederhana lebih aman dan nyaman bagi penderita disfagia yaitu *Gugging Swallowing Screen* (GUSS). *Gugging Swallowing Screen* (GUSS) merupakan metode atau alat

baru untuk skrining disfagia yang bertujuan untuk menilai ada tidaknya disfagia, menilai tingkat keparahan disfagia, menilai risiko aspirasi dan metode skrining ini juga dapat sebagai dasar dalam menentukan rekomendasi diet khusus yang sesuai. Proses pemeriksaan yang bertahap bertujuan untuk mengurangi risiko aspirasi menjadi seminimal mungkin selama tes.<sup>5,6</sup> Uji validitas GUSS memiliki nilai *sensitivity* 98,5%, *specificity* 53,3%, akurasi 85%, *Negative Predictive Value* (NPV) 94,1%, dan *Positive Predictive Value* (PPV) 83,1% dalam mendiagnosis disfagia pada penderita stroke akut.<sup>7</sup> Uji validitas GUSS pada penelitian sebelumnya memiliki nilai *sensitivity* 100%, *specificity* 50%, akurasi 84,2%, *Negative Predictive Value* (NPV) 100%, dan *Positive Predictive Value* (PPV) 81% pada kelompok pertama, memiliki nilai *sensitivity* 100%, *specificity* 69%, akurasi 83,3%, *Negative Predictive Value* (NPV) 100%, dan *Positive Predictive Value* (PPV) 74% pada kelompok kedua dalam mendiagnosis risiko aspirasi penderita dengan serangan pertama akut stroke dengan infark tunggal.<sup>6</sup> Penelitian ini bertujuan mengetahui adanya hubungan antara lama waktu pasca kemoradiasi dengan derajat disfagia orofaringeal pada karsinoma nasofaring.

### METODE

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan desain belah lintang pada penderita karsinoma nasofaring usia 19–60 tahun yang telah kemoradiasi. Penelitian dilakukan bulan Oktober–November 2019. Pengambilan subjek dengan cara *consecutive sampling*. Kriteria inklusi penderita KNF yang kontrol ke poli Kasuari THT-KL RSUP Dr. Kariadi Semarang setelah selesai menjalani kemoradiasi, memiliki catatan rekam medik lengkap, setuju untuk ikut serta dalam penelitian. Kriteria eksklusi penderita KNF

stadium IV, adanya keluhan menelan sebelum terapi, siklus radiasi kurang dari 30 kali dan atau dosis radiasi kurang dari 6000 cGy, penderita pernah menjalani terapi bedah kepala leher, mengalami kegawatan medis (penurunan kesadaran, perdarahan aktif, sesak), tidak kooperatif, memiliki penyakit penyerta yang tidak ada hubungannya dengan KNF yang dapat menyebabkan disfagia (globus histerikus, tumor esofagus, tumor gaster, penyakit hepar kronik seperti sirosis hepatitis). Sampel yang ditentukan sebanyak 55. Disfagia ditegakkan dengan menggunakan instrumen atau metode *bed side* skrining disfagia yaitu *Gugging Swallowing Screen* (GUSS). Skor  $\leq 19$  menggambarkan ada disfagia dan 20

menggambarkan tidak ada disfagia. Skor GUSS menggambarkan tingkat keparahan disfagia. Skor 0–9 menggambarkan disfagia derajat berat, 10–14 disfagia derajat sedang, 15–19 disfagia derajat ringan.

Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan etik dari komisi etik penelitian RSUP Dr.Kariadi Semarang dan ijin dari direktur RSUP Dr.Kariadi Semarang. Analisis data dengan uji *Chi-Square*.

**HASIL**

Jumlah subjek penelitian 55, usia termuda 20 tahun dan usia tertua 60 tahun, dengan nilai tengah usia yakni

TABEL 1  
**Deskriptif Data**

Variabel		n	%
Jenis kelamin	Laki-laki	36	65,5%
	Perempuan	19	34,5%
Usia	20–30 tahun	3	5,5%
	> 30–40 tahun	8	14,5%
	> 40–50 tahun	17	30,9%
	> 50 tahun	27	49,1%
Stadium Tumor	Stadium I	2	3,6%
	Stadium II	7	12,7%
	Stadium III	46	83,6%
Jenis Kemoterapi	Cisplatin	47	85,5%
	Non cisplatin	8	14,5%
Modalitas Terapi	Kemo - Radiasi	35	63,6%
	Kemo - Radiasi - Kemo	20	36,4%
Lama waktu pasca kemoradiasi	< 3 bulan	1	1,8%
	3-6 bulan	30	54,5%
	> 6 bulan	24	43,6%
Disfagia	Derajat ringan	48	87,3%
	Derajat berat	7	12,7%

TABEL 2  
**Hubungan lama waktu pasca kemoradiasi dengan derajat disfagia orofaringeal**

Variabel		Derajat Disfagia				p
		Ringan		Berat		
		n	%	n	%	
Lama waktu pasca kemoradiasi	$\leq 6$ bulan	26	54,2	5	71,4	0,451
	> 6 bulan	22	45,8	2	28,6	

**TABEL 3**  
**Hubungan jenis kemoterapi dengan derajat disfagia orofaringeal**

Variabel		Derajat Disfagia				p
		Ringan		Berat		
		n	%	n	%	
Jenis kemoterapi	Cisplatin	42	87,5	5	71,4	0,267
	Non Cisplatin	6	12,5	2	28,6	

**TABEL 4**  
**Hubungan modalitas terapi dengan derajat disfagia orofaringeal**

Variabel		Derajat Disfagia				p
		Ringan		Berat		
		n	%	n	%	
Modalitas terapi	Kemoterapi-radiasi	29	60,4	6	85,7	0,402
	Kemoterapi-radiasi-kemoterapi	19	39,6	1	14,3	

50 tahun dan nilai rerata usia yakni  $48,4 \pm 10,62$ .

Hasil pemeriksaan GUSS pada subjek penelitian didapatkan 100% subjek mengalami disfagia.

### PEMBAHASAN

Disfagia akibat kemoradiasi digunakan untuk menggambarkan kondisi kesulitan menelan yang terjadi atau memberat pada saat atau setelah penderita mendapatkan terapi kemoradiasi. Disfagia akibat kemoradiasi merupakan efek samping yang banyak dikeluhkan oleh penderita karsinoma nasofaring. Angka kejadian disfagia akibat kemoradiasi pada penderita karsinoma nasofaring (KNF) dilaporkan mencapai 76–83%.<sup>24</sup>

Hasil penelitian ini didapatkan seluruh sampel mengalami disfagi. Hal tersebut sesuai dengan pernyataan peneliti terdahulu bahwa kejadian disfagia pada karsinoma nasofaring pasca kemoradiasi yang dilaporkan selama ini lebih sedikit dari jumlah kejadian sebenarnya.<sup>8,9</sup> Penelitian Machtay melaporkan hal yang serupa yakni angka kejadian disfagia pada penderita KKL yang menjalani kemoradiasi dapat lebih besar daripada yang dilaporkan.<sup>10</sup> Hasil penelitian didapatkan laki-laki lebih banyak yakni 36 (65,5%) dibanding perempuan 19 (34,5%) subjek. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan di Cina dimana didapatkan frekuensi jenis kelamin laki-laki lebih banyak daripada perempuan.<sup>11</sup> Penyebab jumlah laki-laki lebih banyak menderita karsinoma nasofaring adalah karena diduga akibat kebiasaan yang berkaitan dengan bahan karsinogenik (merokok, minum alkohol) dan lingkungan

kerja yang berpotensi besar memaparkan bahan karsinogenik.<sup>11,12</sup> Jumlah penderita perempuan pada penelitian ini hampir sama dengan angka kejadian pada penelitian yang dilakukan di Amerika Serikat pada tahun 2005 yang menyebutkan bahwa hanya sepertiga penderita KNF berjenis kelamin perempuan. Hal ini mungkin disebabkan perubahan budaya sehingga wanita juga merokok, pola makan yang banyak mengandung bahan yang berpengawet dan kurang bergizi serta banyaknya wanita yang turut bekerja di lingkungan dengan banyak polusi asap sebagai faktor risiko terjadinya keganasan.<sup>13,14</sup>

Pada subjek penelitian didapatkan usia termuda 20 tahun dan usia tertua 60 tahun, dengan nilai tengah usia yakni 50 tahun dan nilai rerata usia yakni  $48,4 \pm 10,62$ . Distribusi subjek pada dekade usia 20–30 tahun sebanyak 3 (5,5%) subjek, dekade usia >30–40 tahun sebanyak 8 (14,5%) subjek, dekade usia >40–50 tahun sebanyak 17 (30,9%) subjek dan distribusi subjek terbanyak pada dekade usia >50 tahun sebanyak 27 (49,1%) subjek. Makin tinggi dekade usia, maka makin banyak pula distribusi subjek penelitian di kelompok usia tersebut. Penelitian sebelumnya melaporkan hasil yang serupa, paling banyak terjadi pada kelompok usia lebih dari 40 tahun dan insidennya bertambah sesuai dengan penambahan usia.<sup>15</sup> Meningkatnya jumlah penderita seiring dengan bertambahnya usia dapat disebabkan karena proses transformasi sel normal ke arah sel ganas bersifat multifaktorial dan membutuhkan waktu berpuluh tahun.<sup>12,13</sup> Pada penelitian ini mayoritas adalah stadium III, sebanyak 46 (83,6%) subjek. Sebagian besar masyarakat di negara berkembang memiliki

tingkat sosial ekonomi yang rendah sehingga tidak mengetahui atau kurang memiliki pengetahuan tentang keganasan dan tidak memiliki biaya sehingga terlambat untuk memeriksakan diri ke pusat kesehatan dan baru terdeteksi pada stadium lanjut.<sup>15,16</sup> Gangguan menelan akibat kemoradiasi disebabkan terutama oleh fibrosis neuromuskular dan edema akibat radiasi. Fibrosis umumnya terjadi akibat hiperaktivasi radikal hidroksil melalui inhibisi *transformis growth factor* -  $\beta$  (TGF -  $\beta$ ) yang berperan dalam deposisi dan degradasi kolagen sebagai penyebab timbulnya fibrosis.<sup>17,18</sup> Deposisi dan degradasi kolagen akibat kemoradiasi juga disebabkan oleh radikal bebas yang dihasilkan oleh proses lisis tumor selama menjalani terapi. Ukuran tumor yang besar pada stadium lanjut akan menyebabkan terjadinya pelepasan sejumlah besar radikal bebas secara sistemik sehingga kemungkinan terjadi disfagia akibat kemoradiasi akan lebih besar meskipun sebelum terapi tidak terjadi gangguan menelan.<sup>18</sup>

Lama waktu pasca kemoradiasi hubungannya dengan derajat disfagia orofaringeal pada karsinoma nasofaring sampai saat ini belum jelas. Hasil penelitian yang dilakukan Kaur dkk melaporkan adanya disfagia derajat ringan pada penderita keganasan kepala leher termasuk didalamnya penderita KNF yang telah selesai menjalani radioterapi atau kemoradiasi. Subjek penelitian Kaur dkk adalah penderita yang sudah lebih dari 4 minggu/1 bulan sampai dengan 30 bulan pasca radioterapi atau kemoradiasi, dimana pengukuran derajat disfagia menggunakan instrumen *Gugging Swallowing Screen* (GUSS). Mayoritas subjek terjadi disfagia derajat ringan (37 subjek/75,5%).<sup>19</sup> Hasil penelitian ini menguatkan penelitian yang telah dilakukan Kaur sebelumnya, dimana didapatkan temuan kejadian disfagia derajat ringan pada mayoritas subjek penelitian.

Pada penelitian ini, lama waktu pasca kemoradiasi dibagi menjadi kelompok < 3 bulan, 3-6 bulan dan > 6 bulan, akan tetapi hasil derajat disfagia ringan pada lama waktu pasca kemoradiasi kelompok < 3 bulan tidak didapatkan subjek. Analisis inferensial kemudian dilakukan dengan menggabungkan lama waktu pasca kemoradiasi kelompok < 3 bulan dan kelompok 3-6 bulan menjadi kelompok  $\leq 6$  bulan, sehingga variabel menjadi 2 kelompok yakni  $\leq 6$  bulan dan > 6 bulan.

Hasil derajat disfagia ringan pada lama waktu pasca kemoradiasi kelompok  $\leq 6$  bulan didapatkan 26 (54,2%) subjek dan derajat disfagia ringan pada lama waktu pasca kemoradiasi kelompok > 6 bulan didapatkan 22 (45,8%) subjek. Hasil derajat disfagia berat pada lama waktu pasca kemoradiasi kelompok  $\leq 6$  bulan didapatkan 5 (71,4%) subjek dan derajat disfagia berat pada lama waktu pasca kemoradiasi kelompok > 6 bulan didapatkan 2 (28,6%) subjek. Uji *Chi-Square* menunjukkan bahwa lama waktu pasca kemoradiasi tidak berhubungan dengan derajat disfagia orofaringeal

( $p=0,451$ ).

Hasil penelitian lama waktu pasca kemoradiasi hubungannya dengan derajat disfagia orofaringeal pada karsinoma nasofaring ini berbeda dengan hasil penelitian sebelumnya. Penelitian terdahulu yang dilakukan Chang telah menunjukkan adanya disfagia yang memberat/memburuk dari waktu ke waktu, bahkan hingga bertahun-tahun pasca radioterapi pada penderita karsinoma nasofaring. Penelitian yang dilakukan Chang ini menggunakan metode *videofluoroscopic* dan hasil penelitian menunjukkan bahwa lamanya waktu yang berlalu sejak terapi radiasi selesai berkorelasi dengan keparahan disfagia pada pasien karsinoma nasofaring (KNF).<sup>11</sup> Hasil penelitian ini, menunjukkan bahwa lama waktu pasca kemoradiasi tidak berhubungan dengan derajat disfagia orofaringeal.

Disfagia orofaringeal yang terjadi setelah terapi kemoradiasi, dapat sebagai efek samping cepat ataupun lambat. Efek samping cepat yang paling umum dari kemoradiasi adalah mukositis, nyeri, dermatitis, xerostomia, hilangnya rasa kecap, suara serak, penurunan berat badan, myelosupresi, mual dan disfagia. Efek samping lambat yang paling sering ditemui adalah xerostomia, hilangnya rasa, fibrosis, trismus, dan disfagia.<sup>2-4</sup>

Disfagia akibat kemoradiasi disebabkan terutama oleh fibrosis neuromuskular, mukositis dan edema akibat radiasi. Kemoradiasi menginduksi hiperaktivasi radikal hidroksil melalui inhibisi *Transforming Growth Factor*- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) yang berperan dalam deposisi dan degradasi kolagen. Terapi radiasi juga memiliki efek langsung maupun tidak langsung yang akan menyebabkan inflamasi pada mukosa organ. Proses ini menyebabkan terjadinya mukositis pada organ-organ yang terkait dalam proses menelan.<sup>20-22</sup> Proses ini juga menyebabkan fibrosis dan motilitas abnormal otot penelanan yang akhirnya mengganggu kontriksi faring dan elevasi laring sehingga berakibat pada disfagia, aspirasi, dan stenosis. Adhesi mukosa di bawah kartilago krikoid akan menyebabkan penyempitan hiatus esofagus secara bermakna.<sup>17,18</sup>

Fungsi penelanan selama terapi radiasi pada umumnya masih dalam batas fungsi yang normal. Cedera akibat radiasi berdasarkan klasifikasi klinis dibagi menjadi akut, subakut, dan kronis. Cedera mukosa tahap awal (akut < 3 bulan atau subakut 3-6 bulan pasca radiasi) dikaitkan dengan kematian sel dan proses inflamasi. Respon jaringan yang lebih lambat terhadap radiasi (kronik > 6 bulan pasca radiasi) dikaitkan dengan kerusakan pembuluh darah dan atau jaringan ikat di sekitarnya.<sup>23,24</sup>

Efek awal dari pengobatan radiasi jelas terjadi pada epidermis dan mukosa. Hal tersebut dikarenakan terjadinya penipis sel, proses peradangan dan hipoplasia yang dapat menyebabkan mukositis dan deskuamasi disertai dengan edema dan eritema.

Seringkali efek akut dari pengobatan radiasi bersifat sementara dan sembuh dalam beberapa bulan setelah perawatan, namun efek akut kadang-kadang menetap dan dapat berangsur menjadi perubahan kronis yang mengarah pada efek lambat konsekuensial.<sup>23</sup>

Efek lambat konsekuensial diyakini terjadi karena terjadi keterlambatan *reepithelialization* mukosa pasca terapi radiasi sehingga mengganggu fungsi mukosa sebagai *barrier*, mempengaruhi lapisan lamina propria yang mendasarinya, memungkinkan untuk terjadinya infeksi dan rentan terjadinya trauma.<sup>23</sup>

Perubahan jaringan yang lambat, merupakan respon langsung terhadap radiasi ke jaringan target disebut sebagai efek lambat generik. Tingkat keparahan efek lambat generik dipengaruhi oleh fraksinasi dan tidak berhubungan dengan keparahan pada efek awal pasca terapi radiasi. Gangguan yang terjadi pada sel normal dianggap sebagai pemicu utama *non-specific fibrosis* yang mengarah pada terjadinya gangguan fungsi organ. Neuropati akibat radiasi adalah contoh efek lambat generik pada area kepala leher yang mengakibatkan disfungsi otot dan saraf.<sup>23</sup>

Onset disfagia pasca radiasi dikaitkan dengan efek lambat konsekuensial dan efek lambat generik. Peradangan awal akibat kerusakan mukosa (seperti xerostomia, mukositis) dan atau dosis radiasi berhubungan secara signifikan dengan kejadian disfagia pada 6–12 bulan pasca terapi radiasi, mengindikasikan efek lambat konsekuensial. Namun, disfagia juga dapat muncul setelah bertahun-tahun (lebih dari 2 tahun) pasca radiasi dengan tidak adanya gejala awal yang mendahului sebelumnya, hal ini dapat mungkin disebabkan oleh fibrosis dan atau atrofi, mengindikasikan efek lambat generik.<sup>8,23</sup>

Pada penderita keganasan kepala leher yang menjalani radioterapi, 87,6% mengalami penurunan laju salivasi. Dalam sebuah artikel *review* dikatakan bahwa penurunan fungsi salivasi dapat dilihat dalam waktu 1 hingga 2 minggu setelah radioterapi dan dapat bertahan setelahnya. Kecuali kerusakannya parah, fungsi saliva biasanya sembuh dalam waktu 2 tahun dari setelah radioterapi.<sup>25,26</sup>

Perubahan sensorik dalam rongga mulut dan faring juga memainkan peran dalam disfagia akibat kemoradiasi dengan mengubah persepsi menelan. Kemoradiasi dapat mempengaruhi persarafan dari laring dan faring, menyebabkan hilangnya sensasi laring, fungsi motorik, dan peristaltik yang normal.<sup>27</sup>

Xerostomia akibat kemoradiasi disebabkan karena kerusakan kelenjar ludah akibat radiasi juga berperan dalam terjadinya disfagia.<sup>2,22</sup> Xerostomia dapat memiliki efek negatif pada kualitas hidup penderita yang sangat mengganggu kemampuan berbicara, mengunyah, menelan, dan merasakan.<sup>25,26</sup> Xerostomia tidak hanya mengganggu kenyamanan penderita, tetapi mengakibatkan kesulitan dalam proses pembentukan

bolus makanan. Xerostomia dikaitkan dengan kesulitan dalam pengunyahan dan penundaan inisiasi refleks menelan karena penurunan pelumasan bolus yang disebabkan turunnya kuantitas saliva. Xerostomia juga mempengaruhi persepsi kualitas dan kenyamanan makan secara keseluruhan sehingga penderita lebih sulit untuk menelan.<sup>2,22</sup> Nguyen melaporkan bahwa keparahan disfagia 1 tahun atau lebih setelah kemoradiasi menurun pada 32% penderita, tidak berubah pada 48% penderita, dan memburuk pada 20% penderita.<sup>2</sup> Goguen melaporkan bahwa disfagia mengalami penyembuhan perlahan tapi hanya parsial dalam 6–12 bulan setelah kemoradiasi pada keganasan stadium lanjut. Gejala yang lebih berat membutuhkan waktu lebih lama untuk pulih.<sup>9</sup> Salah satu penelitian pada penderita dengan keganasan nasofaring menunjukkan bahwa satu tahun pasca kemoradiasi beberapa penderita mengalami perbaikan dalam keterbatasan asupan, tapi belum diketahui variabel faktor risiko perubahan tersebut. Penelitian tersebut menyatakan bahwa 20% penderita kembali ke pola makan mendekati normal, sekitar 50% dapat menelan setidaknya diet lunak, sementara 4% tetap *non per os*, namun terjadi peningkatan fungsi setelah minimal 3 tahun pasca radiasi.<sup>27</sup> Disfagia dan aspirasi akibat kemoradiasi dapat terjadi atau memburuk lebih dari 1 tahun setelah pengobatan. Hal ini mungkin karena jejas dan fibrosis pada submukosa pembuluh darah dan saraf (sensorik dan motorik). Proses menelan dapat semakin memburuk hingga setelah satu tahun pasca kemoradiasi karena terjadi proses fibrotisasi yang terus menerus dan sebagian kecil mengalami disfungsi laring. Fibrosis, atrofi dan edema yang terus menerus terjadi akan mempengaruhi gerakan dan koordinasi menelan secara signifikan.<sup>17</sup>

Masalah lain yang dapat mempengaruhi derajat keparahan disfagia antara lain seperti berkurangnya kontraktilitas peristaltik faring, striktur total atau parsial atau abnormalitas lumen esofagus dan hiatus esofagus, berkurangnya kemampuan retraksi lidah bagian posterior, penutupan hiatus laring yang inkomplit atau tertunda, gangguan elevasi os hyoid–laring, dan adanya gangguan inversi epiglottis.<sup>27</sup>

Hasil derajat disfagia ringan pada jenis kemoterapi berbasis cisplatin sebanyak 42 (87,5%) dan derajat disfagia ringan pada jenis kemoterapi berbasis non cisplatin sebanyak 6 (12,5%). Derajat disfagia berat pada jenis kemoterapi berbasis cisplatin sebanyak 5 (71,4%) dan derajat disfagia berat pada jenis kemoterapi berbasis non cisplatin sebanyak 2 (28,6%). Uji *Chi-Square* menunjukkan bahwa jenis kemoterapi tidak berhubungan dengan derajat disfagia orofaringeal ( $p = 0,267$ ).

Patterson menyatakan bahwa secara teoritis, jenis terapi akan mempengaruhi kejadian disfagia akibat kemoradiasi.<sup>28</sup> Metaanalisis Machtay menunjukkan

bahwa pemberian kemoterapi bersama dengan terapi radiasi pada tumor kepala leher meningkatkan kemungkinan terjadinya disfagia akibat terapi.<sup>10</sup> Otty melaporkan bahwa kemoterapi dengan cisplatin berpotensi menimbulkan toksisitas berupa disfagia berat pada 12,9% penderita dimana kejadian toksisitas tersebut tidak berbeda bermakna pada penderita yang diberikan cisplatin mingguan ataupun terus menerus. Patofisiologi terjadinya toksisitas ini diduga berkaitan dengan inhibisi pada jalur TGF- $\beta$  pada penggunaan obat sitotoksik tersebut.<sup>29</sup> Eisbruch juga menyatakan bahwa penambahan kemoterapi pada pasien yang mendapatkan terapi radiasi akan memperbesar risiko terjadinya mukositis dan disfagia, dimana sebagian besar regimen yang dilaporkan memperburuk keadaan disfagia adalah regimen yang mengandung cisplatin.<sup>30</sup> Hasil penelitian ini menguatkan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Hutcheson. Hutcheson melaporkan hasil penelitiannya bahwa jenis kemoterapi tidak terbukti memperburuk keadaan disfagia pasca radioterapi.<sup>31</sup>

Modalitas terapi hubungannya dengan derajat disfagia orofaringeal pada KNF pasca kemoradiasi sampai saat ini belum jelas. Radiasi merupakan terapi utama karsinoma sel skuamosa, penambahan radiasi dengan kemoterapi dapat memberikan respon yang lebih baik terutama untuk KNF stadium lanjut. Penambahan kemoterapi dapat meningkatkan *survival rate* sekitar 35–40% dibandingkan terapi standar radiasi eksternal. Penambahan kemoterapi juga menunjukkan peningkatan hasil *overall failure-free rate* dan *progression-free survival* selama 5 tahun, yang signifikan dibandingkan pemberian radioterapi saja.<sup>27</sup> *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* merekomendasikan penggunaan kemoradiasi dengan kemoterapi yang berbasis cisplatin jika tidak ada kontraindikasi obat.<sup>13</sup> Kemoradiasi dengan kemoterapi yang berbasis cisplatin dianjurkan karena selain bersifat sitotoksik pada sel neoplasma juga sebagai *radiation sensitizer*.<sup>14</sup>

Metaanalisis Machtay menunjukkan bahwa pemberian kemoterapi bersama dengan terapi radiasi pada tumor kepala leher meningkatkan kemungkinan terjadinya disfagia akibat terapi.<sup>10</sup> Eisbruch juga menyatakan bahwa penambahan kemoterapi pada pasien yang mendapatkan terapi radiasi akan memperbesar risiko terjadinya mukositis dan memperburuk keadaan disfagia.<sup>30</sup>

Sebagian besar subjek penelitian ini 47 (85,5%) mendapatkan jenis kemoterapi berbasis cisplatin, berupa kombinasi cisplatin - 5 fluorouracil atau paclitaxel - cisplatin. Modalitas terapi pada subjek yang didapatkan, yakni kemoterapi dilanjutkan radiasi dan kemoterapi dilanjutkan radiasi kemudian diberikan kemoterapi kembali. Pada modalitas kemoterapi-radiasi didapatkan jumlah lebih banyak yakni 35 (63,6%).

Hasil penelitian ini berbeda dengan penelitian

yang telah dilakukan sebelumnya dimana derajat disfagia ringan pada modalitas kemoterapi - radiasi sebanyak 29 (60,4%) dan derajat disfagia ringan pada modalitas kemoterapi - radiasi - kemoterapi sebanyak 19 (39,6%). Derajat disfagia berat pada modalitas kemoterapi - radiasi sebanyak 6 (85,7%) dan derajat disfagia berat pada modalitas kemoterapi - radiasi - kemoterapi sebanyak 1 (14,3%). Uji *Chi-Square* menunjukkan bahwa modalitas terapi tidak berhubungan dengan derajat disfagia orofaringeal ( $p=0,402$ ).

#### Keterbatasan Penelitian

Keterbatasan penelitian ini adalah desain penelitian dalam menganalisis lama waktu pasca kemoradiasi, jenis kemoterapi, dan modalitas terapi hubungannya dengan derajat disfagia orofaringeal pada KNF pasca kemoradiasi diambil dalam satu waktu, sehingga kurang dapat menggambarkan onset disfagia dan derajat disfagia orofaringeal yang terjadi dari waktu ke waktu. Keterbatasan lain adalah penelitian ini menggunakan instrumen pemeriksaan GUSS dalam penilaian disfagia dan derajat disfagia orofaringeal yang dimana instrumen pemeriksaan ini bersifat subjektif, sehingga hasil penilaian dapat berbeda pada setiap penilai.

#### SIMPULAN

Sebagian besar pasien dengan KNF yang mendapatkan kemoradiasi terjadi disfagia derajat ringan. Lama waktu pasca kemoradiasi tidak berhubungan dengan derajat disfagia orofaringeal pada KNF. Jenis kemoterapi dan modalitas terapi tidak berhubungan dengan derajat disfagia orofaringeal pada KNF.

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai lama waktu pasca kemoradiasi, jenis kemoterapi, dan modalitas terapi hubungannya dengan derajat disfagia orofaringeal pada KNF pasca kemoradiasi dengan desain prospektif, serta perlu dilakukan penelitian lebih lanjut menggunakan instrumen pemeriksaan *Flexible Endoscopic Evaluation of Swallowing* yang hasil penilaiannya lebih objektif.

#### DAFTAR PUSTAKA

1. Smith LJ. Upper digestive tract anatomy and physiology. In: Johnson J, Rosen C, editors. *Bailey's head and neck surgery - otolaryngology*. Fifth ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2014. p. 817–24.
2. Nguyen NP, Frank C, Moltz CC, Vos P, Smith HJ, Karlsson U, et al. Impact of dysphagia on quality of life after treatment of head and neck cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2005;61(3):772–8.
3. Logemann JA, Rademaker AW, Pauloski BR, Lazarus CL, Mittal BB, Brockstein B, et al. Site of disease and treatment protocol as correlates of swallowing function in patients with head and neck cancer treated with chemoradiation. *Head and Neck: Journal for the Sciences and Specialties of the Head and*

- Neck. 2006;28(1):64–73.
4. Koiwai K, Shikama N, Sasaki S, Shinoda A, Kadoya M. Risk factors for severe dysphagia after concurrent chemoradiotherapy for head and neck cancers. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2009;39(7):413–7.
  5. Patterson JM, Hildreth A, McColl E, Carding PN, Hamilton D, Wilson JA. The clinical application of the 100 mL water swallow test in head and neck cancer. *Oral oncology*. 2011;47(3):180–4.
  6. Trapl M, Enderle P, Nowotny M, Teuschl Y, Matz K, Dachenhausen A, *et al*. Dysphagia bedside screening for acute stroke patients: the Gugging Swallowing Screen (GUSS). *Stroke*. 2007;38(11):2948–52.
  7. Warnecke T, Im S, Kaiser C, Hamacher C, Oelenberg S, Dziewas R. Aspiration and dysphagia screening in acute stroke the Gugging Swallowing Screen (GUSS) revisited. *European Journal of Neurology*. 2017;24(4):594–601.
  8. Nguyen N, Moltz C, Frank C, Vos P, Smith H, Karlsson U, *et al*. Dysphagia following chemoradiation for locally advanced head and neck cancer. *Annals of Oncology*. 2004;15(3):383–8.
  9. Goguen LA, Posner MR, Norris CM, Tishler RB, Wirth LJ, Annino DJ, *et al*. Dysphagia after sequential chemoradiation therapy for advanced head and neck cancer. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery*. 2006;134(6):916–22.
  10. Machtay M, Moughan J, Trotti A, Garden AS, Weber RS, Cooper JS, *et al*. Factors associated with severe late toxicity after concurrent chemoradiation for locally advanced head and neck cancer: an RTOG analysis. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(21):3582.
  11. Chang YC, Chen SY, Lui LT, Wang TG, Wang TC, Hsiao TY, *et al*. Dysphagia in patients with nasopharyngeal cancer after radiation therapy: a videofluoroscopic swallowing study. *Dysphagia*. 2003;18(2):135–43.
  12. Langendijk J, Leemans CR, Buter J, Berkhof J, Slotman B. The additional value of chemotherapy to radiotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis of the published literature. *Journal of Clinical Oncology*. 2004;22(22):4604–12.
  13. Adelstein D, Gillison ML, Pfister DG, Spencer S, Adkins D, Brizel DM, *et al*. NCCN guidelines insights: head and neck cancers, version 2.2017. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2017;15(6):761–70.
  14. Tse K, Wong H, Au E, Ma K. Chemotherapy for primary treatment of locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: update on meta-analyses and phase III trials. *Journal-Hong Kong College of Radiologists*. 2005;8(2):93.
  15. Wiliyanto O. Insidensi kanker kepala leher berdasarkan diagnosis patologi anatomi di RS DR Kariadi Semarang periode 1 Januari 2001–31 Desember 2005: Faculty of Medicine; 2006.
  16. Johnson S, Corsten M, McDonald J, Chun J. Socio-economic factors and stage at presentation of head and neck cancer patients in Ottawa, Canada: A logistic regression analysis. *Oral oncology*. 2010;46(5):366–8.
  17. Teguh DN, Levendag PC, Noever I, van Rooij P, Voet P, van der Est H, *et al*. Treatment techniques and site considerations regarding dysphagia-related quality of life in cancer of the oropharynx and nasopharynx. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2008;72(4):1119–27.
  18. Wilson JA, Carding PN, Patterson JM. Dysphagia after nonsurgical head and neck cancer treatment: patients' perspectives. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery*. 2011;145(5):767–71.
  19. Kaur P, Pannu A, Singh S. Assessment of swallowing and neck dysfunction post radiotherapy/chemo-radiotherapy in head and neck cancer patients. *Biom Biostat Int J*. 2016;3(3):00066.
  20. Nguyen NP, Vos P, Molzt C, Frank C, Millar C, Smith H *et al*. Analysis of the factors influencing dysphagia severity upon diagnosis of head neck cancer. *The British Journal of Radiology*. 2008;81(969):706–10.
  21. Nguyen NP, Sallah S, Karlsson U, Antoine JE. Combined chemotherapy and radiation therapy for head and neck malignancies: quality of life issues. *Cancer*. 2002;94(4):1131–41.
  22. Kartikawati H. Preparat anti jamur dalam pencegahan mukositis oral akibat efek samping radioterapi pada pasien keganasan kepala leher. *Media Medika Indonesiana*. 2011;45(3):163–8.
  23. King SN, Dunlap NE, Tennant PA, Pitts T. Pathophysiology of radiation-induced dysphagia in head and neck cancer. *Dysphagia*. 2016;31(3):339–51.
  24. Logemann JA, Pauloski BR, Rademaker AW, Lazarus CL, Gaziano J, Stachowiak L, *et al*. Swallowing disorders in the first year after radiation and chemoradiation. *Head and Neck: Journal for the Sciences and Specialties of the Head and Neck*. 2008;30(2):148–58.
  25. Fitriatuzzakiyyah N, Sinuraya RK, Puspitasari IM, Farmakologi D, Farmasi F. Terapi kanker dengan radiasi: konsep dasar radioterapi dan perkembangannya di Indonesia. *Indonesian Journal of Clinical Pharmacy*. 2017;6(4):311–20.
  26. Surjadi N, Amtha R. Radiotherapy reduced salivary flow rate and might induced *C. albicans* infection. *Journal of Dentistry Indonesia*. 2013;19(1):14–9.
  27. Gaziano JE. Evaluation and management of oropharyngeal dysphagia in head and neck cancer. *Cancer control*. 2002;9(5):400–9.
  28. Patterson JM, Owen S. Dysphagia following radical chemoradiotherapy treatment for HNSCC. *The Otorhinolaryngologist*. 2013;6(2):104–10.
  29. Otty Z, Skinner MB, Dass J, Collins M, Mooi J, Thuraisingam K, *et al*. Efficacy and tolerability of weekly low dose cisplatin concurrent with radiotherapy in head and neck cancer patients. *Asia Pacific Journal of Clinical Oncology*. 2011;7(3):287–92.
  30. Eisbruch A, Lyden T, Bradford CR, Dawson LA, Haxer MJ, Miller AE, *et al*. Objective assessment of swallowing dysfunction and aspiration after radiation concurrent with chemotherapy for head and neck cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2002;53(1):23–8.
  31. Hutcheson KA, Lewin JS, Holsinger FC, Steinhilber G, Lisec A, Barringer DA, *et al*. Long term functional and survival outcomes after induction chemotherapy and risk based definitive therapy for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head and Neck*. 2014;36(4):474–80.