

HUBUNGAN DERAJAT XEROSTOMIA DENGAN PH SALIVA PASCA RADIOTERAPI KANKER KEPALA LEHER

Novia Khoerunnisa¹, Farah Hendara Ningrum², Ch. Nawangsih P.²

¹Mahasiswa Program Studi S-1 Ilmu Kedokteran Umum, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

² Staf Pengajar Ilmu Radiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro
JL. Prof. H. Soedarto, SH., Tembalang-Semarang 50275, Telp. 02476928010

ABSTRAK

Latar belakang Radioterapi memberi efek destruktif pada kelenjar saliva yang menyebabkan xerostomia dan juga menurunnya kapasitas *buffer* saliva sehingga terjadi penurunan pH. Penilaian derajat xerostomia dapat dilakukan secara objektif dengan pengukuran curah saliva dan subjektif menggunakan kuesioner xerostomia, salah satunya *Groningen Radiotherapy Induced Xerostomia* (GRIX).

Tujuan Mengetahui hubungan derajat xerostomia dengan pH saliva pasca radioterapi kanker kepala leher.

Metode Penelitian ini merupakan penelitian *cross sectional* observasional dengan sampel pasien yang menjalani radioterapi kanker kepala leher di Unit Radioterapi RSUP Dr. Kariadi Semarang. Data yang dikumpulkan dari data primer berupa skala rasio hasil pengukuran pH saliva dan data ordinal hasil penilaian kuesioner xerostomia. Uji statistik menggunakan uji normalitas data *Saphiro Wilk* dan dilanjutkan uji non parametrik *Spearman Rank Correlation Test*.

Hasil Rerata pH saliva $6,37 \pm 0,19$ dan rerata skor penilaian kuesioner $21,97 \pm 9,58$. Terdapat hubungan negatif yang signifikan antara derajat xerostomia dan pH saliva dengan koefisien korelasi sebesar $-0,529$ ($p < 0,05$).

Kesimpulan Terdapat hubungan negatif signifikan antara derajat xerostomia yang diukur dengan kuesioner GRIX dan pH saliva pada pasien pasca radioterapi kanker kepala leher di RSUP Dr. Kariadi Semarang. Semakin berat derajat xerostomia yang ditunjukkan dengan semakin tinggi skor pada kuesioner GRIX, maka akan semakin rendah pH saliva.

Kata kunci Derajat xerostomia, pH saliva

ABSTRACT

CORRELATION BETWEEN XEROSTOMIA GRADING WITH SALIVARY PH AFTERRADIOTHERAPY OF HEAD AND NECK CANCER

Background Radiotherapy gave destructive effects on salivary glands that cause xerostomia and decreased the buffer capacity of saliva so that the pH would be lower. Xerostomia grading could be assessed using objective examination by measurement of salivary flow rate and subjective examination by using xerostomia questionnaire like Groningen Radiotherapy Induced Xerostomia (GRIX).

Aims To find out the correlation between xerostomia grading and salivary pH after radiotherapy of head and neck cancer.

Methods This study was a cross sectional observational research and the samples were patients who got radiotherapy of head and neck cancer in Radiotherapy Unit of RSUP Dr. Kariadi Semarang. The data collected was primary data in the form of a ratio scale which was the results of salivary pH measurements and in the form of ordinal scale which was the

results from the xerostomia questionnaire assessment. Statistical tests using Saphiro Wilk normality data test and followed by non-parametric Spearman Rank Correlation Test.

Results The mean of salivary pH was $6,37 \pm 0,19$. The mean of questionnaire assessment was $21,97 \pm 9,58$. There was a significant negative correlation between the severity of xerostomia and salivary pH with correlation coefficient $-0,529$ ($p < 0,05$).

Conclusions There was a significant negative correlation between severity of xerostomia which measured by GRIX questionnaire and salivary pH on patients after radiotherapy of head and neck cancer in RSUP Dr. Kariadi Semarang. The more severe the grading of xerostomia as indicated by high scores on the GRIX questionnaire, the salivary pH would be lower.

Keys Xerostomia grading, salivary pH

PENDAHULUAN

Insidens penyakit kanker saat ini semakin meningkat, tidak hanya di negara industri tetapi juga di negara berkembang, seperti Indonesia. Kanker kepala leher merupakan kanker tersering ke-6 di dunia, insidensinya sekitar 2,8% dari seluruh keganasan.¹ Penggunaan sinar X semakin bertambah luas setelah sinar X ditemukan oleh Wilhelm Conrad Rontgen pada tahun 1895. Sinar X dalam bidang kedokteran digunakan sebagai alat bantu diagnostik dan terapi.² Walaupun penggunaan kemoterapi sudah meningkat, namun terapi radiasi yang disebut radioterapi dan operasi masih tetap menjadi dua modalitas utama untuk pengobatan kanker kepala leher.¹

Radioterapi yang diberikan selama pengobatan kanker kepala leher dapat memicu terjadinya kerusakan sel dan menyebabkan perubahan pada rongga mulut.^{3,4} Radioterapi memberi efek samping destruktif pada kelenjar saliva yang berakibat pada penurunan curah saliva atau hiposalivasi dan mulut kering yang selanjutnya disebut xerostomia.⁴ Penurunan curah saliva dapat mengakibatkan mukosa mulut menjadi kering dan sel-sel mukosa atropi, khususnya sel asinar serous. Radioterapi menginduksi terjadinya perubahan elektrolit dan fungsi antibakteri pada saliva serta menurunkan kapasitas *buffer* pada saliva sebanyak 67%. Hal tersebut berdampak pada penurunan derajat keasaman atau pH saliva yang menyebabkan penurunan flora normal dalam rongga mulut.^{1,5}

Sekresi saliva berlangsung sebanyak 1-2 liter setiap harinya dengan laju sekresi 0,5-5 ml/menit.⁶ Derajat keasaman atau pH saliva normal berkisar antara 6,7-7,3. pH saliva tergantung pada perbandingan asam dan konjugasi basanya.⁷

Beberapa metode telah dipakai untuk menentukan derajat xerostomia diantaranya *observer-based grading*, *patient self-reported scoring* dengan menggunakan kuesioner

xerostomia, dan pengukuran objektif dari produksi saliva seperti *salivary flow rate* atau *salivary gland scintigraphy*.⁸ Kuesioner xerostomia yang dapat dipakai diantaranya *Groningen Radiotherapy Induced Xerostomia Questionnaire (GRIX)* dengan jawaban berupa skala likert.⁹

Produksi saliva yang berkurang selalu disertai dengan perubahan dalam komposisi saliva yang menyebabkan fungsi saliva tidak berjalan sempurna. Meningkatnya sekresi saliva menyebabkan meningkatnya volume dan viskositas saliva yang diperlukan untuk proses penelanan dan lubrikasi. Peningkatan sekresi saliva juga meningkatkan jumlah dan susunan kandungan saliva, seperti bikarbonat yang dapat meningkatkan pH sedangkan penurunan sekresi saliva akan menyebabkan menurunnya kapasitas *buffer* yang berdampak pada peningkatan viskositas dan penurunan pH saliva.^{5,10}

Hasil penelitian Aulia Parvasani tahun 2012 menyebutkan bahwa dosis radioterapi daerah kepala dan leher berpengaruh terhadap pH saliva. Semakin tinggi dosis yang diberikan pada saat radioterapi, maka pH saliva akan semakin turun sehingga menjadi asam.¹¹

Berdasarkan uraian diatas, diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai hubungan antara pH saliva dengan derajat xerostomia pada pasien pasca radioterapi area kepala leher.

METODE

Penelitian observasional *cross sectional* menggunakan data primer dari pasien yang menjalani radioterapi kanker kepala leher di Unit Radioterapi RSUP Dr. Kariadi Semarang pada bulan Maret sampai dengan Mei 2016. Pemilihan subjek penelitian menggunakan *consecutive sampling* dengan jumlah sampel minimal 30 sampel.

Kriteria inklusi penelitian ini adalah berusia 17-65 tahun, menjalani radioterapi di Unit Radioterapi RSUP Dr. Kariadi Semarang dengan dosis radiasi minimal 40Gy, dan bersedia diikutsertakan dalam penelitian. Pasien yang menderita gangguan pada kelenjar saliva seperti sialadenitis kronik, sialolithiasis, sindroma sjögren, dan tumor primer kelenjar saliva, menjalani radioterapi unilateral, memiliki riwayat atau sedang menderita diabetes mellitus, dan mengkonsumsi obat-obatan antihipertensi, diuretik, anoreksan, antihistamin, antidepresan, antipsikotik, dan antikolinergik dalam jangka panjang dikelompokkan menjadi kriteria eksklusi.

Variabel bebas penelitian ini adalah derajat xerostomia. Variabel terikat penelitian ini adalah pH saliva. Analisis data menggunakan analisis deskriptif dan uji hipotesis. Uji

normalitas distribusi data menggunakan uji *Saphiro-Wilk* dan analisis uji hipotesis menggunakan metode *Spearman Rank Correlation Test*.

HASIL

Karakteristik Subjek Penelitian

Pada penelitian ini didapatkan 32 sampel yang memenuhi kriteria inklusi. Usia termuda yang diteliti adalah 23 tahun, tertua 65 tahun. Kelompok usia terbanyak 56-65 tahun yaitu berjumlah 14 sampel. Distribusi sampel menurut kelompok usia dijelaskan dalam tabel 1.

Tabel 1. Distribusi sampel menurut kelompok usia

| Usia (tahun) | n | % |
|--------------|----|------|
| 17-25 | 1 | 3.1 |
| 26-35 | 4 | 12.5 |
| 36-45 | 7 | 21.9 |
| 46-55 | 6 | 18.8 |
| 56-65 | 14 | 43.8 |
| Total | 32 | 100 |

Jumlah sampel yang berjenis kelamin laki-laki lebih banyak daripada jumlah sampel perempuan. Distribusi secara rinci dijelaskan pada tabel 2.

Tabel 2. Distribusi sampel menurut jenis kelamin

| Jenis Kelamin | n | % |
|---------------|----|-----|
| Laki-laki | 24 | 75 |
| Perempuan | 8 | 25 |
| Total | 32 | 100 |

Kanker nasofaring merupakan jenis kanker yang paling banyak diderita dari seluruh kanker kepala leher, yaitu sebanyak 23 orang. Distribusi sampel menurut jenis kanker dijelaskan pada tabel 3.

Tabel 3. Distribusi sampel menurut jenis kanker

| Jenis Kanker | n | % |
|---------------------|----------|----------|
| Kanker Buccal | 1 | 3.1 |
| LMNH Colli | 1 | 3.1 |
| Kanker Laring | 1 | 3.1 |
| Kanker Lidah | 2 | 6.3 |
| Kanker Cavum Nasi | 1 | 3.1 |
| Kanker Nasofaring | 23 | 71.9 |
| Kanker Tonsil | 3 | 9.4 |
| Total | 32 | 100 |

pH Saliva**Tabel 4.** Hasil penilaian pH saliva

| | <i>Mean</i> | <i>Std. Deviation</i> | <i>Minimum</i> | <i>Maximum</i> |
|-----------|-------------|-----------------------|----------------|----------------|
| pH Saliva | 6.366 | 0.1911 | 6.0 | 6.9 |

Rerata pH saliva sampel pasien kanker kepala leher setelah menjalani radioterapi dengan dosis minimal 40Gy adalah $6,37 \pm 0,19$ dengan nilai pH minimal sebesar 6,0 dan nilai pH maksimal sebesar 6,9.

Skor Kuesioner GRIX**Tabel 5.** Hasil penilaian skor kuesioner GRIX

| | <i>Mean</i> | <i>Std. Deviation</i> | <i>Minimum</i> | <i>Maximum</i> |
|-----------|-------------|-----------------------|----------------|----------------|
| Skor GRIX | 21.9688 | 9.57646 | 1.0 | 37.0 |

Rerata total skor penilaian kuesioner GRIX pada pasien kanker kepala leher sebesar 21.97 ± 9.58 , dengan nilai skor terendah sebesar 1 dan skor tertinggi sebesar 37.

Derajat Xerostomia**Tabel 6.** Distribusi sampel menurut derajat xerostomia

| Kategori Derajat Xerostomia | Skor GRIX n (%) |
|------------------------------------|----------------------------|
| Ringan | 8 (25%) |
| 1-33 | |
| Sedang | 16 (50%) |
| 34-67 | |
| Berat | 8 (25%) |
| 68-100 | |

Xerostomia sedang merupakan derajat dengan jumlah sampel terbanyak, yaitu 16 orang, sedangkan xerostomia ringan dan berat jumlahnya sama banyak, yaitu 8 orang.

Hasil uji normalitas *Saphiro Wilk* menunjukkan data hasil pengukuran pH saliva dan derajat xerostomia terdistribusi normal dengan nilai $p > 0.05$. Data derajat xerostomia menggunakan skor dari kuesioner GRIX merupakan data ordinal sedangkan data hasil pengukuran pH saliva merupakan data rasio, maka untuk mengetahui hubungan pH saliva dengan penilaian derajat xerostomia yang diukur menggunakan kuesioner GRIX, digunakan uji statistik non parametrik *Spearman Rank Correlation Test*. Hasil uji korelasi antara pH saliva dengan penilaian derajat xerostomia menggunakan kuesioner GRIX dipaparkan dalam tabel 7.

Tabel 7. Hasil uji korelasi antara pH saliva dengan penilaian derajat xerostomia.

| | | Skor GRIX |
|-----------|---|------------------|
| pH Saliva | r | - 0.529 |
| | p | 0.001* |
| | n | 32 |

*Uji Korelasi Spearman

Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat hubungan negatif signifikan antara pH saliva dengan derajat xerostomia menggunakan kuesioner GRIX dengan koefisien korelasi sebesar -0,529 dan nilai signifikansi (p) sebesar 0,001. Nilai koefisien korelasi antara 0,40 – 0,599 menunjukkan adanya korelasi tingkat sedang. Tanda negatif pada koefisien korelasi

menunjukkan adanya hubungan negatif. Nilai signifikansi sebesar 0,001 ($p < 0,05$) menunjukkan bahwa korelasi tersebut signifikan. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa terdapat hubungan negatif tingkat sedang signifikan antara kedua variabel, artinya semakin berat derajat xerostomia maka semakin rendah pH saliva atau sebaliknya.

PEMBAHASAN

Radioterapi area kepala leher memiliki efek samping destruktif pada organ-organ dalam rongga mulut, khususnya kelenjar saliva.⁴ Radiasi menyebabkan perubahan produksi kelenjar saliva baik dalam volume, konsistensi, dan pH dari saliva yang disekresi.¹² Efek tersering yang muncul dari radioterapi area kepala leher adalah xerostomia.^{5,9,12,13,14} Xerostomia yang muncul mulai dari derajat sedang hingga berat.¹² Penurunan produksi saliva juga mengakibatkan penurunan pH saliva.^{5,10} Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui adanya hubungan antara pH saliva dengan derajat xerostomia pasca radioterapi kanker kepala leher.

pH saliva setelah menjalani radioterapi mengalami penurunan dari pH normal atau menjadi lebih asam dengan rerata $6,37 \pm 0,19$. Hasil penelitian ini sama dengan hasil penelitian Lin, dkk yang melaporkan bahwa terjadi penurunan pH setelah menjalani radioterapi kanker kepala leher menjadi 6,2 setelah 1 bulan radioterapi dan 6,13 setelah 2 bulan radioterapi.¹⁴

Penurunan pH saliva terjadi karena radioterapi area kepala leher melibatkan kelenjar saliva dalam area radiasinya sehingga mengakibatkan penurunan curah saliva.⁴ Penurunan curah saliva menyebabkan berubahnya komposisi pada saliva, seperti bikarbonat, fosfat dan urea yang berkurang sehingga menyebabkan penurunan kapasitas *buffer* saliva yang menghasilkan menurunnya pH.⁵

Derajat xerostomia pada penelitian ini diukur menggunakan kuesioner GRIX yang memiliki empat subskala yaitu tidak sama sekali (skor 0), kadang-kadang (skor 1), sering (skor 2), dan sangat sering (skor 3). Hasil total skor kuesioner adalah penjumlahan nilai dari 14 pertanyaan yang ditanyakan. Menurut Beetz dkk, derajat xerostomia dinilai dalam skala 0 – 100, sehingga dari penjumlahan total skor perlu dirubah ke dalam skala 0 – 100. Skor yang lebih tinggi menunjukkan xerostomia yang lebih berat. Derajat ringan memiliki *range* skor antara 1 – 33, sedang 34 – 67, dan berat 68 – 100.⁹

Pada penelitian ini, derajat xerostomia terbanyak yang didapatkan dari sampel penelitian adalah derajat sedang. Hasil yang sama juga dilaporkan oleh Dirix, dkk bahwa derajat xerostomia terbanyak yang terjadi pasca radioterapi kanker kepala leher adalah derajat sedang sampai berat.¹²

Penelitian yang menghubungkan antara derajat xerostomia dengan pH saliva pasca radioterapi kanker kepala leher belum pernah dilaporkan sebelumnya, sehingga hasil penelitian ini belum dapat dibandingkan dengan penelitian yang sudah dilakukan.

Penelitian Cheng, dkk tahun 2011 di China menyatakan mukosa oral yang kering dapat merubah tingkatan pH rongga mulut dan menjadi prediposisi terjadinya ulserasi pada mukosa mulut, fisura, karies gigi dan infeksi mulut.¹³ Penelitian lain yang dilakukan oleh Pinna, dkk tahun 2015 di Italia menyatakan bahwa pH asam pada saliva setelah radioterapi terjadi karena menurunnya laju aliran saliva. pH saliva turun dari 7,0 hingga 5,0.⁵ Kedua penelitian tersebut menunjukkan terdapat hubungan antara menurunnya pH saliva dan berkurangnya laju aliran saliva.

Kelemahan penelitian ini adalah terdapat perbedaan jumlah dosis radiasi yang didapat oleh pasien kanker kepala leher dan penilaian derajat xerostomia yang dilakukan dengan pengisian kuesioner bersifat subjektif. Hal tersebut membuat hasil penilaian derajat xerostomia yang diperoleh sedikit bias. Selain itu faktor-faktor yang mempengaruhi terjadinya xerostomia akibat radioterapi pada pasien kanker kepala leher masih belum diteliti, sehingga diperlukan penelitian lanjutan untuk mengetahui faktor-faktor resiko xerostomia.

SIMPULAN DAN SARAN

Simpulan

Terdapat hubungan negatif signifikan antara derajat xerostomia yang diukur dengan kuesioner *Groningen Radiotherapy Induced Xerostomia (GRIX)* dengan pH saliva pada pasien pasca radioterapi kanker kepala leher. Semakin berat derajat xerostomia yang ditunjukkan dengan semakin tinggi skor pada kuesioner GRIX, maka akan semakin rendah pH saliva.

Saran

Pada penelitian selanjutnya, perlu menyiapkan pH *dipstick* sebagai alat ukur tambahan selain pHmeter digital, agar tidak kesulitan mengukur pH pada sampel xerostomia berat yang volume salivanya sedikit.

Pasien yang telah menjalani radioterapi dianjurkan melakukan pemeriksaan pH secara berkala agar dapat dilakukan intervensi dini untuk mencegah terjadinya komplikasi berat pada pasien radiasi kepala leher.

DAFTAR PUSTAKA

1. Sadri D, Abdollahi A, Tehrani Z, Ghanbari S. Research Article Effect of Head and Neck Radiotherapy on Saliva Biochemical Indicators. *Int J Oral Maxillofac Pathol.* 2011;2(4):11-15.
2. Rasad S. *Radiologi Diagnostik* 2nd Ed. Jakarta: Balai Penerbit FKUI;2013
3. Suryawanshi H, Ganvir SM, Hazarey VK, Wanjare VS. Oropharyngeal candidosis relative frequency in radiotherapy patient for head and neck cancer. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2012;16(1):31-38.
4. De Ryck T, Duprez F, Bracke M, Van de Wiele T, Vanhoecke B. Dynamic Shifts in the Oral Microbiome during Radiotherapy. *Clin Res Infect Dis.* 2015;2(1):1013.
5. Campus G, Pinna R, 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.* 2015;171–88.
6. Sherwood L. *Introduction To Human Physiology: From Cells to Systems.* 8th ed. Thomson Brooks/Cole; 2012.
7. Anwar DA, Handajani J, Supartinah A. Efek Kumur Ekstrak Teh Hijau (*Camellia sinensis*) Terhadap Derajat Keasaman dan Volume Saliva Penderita Gingivitis. *Indones J Dent.* 2007;14(1):22-26.
8. Meirovitz A, Murdoch-Kinch CA, Schipper M, Pan C, Eisbruch A. Grading Xerostomia By Physicians Or By Patients After Intensity Modulated Radiotherapy Of Head And Neck Cancer. *Int J Radiat Oncol.* 2006;20(10):29-34.
9. Beetz I, Burlage FR, Bijl HP, Hoegen-Chouvalova O, Christianen MEMC, Vissink A, et al. The groningen radiotherapy-induced xerostomia questionnaire: Development and validation of a new questionnaire. *Radiother Oncol.* 2010;97(1):127–31.
10. Rodian M, Satari M.H, Rolleta H.E. Efek Mengunyah Permen Karet Yang Mengandung Sukrosa, Xylitol, Probiotik Terhadap Karakteristik Saliva. *Dent J: Dentika;* 2011: 16(1); 44-8.

11. Parvasani A. Pengaruh Radioterapi Area Kepala dan Leher Terhadap pH Saliva. Program Pendidikan Dokter Karya Tulis Ilmiah. Semarang: Universitas Diponegoro: 2012.
12. Dirix P, Nuyts S, Van Den Bogaert W. Radiation-induced xerostomia in patients with head and neck cancer: A literature review. *Cancer*. 2006;107(11):2525–34.
13. Cheng SCH, Wu VWC, Kwong DLW, Ying M. Assessment of post-radiotherapy salivary glands. *Br J Radiol*. 2011;84(1001):393–402.
14. Lin C, Ju S, Chia J, Chang C, Chang C, Chen M. Effects Of Radiotherapy On Salivary Gland Function In Patients With Head And Neck Cancers. *Journal of Dental Sciences*. Elsevier Taiwan LLC; 2015;10(3):253–62.