

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Karsinoma Nasofaring

Karsinoma nasofaring menunjukkan prevalensi yang berbeda pada setiap wilayah geografi dan ras. Angka kejadian KNF di sebagian besar belahan dunia menunjukkan angka yang rendah, tetapi pada beberapa daerah justru sangat tinggi. Prevalensi KNF secara global adalah 1/100.000. Provinsi Guandong di Cina Selatan memiliki tingkat prevalensi tertinggi di dunia, yaitu sekitar 20 hingga 40 kasus per 100.000 penduduk. Karsinoma ini menempati urutan pertama untuk keganasan kepala leher dengan jumlah pasien laki-laki lebih banyak daripada perempuan. Usia terbanyak pada populasi risiko tinggi adalah antara 40 – 60 tahun, sedangkan pada populasi risiko rendah menunjukkan adanya distribusi bimodal (Bray, *et al.*, 2008; Xiao, *et al.*, 2013; Xie, *et al.*, 2013). Prevalensi KNF di Indonesia rata-rata 6,2/100.000 penduduk atau 13.000 kasus baru per tahun (Adham, *et al.*, 2012). Data dari bagian THT-KL RSUD Dr. Soetomo Surabaya tahun 2015-2017 didapatkan pasien KNF sebanyak 57,24% dari semua jenis keganasan THT-KL (EMR, 2018).

2.1.1 Definisi

Karsinoma nasofaring adalah karsinoma sel skuamosa yang berasal dari epitel nasofaring. Neoplasma ini dapat muncul dari setiap bagian nasofaring dan yang tersering adalah pada dinding lateral, yaitu dari fosa Rosenmuller (Wei & Chua, 2014).

2.1.2 Diagnosis

Gejala awal KNF dapat menyerupai kondisi seperti infeksi saluran pernapasan atas, sinusitis, ataupun alergi dan dapat bervariasi antar pasien. Pasien pada stadium dini biasanya memiliki gejala telinga atau hidung. Gejala telinga dapat berupa gangguan pendengaran dan tinitus yang biasanya bersifat unilateral. Gejala hidung berupa ingus bercampur darah hingga epistaksis, buntu hidung unilateral atau bilateral, dan posterior nasal drip yang bercampur darah (Tabuchi, *et al.*, 2011).

Pemeriksaan kepala dan leher harus dilakukan pada pasien yang dicurigai menderita KNF. Rongga hidung diperiksa dengan spekulum hidung untuk melihat perluasan tumor pada kavum nasi. Rongga mulut dan faring diperiksa untuk melihat perluasan tumor ke faring serta adanya trismus. Leher diperiksa untuk mendeteksi adanya nodul. Level, mobilitas, serta ukuran nodul harus dicatat. Nervus kranial serta nervus simpatis leher diperiksa secara sistematis dan semua defisit dicatat dengan seksama (Tabuchi, *et al.*, 2011).

Biopsi tumor nasofaring merupakan diagnosis definitif dari KNF. Visualisasi langsung nasofaring dengan menggunakan endoskop dapat dilakukan untuk mendapatkan biopsi yang representatif. Biopsi dapat dilakukan di bawah anestesi lokal dan biasanya tidak nyeri jika tepat diarahkan pada tumor. Pasien akan merasa tidak nyaman apabila biopsi mengenai nasofaring yang sehat. Perdarahan masif jarang terjadi pada area biopsi (Tabuchi, *et al.*, 2011).

Pemeriksaan *computed tomography-scan* (CT-scan) dan *magnetic resonance imaging* (MRI) nasofaring serta leher bilateral direkomendasikan untuk pencitraan yang akurat dari perluasan penyakit. Erosi tulang dasar tengkorak lebih

mudah dideteksi dengan CT-scan, tetapi MRI lebih sensitif dalam melihat infiltrasi tumor ke dalam sumsum dari dasar tengkorak. (Tabuchi, *et al.*, 2011).

2.1.3 Klasifikasi stadium

Penentuan stadium pada KNF sangat penting karena berfungsi untuk mengevaluasi jauhnya perjalanan penyakit sehingga dapat memberikan terapi yang rasional dan menentukan prognosis dari penyakit. Stadium KNF dibuat berdasarkan klasifikasi Tumor, Nodul, Metastasis (TNM) yang dikembangkan oleh *International Union Against Cancer (UICC)* dan *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* seperti tampak pada tabel 2.1. Klasifikasi TNM yang dibuat harus berguna bagi dokter, peneliti, dan juga dapat diaplikasikan pada area dengan insiden KNF yang tinggi (O'Sullivan & Yu, 2010; Kang, *et al.*, 2016).

Tabel 2.1 Sistem TNM berdasarkan *UICC/AJCC* (O'Sullivan & Yu, 2010)

Stadium	Keterangan
T1	Tumor terbatas pada nasofaring, atau meluas pada orofaring dan/atau kavum nasi, tanpa perluasan ke parafaring
T2	Tumor dengan perluasan parafaring
T3	Tumor menginvasi struktur tulang dan/atau sinus paranasal
T4	Tumor meluas sampai ke intrakranial dan/atau melibatkan saraf kranialis, hipofaring, fosa infratemporal, atau ruang mastikator
N0	Tidak didapatkan pembesaran nodul limfa servikal
N1	Nodul limfa servikal unilateral, ≤6cm, diatas fosa supraklavikula, dan/ atau unilateral atau bilateral nodul limfa retrofaring, dengan ukuran terbesar≤6cm
N2	Nodul limfa servikal bilateral, dengan ukuran terbesar≤6cm, diatas fosa supraklavikula
N3	Nodul limfa servikal, >6cm, dan/atau menuju fosa supraklavikula
N3a	Ukuran nodul limfa>6cm
N3b	Perluasan nodul limfa ke fosa supraklavikula
M0	Tidak ada metastasis
M1	Metastasis jauh

Stadium KNF dinilai berdasarkan tiga komponen dasar, yaitu ukuran tumor, metastasis ke KGB regional, dan metastasis jauh. Berdasarkan atas

kesepakatan antara UICC/AJCC,KNF dibagi menjadi stadium I, II, III, IVA, IVB, dan IVC. Pada tabel 2.2, stadium I dan II disebut sebagai stadium awal, sedangkan stadium III dan IV adalah stadium lanjut (O’Sullivan & Yu, 2010; Li, *et al.*, 2014; Kang, *et al.*, 2016).

Tabel 2.2 Kelompok stadium pada KNF berdasarkan UICC/AJCC (O’Sullivan & Yu, 2010)

Kelompok	Tumor (T)	Nodul (N)	Metastasis (M)
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
	T2	N1	M0
Stadium III	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N0	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Stadium IVA	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
Stadium IVB	Semua T	N3	M0
Stadium IV C	Semua T	Semua N	M1

2.1.4 Terapi

Nasofaring memiliki anatomi yang kompleks dan banyak terdapat struktur penting sehingga operasi sulit dilakukan pada kasus KNF. Radioterapi menjadi pengobatan yang direkomendasikan untuk KNF karena sifatnya yang radiosensitif. Kemajuan teknologi di bidang pencitraan dan RT telah meningkatkan kemampuan dalam memvisualisasikan serta menargetkan tumor secara akurat dengan mengurangi paparan terhadap struktur normal (Zhang, *et al.*, 2013).

Radioterapi memiliki tingkat penyembuhan yang tinggi pada pasien KNF stadium awal. Sebagian besar pasien KNF datang dalam stadium lanjut sehingga jarang diobati dengan RT saja. Berbagai kombinasi kemoradioterapi telah digunakan untuk mengobati pasien KNF pada stadium lanjut. Pengobatan dengan RT saja menunjukkan *overall survival rate* pada KNF stadium I dan II hingga sebesar 85%, sedangkan pada stadium III dan IVB tanpa metastasis hanya 66%. Hasil yang buruk ini diakibatkan fakta bahwa lebih dari 30% kekambuhan pasien pada stadium III dan IV berasal dari area yang jauh (Wee, 2010; Zhang, *et al.*, 2013).

Berdasarkan *National Comprehensive Cancer Network Guideline Head and Neck Cancer*, terapi untuk KNF ditentukan berdasarkan stadium klinis seperti terlihat pada tabel 2.3. Definitif RT adalah pemberian RT saja tanpa kemoterapi. Satuan yang digunakan untuk menentukan jumlah radiasi yang diserap jaringan adalah Gray (Gy). Dosis untuk tumor primer serta kelenjar getah bening (KGB) yang terkena adalah 66 Gy (2,2 Gy/fraksi) hingga 70-70,2 Gy (1,8-2 Gy/fraksi). Radioterapi diberikan setiap hari dari Senin hingga Jumat selama 6 sampai 7 minggu. Pemberian dosis RT pada KGB yang dicurigai terjadi penyebaran adalah sebesar 44-50 Gy hingga 54-63 Gy (Pfister, *et al.*, 2016).

Standar kemoradioterapi untuk pasien KNF dengan *locally advanced disease* adalah konkuren cisplatin dan RT. Dosis RT pada tumor primer serta KGB yang terkena adalah 70-70,2 Gy (1,8-2 Gy/fraksi). Radioterapi diberikan setiap hari dari Senin hingga Jumat selama 7 minggu. Pemberian dosis RT pada KGB yang dicurigai terjadi penyebaran sama dengan definitif RT (Pfister, *et al.*, 2016).

Tabel 2.3 Terapi KNF berdasarkan *National Comprehensive Cancer Network Guideline Head and Neck Cancer*(Pfister, et al., 2016)

Stadium Klinis	Terapi
T1, N0, M0	Definitif RT untuk nasofaring dan elektif RT untuk leher
T1, N1-3	<i>Multimodality clinical trial (preferred)</i>
T2-T4, setiap N	atau Kemoradioterapi konkuren diikuti kemoterapi adjuvan atau Kemoradioterapi konkuren tanpa diikuti kemoterapi adjuvan (kategori 2B) atau Kemoterapi induksi (kategori 3) diikuti dengan kemoradioterapi
Setiap T, setiap N, M1	<i>Clinical trials (preferred)</i> atau Kemoterapi kombinasi platinum-based atau Kemoradioterapi konkuren

a. Radioterapi

Radioterapi merupakan pengobatan utama KNF pada semua stadium tanpa metastasis jauh karena KNF sangat radiosensitif (Wei & Kwong, 2010). Interaksi antara radiasi pengion dengan sel jaringan menyebabkan kerusakan pada DNA sel yang akan membunuh sel dan merusak jaringan. Sel tumor umumnya lebih sensitif terhadap radiasi dibandingkan sel jaringan normal. Tujuan utama RT adalah memberikan dosis letal kepada sel tumor dengan menghindari jaringan normal di sekitarnya sebanyak mungkin (Christianen, 2015).

Agen terapi pada RT adalah radiasi pengion yang dibagi menjadi dua kelompok, yaitu kelompok korpuskuler dan elektromagnetik. Proton, elektron, serta neutron merupakan kelompok radiasi korpuskuler, sedangkan sinar-X dan gamma mewakili radiasi elektromagnetik. Radiasi elektromagnetik adalah jenis RT yang paling sering digunakan.

Radioterapi diberikan rata-rata selama lima hingga tujuh minggu dengan dosis kuratif total sebesar 50-70 Gy (Rahmat, 2013).

Target RT adalah merusak DNA dalam sel kanker sehingga mengganggu divisi serta pertumbuhan sel tersebut. Radiasi akan membunuh sel yang aktif atau cepat membelah saat berada di fase mitosis. Sel ganas memiliki kecenderungan untuk membelah dengan cepat dan tumbuh di luar kendali sehingga menjadi sasaran RT. Jaringan yang tumbuh cepat seperti kulit, sumsum tulang, dan usus dapat terkena radiasi sehingga menimbulkan efek samping (Rahmat, 2013).

Penentuan target volume diperlukan pada saat akan melakukan RT. Target volume ditentukan dengan menggunakan CT-scan dan berfungsi untuk menghitung dosis radiasi yang akan diberikan. Jenis target volume adalah *gross tumor volume (GTV)*, *clinical target volume (CTV)*, *planning target volume*, dan *organ at risk* (Rahmat, 2013).

Gross tumor volume adalah massa tumor yang terlihat pada pemeriksaan klinis, endoskopi, dan pencitraan. Terdapat dua macam GTV, yaitu massa tumor (tumoral GTV) serta kelenjar getah bening yang terlibat (nodal GTV). Penilaian GTV setelah pemberian neoadjuvan kemoterapi tidak hanya mencakup volume residu, tetapi juga seluruh tumor awal serta kelenjar getah bening yang terlibat (Haberer-Guillerm, *et al.*, 2015).

Clinical target volume adalah GTV ditambah dengan tumor mikroskopis pada daerah sekitarnya serta perluasan ke KGB. *Planning target volume* memiliki batas 3-5 mm di sekitar tumoral ataupun nodal CTV. Organ sehat seperti batang otak, sumsum tulang belakang, kiasma

optikus, kelenjar parotis, otot konstriktor faring, dan esofagus harus didelineasi untuk memastikan perlindungan agar tidak terkena radiasi (Haberer-Guillerm, *et al.*, 2015).

Penggunaan *two-dimensional radiation therapy* (2D-RT) tidak memungkinkan perlindungan struktur normal tanpa menurunkan dosis terapi pada tumor. Efek samping yang sering terjadi dengan penggunaan teknik ini adalah serostomia, mukositis, dan disfagia orofaring. Serostomia dapat mengenai hingga 90% pasien dengan 70% nya berada dalam derajat sedang dan parah. Mukositis terjadi pada 33% hingga 64% pasien, sedangkan disfagia orofaring antara 77% sampai 93,5% pasien. *Three-dimensional conformal radiation therapy* (3D-CRT) merupakan perbaikan dari teknik 2D-RT, tetapi tetap masih kesulitan untuk melindungi struktur penting yang berada dekat dengan organ target (Wang, *et al.*, 2012).

Kekurangan teknik 2D-RT dan 3D-CRT kini dapat diperbaiki dengan *Intensity Modulated Radiation Therapy* (IMRT). Penggunaan IMRT dapat memberikan dosis tinggi ke tumor dengan tetap membatasi dosis radiasi ke jaringan normal sehingga menurunkan efek samping (Wei & Kwong, 2010). Dibandingkan dengan 3D-RT, IMRT mampu mencapai cakupan dosis yang sama ke volume target sambil mengurangi dosis ke kelenjar parotis, optik kiasma, dan batang otak (Wang, *et al.*, 2012).

b. Kemoterapi

Penggunaan kemoterapi pada KNF diutamakan pada penyakit yang sudah mencapai stadium lanjut. *Five years survival rate* untuk stadium I dan II mencapai 85% dengan penggunaan RT saja, sedangkan pada

stadium III serta IVB tanpa metastasis jauh hanya 66%. Hasil yang buruk ini terutama disebabkan oleh fakta bahwa lebih dari 30% pasien KNF stadium III dan IV akan mengalami kekambuhan di tempat yang jauh pasca RT. Kemoterapi sitotoksik memainkan peranan penting dalam terapi kuratif dan paliatif pada KNF stadium lanjut (Zhang, *et al.*, 2013).

Pemberian kemoterapi pada KNF dapat secara konkuren, neoadjuvan, adjuvan, dan paliatif. Kemoradioterapi konkuren pada KNF stadium III dan IV tanpa metastasis jauh didasarkan pada alasan bahwa kemoterapi dapat mengontrol mikrometastasis serta bisa bertindak sebagai *radiosensitizer*. Risiko kematian dapat diturunkan sebesar 40%-52% dan mengurangi terjadinya metastasis jauh hingga 28%. Efek samping pemberian kemoradioterapi konkuren dapat memperburuk terjadinya toksisitas akut maupun lanjut dari RT seperti mukositis, ototoksitas, dan kerusakan jaringan lunak lainnya (Wee, 2010).

Kemoterapi konkuren menunjukkan manfaat yang nyata pada terapi KNF, sedangkan kemoterapi adjuvan belum menunjukkan hasil pasti. Evaluasi kemoterapi konkuren tanpa kemoterapi adjuvan menunjukkan hasil yang sama dengan penelitian yang menggunakan kemoterapi konkuren dan adjuvan. Peran kemoterapi neoadjuvan dalam terapi KNF adalah mengontrol mikrometastasis lebih awal serta mengurangi ukuran tumor sebelum RT. Penelitian menunjukkan kemoterapi neoadjuvan yang diikuti RT tidak menunjukkan perbedaan *overall survival* bila dibandingkan pemberian RT saja (Tan, *et al.*, 2016).

Penelitian oleh Logemann, *et al.* (2007) menunjukkan tidak terdapat perbedaan kejadian gangguan menelan pada pasien KNF yang mendapatkan terapi kemoradioterapi dibandingkan dengan RT saja. Kemoterapi konkuren meningkatkan efektivitas dari RT sehingga terdapat hipotesis gangguan menelan merupakan akibat perubahan jaringan setelah RT dan bukan kemoterapi (Logemann, *et al.*, 2007). Hasil ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Ho (2014) yang menyebutkan gangguan menelan pada pasien KNF yang menjalani kemoterapi konkuren tidak berbeda bila dibandingkan dengan yang hanya mendapatkan RT saja. Pasien yang mendapatkan kemoterapi memiliki tingkat penetrasi yang jauh lebih rendah pada percobaan dengan menggunakan cairan dengan kekentalan sedang serta residu pada vlekula yang lebih sedikit saat menggunakan cairan yang lebih kental (Ho, 2014).

2.2 Fisiologi Proses Menelan

Menelan adalah proses kompleks untuk menyalurkan air dan makanan dari mulut ke lambung. Proses ini dibagi menjadi tiga fase, yaitu fase oral, faringeal, serta esofageal dengan melibatkan sekitar lima puluh pasang muskulus dan lima nervus kranialis. Nervus kranialis yang berperan, yaitu Nervus Trigeminal (V), Fasialis (VII), Glosfaringeal (IX), Vagus (X), dan Hipoglosal (XII) (Hennessy & Goldenberg, 2016; Felice, *et al.*, 2018).

2.2.1 Fase oral

Fase oral terjadi di kavum oris dan terdiri dari dua tahap, yaitu fase preparasi serta propulsif. Fase preparasi dimulai saat cairan atau makanan

dimasukkan ke dalam mulut dan menghasilkan pembentukan bolus. Pembentukan bolus terjadi melalui koordinasi bibir, pipi, mandibula, dan gerakan lidah. Cairan tidak memerlukan preparasi pembentukan bolus, sedangkan makanan padat membutuhkan pengolahan untuk mengurangi ukuran partikel melalui pengunyahan dan pelunakan dengan air liur (Mankekar & Chavan, 2015; Hennessy & Goldenberg, 2016; Pongpipatpaiboon, *et al.*, 2018).

Penutupan rahang disebabkan oleh kontraksi muskulus mastikator. Kontraksi muskulus businator menyebabkan pipi menempel pada gigi sehingga menjaga pipi tetap kencang dan mencegah makanan terakumulasi di antara pipi dengan gigi. Palatum mole akan melakukan kontak dengan ujung posterior lidah akibat kontraksi dari arkus palatoglosal serta palatofaring sehingga membatasi kavum oris dari orofaring dan mencegah makanan masuk ke dalam orofaring. (Mankekar & Chavan, 2015; Hennessy & Goldenberg, 2016; Pongpipatpaiboon, *et al.*, 2018).

Bolus yang sudah terbentuk akan diposisikan dalam cekungan yang dibentuk oleh lidah dan palatum durum. Bolus tersebut dilindungi oleh lengkungan gigi bagian atas dan fase propulsi dimulai. Pergerakan lidah seperti gelombang yang dimulai dari ujung lidah ke posterior akan mendorong bolus ke arah faring (Mankekar & Chavan, 2015; Hennessy & Goldenberg, 2016; Pongpipatpaiboon, *et al.*, 2018).

2.2.2 Fase faringeal

Fase faringeal dimulai secara volunter saat bolus melintasi pilar tonsil anterior. Perjalanan bolus melalui faring diakibatkan oleh empat mekanisme, yaitu tekanan pergerakan lidah, kontraksi muskulus konstriktor faring, tekanan negatif

hipofaring, dan gravitasi. Muskulus levator veli palatini, tensor veli palatini, palatofaring, dan konstriktor faring superior akan menyebabkan palatum mole bergeser ke arah superior untuk menutup nasofaring dari orofaring sehingga mencegah bolus memasuki rongga hidung. Plika palatofaring akan bergerak menuju garis tengah untuk membentuk corong yang memandu bolus melewati faring bagian atas (Mankekar & Chavan, 2015; Hennessy & Goldenberg, 2016; Pongpipatpaiboon, *et al.*, 2018).

Kontraksi muskulus suprahioid dan tirohioid mengakibatkan laring serta tulang hioid bergerak superoanterior. Pergerakan ini mengakibatkan laring berada pada posisi di bawah pangkal lidah dan keluar dari jalur perjalanan bolus. Epiglotis bergerak ke belakang, faring menjadi lebih lebar dan pendek sehingga menciptakan tekanan negatif pada hipofaring yang akan menarik bolus. Pangkal lidah ditarik ke dinding faring posterior sehingga mencegah bolus masuk kembali ke dalam mulut dan menyalurkan bolus ke faring. Kontraksi muskulus konstriktor faring dari atas ke bawah akan membantu menekan bolus ke bawah, mengurangi volume dan meningkatkan tekanan faring (Mankekar & Chavan, 2015; Hennessy & Goldenberg, 2016; Pongpipatpaiboon, *et al.*, 2018).

Laring harus ditutup selama menelan untuk mencegah terjadinya aspirasi. Penutupan laring melibatkan tiga aspek utama, yaitu korda vokalis, vestibulum laring (plika vestibularis dan plika ariepiglotika), serta epiglotis. Menutupnya korda vokalis merupakan peristiwa pertama penutupan laring dan dapat terjadi sebelum atau kapan saja selama proses menelan. Plika vestibularis berkontraksi dan plika aritenoid bergerak ke anterior hingga menyentuh pangkal epiglotis. Epiglotis akan melipat ke belakang di atas laring. Mekanisme ini berfungsi untuk

perlindungan jalan napas dan mengalirkan bolus ke sinus piriformis. Fase faringeal berakhir ketika sfingter esofagus atas mengalami relaksasi sehingga bolus masuk ke dalam esofagus (Mankekar & Chavan, 2015; Hennessy & Goldenberg, 2016; Pongpipatpaiboon, *et al.*, 2018).

2.2.3 Fase esofageal

Fase esofageal berlangsung secara involunter dan dimulai saat bolus melewati sfingter esofagus atas lalu masuk ke esofagus. Fase faringeal memicu relaksasi sfingter esofagus atas dan sfingter tetap terbuka hingga bolus melewati muskulus krikofaring dan konstriktor faring inferior. Relaksasi muskulus krikofaring sangat penting dalam proses menelan dan kegagalan dalam relaksasi akan mengakibatkan gangguan koordinasi menelan sehingga terjadi disfagia (Mankekar & Chavan, 2015; Hennessy & Goldenberg, 2016; Pongpipatpaiboon, *et al.*, 2018).

Bolus akan didorong dari esofagus menuju lambung setelah melewati sfingter esofagus atas dengan gelombang peristaltik yang menghasilkan tekanan positif. Gelombang peristaltik sekunder timbul sebagai respons terhadap distensi lokal sehingga memungkinkan untuk mendorong setiap bolus yang mungkin masih tertahan setelah gelombang peristaltik primer (Mankekar & Chavan, 2015; Hennessy & Goldenberg, 2016; Pongpipatpaiboon, *et al.*, 2018).

2.3 Disfagia Orofaring

Disfagia adalah gangguan asupan atau transportasi makanan dari mulut ke lambung. Disfagia orofaring adalah jenis disfagia akibat gangguan menelan pada fase oral ataupun faringeal. Kelainan ini bisa mengakibatkan terjadinya komplikasi

serius seperti aspirasi, infeksi paru, dehidrasi, malnutrisi, dan kematian. Meskipun memiliki komplikasi yang berbahaya, tetapi disfagia sering tidak diobati dan jarang dilaporkan hingga menjadi masalah kesehatan yang serius (Matsuo & Palmer, 2008; Linnert, 2012; Rommel & Hamdy, 2016).

2.3.1 Etiologi

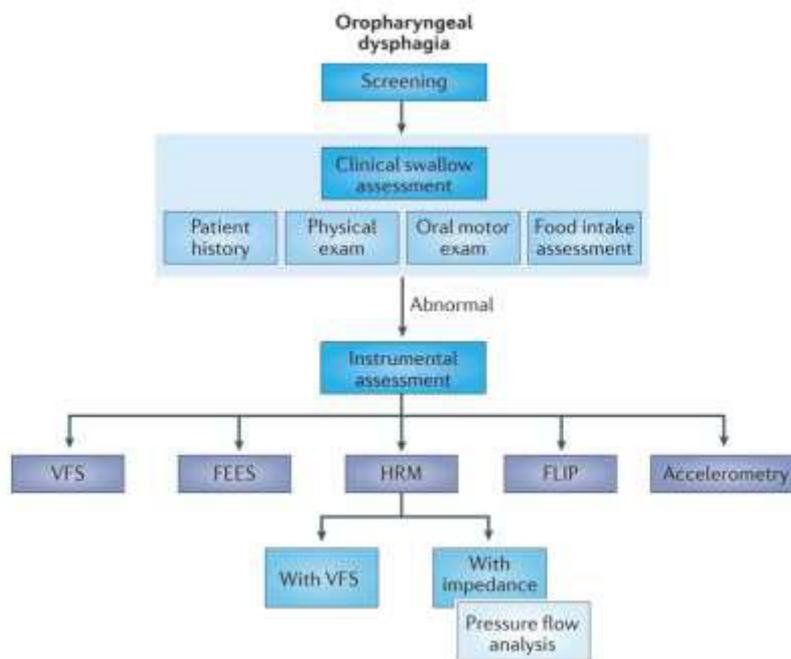
Etiologi disfagia dapat dibedakan menjadi mekanik, neurogenik, dan psikogenik. Disfagia orofaring dapat diakibatkan oleh berbagai faktor yang bisa terjadi secara bersamaan. Kelainan mekanik bisa disebabkan oleh penyakit inflamasi, tumor ganas pada saluran pencernaan atas, gejala sisa setelah terapi tumor (radiasi, operasi, kemoterapi), penyakit pada vertebra servikal, fistel trakeoesofagus, struma, dan penyakit sistemik (Linnert, 2012).

Hampir semua penyakit saraf memiliki potensi mengganggu kontrol sensori motorik dari menelan dan mengakibatkan disfagia. Gangguan neurogenik yang bisa menyebabkan disfagia orofaring adalah stroke, proses degeneratif (amiotropik lateral sklerosis, Parkinson), serebral palsi, demensia, Alzheimer's, sindroma pasca polio, ensefalitis, trauma kepala, cedera vertebra, efek obat (sedatif, neuroleptik), tumor dasar otak (kordoma, meningioma), meningitis, *Guillain-Barre syndrome*, dan neuropati akibat diabetes (Linnert, 2012).

Disfagia akibat masalah psikogenik biasanya didiagnosis pada individu dengan rasa takut menelan ketika tidak ada penyakit struktural atau organik yang ditemukan setelah evaluasi lengkap. Pasien dengan disfagia psikogenik mungkin menderita kecemasan dan depresi yang kemudian berubah menjadi gejala somatik (Bulow, 2013).

2.3.2 Diagnosis

Penegakan disfagia orofaring dapat dilakukan dengan mengikuti langkah seperti yang ditunjukkan pada gambar 2.1. Langkah awal adalah melakukan skrining. Skrining harus dilakukan segera setelah kondisi pasien memungkinkan dan dapat dilakukan di samping tempat tidur menggunakan tes skrining standar. Adanya skrining dapat mengurangi komplikasi seperti pneumonia, ketergantungan pemakaian selang nasogastrik, dan kematian (Rommel & Hamdy, 2016).



Gambar 2.1. Penegakan diagnostik untuk disfagia orofaring (Rommel & Hamdy, 2016)

Clinical swallow assesment bertujuan untuk mengidentifikasi risiko aspirasi, lokasi kelainan, tingkat keparahan, dan prognosis dari disfagia sehingga dapat menunjukkan kebutuhan perawatan serta instrumen pemeriksaan lanjutan. *Clinical swallow assesment* terdiri dari riwayat medis pasien, pemeriksaan fisik, pemeriksaan motorik oral, dan penilaian asupan makanan (Rommel & Hamdy, 2016).

Gejala langsung dari disfagia orofaring dapat berupa makanan keluar dari bibir, *drooling*, regurgitasi, batuk, tersedak, makanan menempel di tenggorok, menghindari makanan dengan konsistensi tertentu, serta perubahan postur. Gejala tidak langsung dari disfagia orofaring, yaitu penurunan berat badan, infeksi paru berulang, bronkitis atau pneumonia, memanjangnya durasi makan, batuk, serta perubahan suara, artikulasi, ucapan, dan bahasa. Gejala yang muncul pada pasien tergantung dari berat ringannya disfagia yang diderita (Rommel & Hamdy, 2016).

Pemilihan teknik instrumental dalam penegakan diagnosis disfagia bergantung pada pendanaan yang tersedia, pengetahuan, kemampuan operator, serta nilai klinis yang sesuai dari teknik diagnosis itu sendiri. Volume yang berbeda mulai dari 1 hingga 20 mililiter dan konsistensi seperti cairan, bubur halus, puding, serta makanan padat dianjurkan untuk diujikan kecuali kesulitan menelan mulai muncul. Refleks batuk yang menurun merupakan potensi untuk terjadinya *silent aspiration* (Nacci, *et al.*, 2008; Rommel & Hamdy, 2016).

Alat diagnostik yang digunakan untuk mempelajari disfagia seharusnya juga dapat menilai pergerakan oro-faring-esofageal yang terjadi selama menelan terhadap berbagai jenis bolus yang diberikan. *Gold standart* untuk mempelajari proses menelan adalah menggunakan *videofluoroscopy* (VFS) yang memungkinkan evaluasi setiap tahapan menelan pada waktu itu. *Fiberoptic endoscopic evaluation of swallowing* (FEES) merupakan alat diagnostik lain yang dapat digunakan untuk mengevaluasi disfagia (Rommel & Hamdy, 2016).

a. Videofluoroscopy (VFS)

Pemeriksaan VFS merupakan *gold standart* untuk pemeriksaan fungsi menelan yang memberikan informasi *real-time* dari perjalanan

bolus melewati kavum oris, faring, dan esofagus. *Videofluoroscopy* juga menyediakan informasi *real-time* mengenai koordinasi antara setiap fase menelan. Pasien diminta untuk menelan makanan dengan konsistensi cair hingga padat yang telah dicampur barium. Pemeriksaan diawali dengan tampilan lateral, setelah itu dilanjutkan dengan frontal. Tampilan frontal menyediakan informasi tentang struktur faring kanan kiri, pemindaian bagian proksimal dan distal esofagus, serta ada tidaknya refluks intraesofagus. Paparan radiasi serta alergi terhadap barium merupakan salah satu keterbatasan dari pemeriksaan ini. Pemeriksaan ini juga membutuhkan biaya yang cukup besar (Patel, 2015).

b. *Fiberoptic endoscopic evaluation of swallowing (FEES)*

Fiberoptic endoscopic evaluation of swallowing merupakan pemeriksaan dengan menggunakan laringoskop fleksibel untuk melihat struktur faring serta laring sebelum, selama, dan setelah menelan. Instrumen dimasukkan transnasal lalu dilanjutkan ke bawah hingga dapat melakukan visualisasi permukaan mukosa serta pergerakan dasar lidah, faring, laring, transit bolus, dan perlindungan saluran napas. Pasien menelan berbagai makanan dan cairan dengan kontras pewarnaan untuk memaksimalkan visualisasi bolus selama pemeriksaan (Patel, 2015; Rommel & Hamdy, 2016).

Keuntungan pemeriksaan FEES adalah tidak terlalu invasif, mudah dilakukan, dapat dikerjakan di tempat tidur, dapat diulang, ekonomis, dapat mengevaluasi komponen motorik dan sensoris, serta penetrasi bolus ke dalam jalan napas dapat dilihat. Kekurangan FEES adalah hanya dapat

untuk mengevaluasi tahap faringeal, terdapat fase *white-out*, tidak dapat menilai secara kuantitatif bolus yang dihirup dan bergantung pada interpretasi subyektif seperti temuan residu (Nacci, *et al.*, 2008; Patel, 2015; Rommel & Hamdy, 2016).

Fiberoptic endoscopic evaluation of swallowing merupakan prosedur yang tidak terlalu invasif, tetapi tetap perlu dilakukan *informed consent* karena bisa terjadi komplikasi. Beberapa komplikasi yang mungkin terjadi adalah rasa tidak nyaman, tersedak, muntah, epistaksis anterior, epistaksis posterior, laserasi mukosa, episode vasovagal, efek samping anestesi topikal, dan spasme laring. Kontraindikasi dari pemeriksaan FEES adalah agitasi berat dan kemungkinan ketidakmampuan untuk bekerja sama selama pemeriksaan, diskinesia, epistaksis berat yang belum lama terjadi, riwayat trauma hidung yang baru saja terjadi, serta obstruksi bilateral dari rongga hidung (Nacci, *et al.*, 2008; Patel, 2015; Rommel & Hamdy, 2016).

Cairan serta makanan yang berwarna muda disarankan penggunaannya untuk mengoptimalkan kontras terhadap mukosa dan sekresi. Pewarna makanan biru atau hijau dapat ditambahkan ke dalam cairan dan makanan untuk meningkatkan visualisasi meskipun hal ini tidak selalu diperlukan. Jumlah pewarna yang digunakan harus dijaga seminimum mungkin karena dapat mewarnai urin dan kulit. Penggunaan metilen biru tidak dianjurkan karena efek samping yang dilaporkan. Pemakaian pewarna makanan merupakan kontraindikasi pada pasien yang

diketahui memiliki alergi terhadap pewarna makanan (Kelly, *et al.*, 2015;Patel, 2015; Rommel & Hamdy, 2016).

Sebaiknya FEES dilakukan tanpa anestesi karena penggunaan anestesi dapat mengganggu aspek sensoris dari menelan. Anestesi lokal dan atau dekongestan dapat digunakan dalam kasus di mana prosedur tidak dapat ditoleransi dengan baik oleh pasien, diberikan secara topikal pada hidung serta tidak disemprotkan untuk menghindari distribusi obat anestesi ke laringofaring. Terdapat bukti bahwa penggunaan anestesi lokal tidak meningkatkan kenyamanan ataupun toleransi terhadap nasoendoskopi serat optik. Gel pelumas yang dioleskan pada nasoendoskop harus cukup untuk meminimalkan ketidaknyamanan (Kelly, *et al.*, 2015;Patel, 2015; Rommel & Hamdy, 2016).

Terdapat tiga area yang harus dievaluasi dengan teliti pada saat pemeriksaan FEES, yaitu nasofaring, orofaring, dan hipofaring atau laringofaring. Pengamatan pertama pada area nasofaring adalah elevasi dari palatum mole serta kontraksi otot dinding lateral dan posterior faring. Penutupan velofaring akibat kontraksi dinding laterosuperior faring serta elevasi palatum mole dapat terlihat saat bicara dan menelan sehingga insufisiensi velofaring ataupun refluks saliva dan bolus akan tampak (Pongpipatpaiboon, *et al.*, 2018).

2.3.3 Terapi

Tujuan terapi disfagia adalah untuk mengurangi aspirasi, meningkatkan kemampuan makan dan menelan, serta mengoptimalkan status gizi. Gangguan fisiologis yang berbeda akan menentukan manajemen terapi disfagia pada pasien.

Rencana terapi disfagia harus mempertimbangkan beberapa faktor seperti diagnosis definitif, status kesehatan umum, kemampuan menelan, status gizi, pengobatan sebelumnya, dan dukungan sosial (Inamoto, *et al.*, 2018).

a. Perawatan kebersihan mulut

Kebersihan dan kesehatan mulut pada pasien disfagia biasanya sangat buruk. Rongga mulut yang kering akan mengurangi sensitivitas dan menyebabkan bakteri mudah tumbuh. Aspirasi dari bakteri patogen bisa mengakibatkan gangguan pernapasan dan infeksi paru yang mengancam nyawa. Perawatan kebersihan mulut penting untuk mencegah pneumonia aspirasi serta rehabilitasi menelan pada pasien disfagia (Inamoto, *et al.*, 2018).

Gigi yang terinfeksi akibat kebersihan mulut yang buruk dapat memicu terjadinya aspirasi karena timbulnya kesulitan mengunyah. Penggunaan tabung nasogastrik tidak dapat mencegah terjadinya aspirasi dari cairan mulut yang terkontaminasi bakteri ataupun refluks dari isi lambung (Inamoto, *et al.*, 2018).

b. Latihan menelan

Latihan menelan bertujuan untuk mencapai perbaikan fungsional dalam menelan secara permanen dan dibagi menjadi latihan tidak langsung serta langsung. Latihan tidak langsung merupakan latihan tanpa menggunakan makanan atau cairan, sedangkan latihan langsung dilakukan dengan memakai makanan atau cairan. Latihan menelan dibagi menjadi *element-based exercises* dan *behavior-based exercises* (Inamoto, *et al.*, 2018).

Target dari *element-based exercises* adalah meningkatkan kontrol neuromotor yang berperan penting dalam kegiatan menelan. Latihan ini dibagi menjadi *oral element-based exercises*, *pharyngeal element-based exercises*, dan *expiratory muscle-strengthening exercise*. Organ target pada *oral element-based exercises* adalah rahang bawah, bibir, pipi, dan lidah. Fungsi dari latihan ini untuk meningkatkan kemampuan mengunyah, serta pembentukan dan propulsi bolus. Lidah memiliki peran penting pada fase orofaring dari menelan dan menjadi komponen utama dalam *oral element-based exercises*. Latihan lidah sangat penting untuk perbaikan fungsi menelan. Salah satu bentuk latihan lidah adalah *tongue range-of-motion exercise*. Target organ pada *pharyngeal element-based exercises* adalah dasar lidah, tulang hioid, faring, laring, dan sfingter esofagus atas. Fungsi dari latihan ini adalah untuk meningkatkan elevasi hiolaring, penutupan laring, konstriksi faring, dan dilatasi sfingter esofagus atas. Jenis latihan yang termasuk di dalamnya adalah *shaker exercise*, *tongue base retraction exercise*, dan *tongue holding* (Inamoto, et al., 2018).

Behavior-based exercises merupakan terapi yang memadukan semua elemen aktivitas yang diperlukan dalam proses menelan. Kombinasi dari *facilitation techniques* dan *target-oriented exercises* akan memastikan terapi disfagia yang efektif. Tiga latihan yang paling utama dari *facilitation techniques* adalah *thermal-tactile stimulation*, *K-point stimulation*, dan *balloon dilatation exercises*. *Target-oriented exercises* terdiri dari manuver menelan, modifikasi postural, dan modifikasi diet. Manuver menelan akan merubah fisiologi menelan dan memberikan

strategi baru bagi pasien untuk menelan. Beberapa manuver menelan yang ada yaitu menelan supraglotik dan super-supraglotik, manuver Mendelsohn, serta *effortfull swallow* (Inamoto, *et al.*, 2018).

Prinsip penting dari modifikasi postural adalah perubahan gravitasi dan manipulasi ruang dari jalur perjalanan bolus sehingga dapat mengontrol aliran bolus melalui faring. Beberapa modifikasi postural telah dikembangkan untuk meminimalkan atau bahkan menghilangkan risiko aspirasi makanan, meningkatkan efisiensi fungsi menelan, dan mempertahankan asupan oral yang aman. Teknik modifikasi postural yang paling sering digunakan adalah posisi berbaring, rotasi atau menolehkan kepala, kombinasi berbaring dengan rotasi kepala, serta fleksi kepala dan leher (Inamoto, *et al.*, 2018).

Modifikasi diet meliputi perubahan tekstur makanan dan kekentalan cairan. Perubahan tekstur makanan akan mengurangi kebutuhan untuk mengunyah atau pembentukan bolus sehingga memungkinkan konsumsi menjadi lebih mudah dan mengurangi risiko tersedak maupun aspirasi. Cairan yang kental memiliki kecepatan transit yang lebih lambat saat melalui tahap orofaringeal dalam menelan. Peningkatan kekentalan cairan terutama digunakan pada pasien dengan kontrol oromotor yang buruk, respon faring yang tertunda, gangguan perlindungan saluran napas, dan menurunnya fungsi kognitif. Evaluasi volume bolus juga perlu dilakukan untuk mencegah terjadinya aspirasi (Inamoto, *et al.*, 2018).

2.4 Disfagia Orofaring Pasca Radioterapi

Disfagia orofaring merupakan efek samping yang sering terjadi pada kasus KNF pasca pemberian RT ataupun kemoradioterapi dengan prevalensi mencapai 76%. Kualitas hidup pasien yang menderita disfagia orofaring dapat menurun secara signifikan. Disfagia orofaring dapat mengakibatkan pasien mengalami kurang gizi dan aspirasi. Adanya aspirasi sangat berbahaya karena dapat mengakibatkan pneumonia, sepsis, dan bahkan kematian (Ng, *et al.*, 2011; Ho, 2014; Schindler, *et al.*, 2015).

Obstruksi oleh karena volume tumor ataupun infiltrasi ke struktur yang terlibat dalam menelan dapat mengakibatkan terjadinya disfagia orofaring pada pasien kanker kepala leher sebelum dimulainya terapi dengan angka kejadian 14%-18%. Disfagia orofaring pasca RT merupakan efek sekunder akibat kerusakan saraf ataupun jaringan lunak dan dapat terjadi pada jangka pendek maupun panjang dengan berbagai tingkat keparahan (Rahmat, 2013; Schindler, *et al.*, 2015).

Cedera akibat radiasi dibagi menjadi *early effect* (akut < 3 bulan; subakut 3-6 bulan) dan *late effect* (> 6 bulan). Efek RT pada fase akut terutama mengenai epidermis dan mukosa sehingga terjadi penipisan sel, inflamasi, serta hipoplasia. Akibatnya terjadi mukositis, deskuamasi, edema, dan eritema. Mukositis oral dapat terjadi dua minggu sejak RT dimulai. Sebagian besar lesi akibat mukositis akan menghilang dalam dua hingga empat minggu pasca RT berakhir (King, *et al.*, 2016; Maria, *et al.*, 2017).

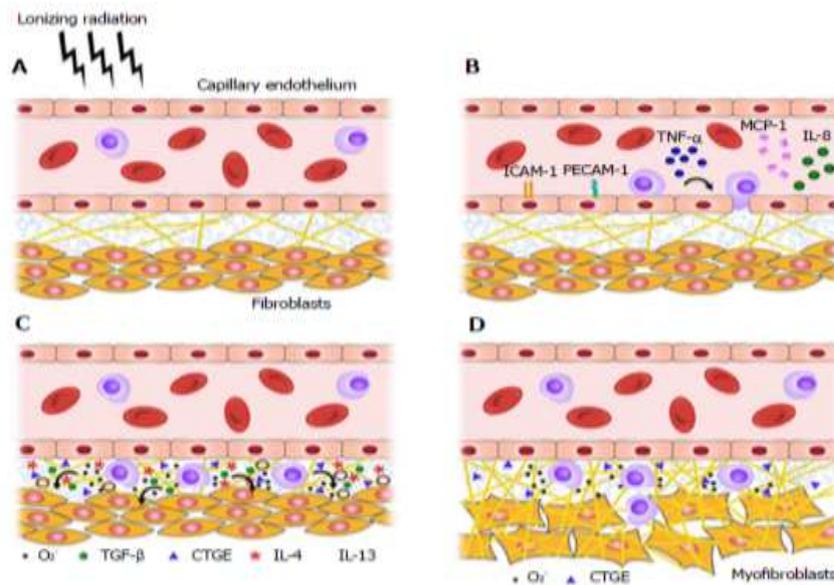
Cedera fase akut sering bersifat sementara dan akan menghilang dalam beberapa bulan setelah perawatan. Pada beberapa kasus, cedera akut dapat

persisten dan menyebabkan perubahan yang bersifat kronis. Tidak ada korelasi yang signifikan antara tingkat keparahan cedera akut dengan kronis akibat RT. Seorang pasien dapat terkena fibrosis berat pasca RT meskipun hanya menderita reaksi akut yang ringan. Pasien lain yang terkena mukositis berat pada akhirnya hanya mengalami efek minimal setelah terapi 6-9 bulan kemudian (King, *et al.*, 2016).

Radiasi mengganggu hemostasis jaringan dengan merusak DNA pada nukleus dari sel yang cepat berproliferasi dan menghambat fungsi normal organel pada sel sekitarnya. Kerusakan ini mengganggu jalur molekuler yang terlibat dalam kelangsungan hidup sel, stres oksidatif, dan transduksi sinyal. Radiasi menginduksi terjadinya disfungsi sel endotel yang ditandai dengan peningkatan permeabilitas, lepasnya membran basalis, serta apoptosis. Disfungsi sel endotel dan apoptosis dapat mengakibatkan inflamasi serta fibrosis. Radiasi juga dapat mengakibatkan agregasi trombosit, formasi mikro trombus, dan peningkatan adhesi sel inflamasi ke endotel pembuluh darah sehingga terjadi diapedesis ke dalam ruang perivaskular. Pembuluh darah yang diradiasi akan menjadi semakin tebal dan rentan terjadi aterosklerosis (Barker, *et al.*, 2015; King, *et al.*, 2016).

Molekul bioaktif sangat melimpah dalam beberapa menit pasca RT dan memicu proses inflamasi dalam submukosa. Permeabilitas sel endotel meningkat dan molekul yang terikat membran seperti *E-selectin*, *P-selectin*, *intercellular adhesion molecule-1* (ICAM-1), *platelet endothelial cell adhesion molecule-1* (PECAM-1) akan dilepas sehingga menginduksi respon neutrofil. Neutrofil akan menginduksi keluarnya sitokin pro inflamasi seperti *tumor necrosis factor* (TNF),

monocyte chemoattractant factor, dan *interleukin* (IL)-8 yang akan merekrut lebih banyak sel inflamasi seperti tampak pada gambar 2.2 (Cuomo, *et al.*, 2016).



Gambar 2.2 Cedera radiasi dan transisi dari inflamasi akut ke fibrosis kronis (a) jaringan normal, (b) jaringan mengalami inflamasi dalam beberapa jam setelah radiasi, (c) sitokin pro-fibrotik mendominasi dalam beberapa hari hingga minggu, (d) kondisi kronis dari cedera radiasi (Cuomo, *et al.*, 2016).

Pro-fibrotic cytokines seperti *platelet-derived growth factor* (PDGF), IL-13, IL-4, dan *tumor growth factor- β* (TGF- β) akan disekresikan dan ditarik ke jaringan yang terkena radiasi. *Tumor growth factor- β* memiliki banyak aktivitas pro-fibrotik sehingga menyebabkan diferensiasi fibroblas menjadi miofibroblas dan menghambat kolagenase. *Interleukin-13* dan IL-4 terutama disekresi oleh limfosit *T helper 2* (Th2) dan merangsang deposisi kolagen pada berbagai jaringan. *Extracellular matrix* (ECM) memiliki peran terhadap perubahan ke arah fibrosis. *Connective tissue growth factor* (CTGF) merupakan salah satu ECM yang diinduksi oleh TGF- β dan mengakibatkan diferensiasi sel mesenkimal dan fibroblas menjadi miofibroblas. Adanya CTGF dapat menstimulasi

miofibroblas untuk terus mensekresi ECM meskipun kadar TGF- β telah normal sehingga menyebabkan fibrosis dapat tetap terjadi meskipun radiasi telah lama berlalu (Cuomo, *et al.*, 2016).

Paparan radiasi mengakibatkan peningkatan *reactive oxygen species* (ROS) di lingkungan mikro karena ROS diproduksi oleh sel DNA yang rusak dan juga dilepaskan oleh leukosit fagositik selama terjadi reaksi inflamasi. Fungsi ROS pada kondisi fisiologis adalah sebagai mediator komunikasi dalam sel dan memfasilitasi jalur sinyal dengan sel lain. Aktivitas ROS diregulasi secara ketat karena produksi berlebihan dapat merusak protein dan struktur sel serta mengakibatkan apoptosis. Tingginya tingkat ROS dapat merusak DNA mitokondria secara permanen dan cedera ini dapat diteruskan ke sel progeni sehingga menciptakan siklus stres oksidatif berulang. Ketidakseimbangan antara spesies reaktif dengan pertahanan antioksidan dapat menyebabkan sel stres dan akhirnya jaringan hancur (King, *et al.*, 2016).

Late effect akibat RT dibedakan berdasarkan waktu kerusakan awal terjadi, yaitu *consequential late effect* dan *generic late effect*. Cedera menetap yang berawal dari reaksi mukosa akut berat disebut sebagai *consequential late effect*. Efek ini terjadi karena keterlambatan reepitelisasi setelah radiasi menurunkan fungsi *barrier* sehingga merusak lamina propria yang menyebabkan terjadinya infeksi atau trauma lebih lanjut. Contoh dari *consequential late effect* adalah mukositis berat yang muncul selama RT dapat bertahan sehingga mengakibatkan nekrosis atau ulkus yang tertunda. *Generic late effect* adalah perubahan terlambat dari jaringan akibat respons langsung radiasi ke jaringan target. Neuropati yang

diinduksi oleh radiasi adalah contoh dari *generic late effect* yang mengakibatkan disfungsi dari muskulus ataupun nervus (King, *et al.*, 2016).

Gambaran patologis umum dari *late effect* adalah akumulasi progresif dari kolagen, gangguan permanen organisasi dari serat, gangguan mikrovaskular, produksi *profibrotic growth factor*, dan hilangnya elastisitas. *Late effect* muncul saat proses patologis kronik gagal untuk menurunkan regulasi deposisi fibrogenik. Beberapa faktor yang terlibat dalam mekanisme kerusakan sel permanen dan perubahan fibrotik adalah stres oksidatif persisten, kerusakan mikrovaskular, dan hilangnya sel punca yang diperlukan untuk regenerasi jaringan rusak (King, *et al.*, 2016).

Radiasi dapat mengakibatkan terjadinya cedera aksonal, demielinisasi, fibrosis luas di dalam dan di sekitar saraf, serta iskemi pada pembuluh darah yang memberikan vaskularisasi kepada saraf. Saraf kranial rentan mengalami cedera pada pemberian RT daerah kepala leher. Cedera pada saraf hipoglosal akan menyebabkan hemiatrofi, fasikulasi, dan deviasi dari lidah. Cedera yang mengenai saraf glosofaringeus dan vagus juga dapat menyebabkan gangguan menelan (Servagi-Vernat, *et al.*, 2015).

Tidak semua perubahan struktur menelan akibat RT dapat dijelaskan sepenuhnya. Analisis video endoskopi terhadap perubahan fungsional dalam menelan setelah RT menunjukkan penurunan peristaltik faring dan sinkronisasi yang buruk antara kontraksi faring, pembukaan sfingter esofagus atas, serta penutupan laring; penurunan inversi posterior dasar lidah ke arah dinding faring posterior; penutupan laring yang tidak lengkap dan atau tertunda dengan penurunan abduksi laring selama menelan; penurunan elevasi tulang hioid dan

laring serta inversi dari epiglotis; tertundanya pembukaan sfingter esofagus atas. Semua kelainan ini bertanggung jawab terhadap terjadinya disfagia orofaring. Risiko aspirasi terjadi akibat residu bolus yang persisten di orofaring, vlekula, dan hipofaring pada akhir fase menelan yang kemudian terhirup. Refleks batuk juga sering berkurang atau bahkan tidak ada pasca RT (Servagi-Vernat, *et al.*, 2015).

Aspirasi merupakan salah satu perhatian utama saat pasien kanker kepala leher datang dengan disfagia orofaring karena melibatkan materi yang melewati korda vokalis dan masuk ke trakea. Adanya aspirasi sangat berbahaya karena dapat mengakibatkan pneumonia dan bahkan kematian. Aspirasi pada pasien kanker kepala leher pasca RT biasanya berupa *silent aspiration*. Pada pasien KNF dengan disfagia orofaring pasca RT didapatkan *silent aspiration* sebesar 65,9% (Ng, *et al.*, 2011; Barbon & Steele, 2015).

Radioterapi menimbulkan gangguan sensoris di daerah trakea sehingga mengakibatkan berkurangnya respons terhadap aspirasi seperti batuk. Refleks batuk pasca RT dapat menghilang, tertunda, atau tidak efektif untuk menyingkirkan residu. Menurunnya refleks batuk ini menyebabkan aspirasi terlambat terdiagnosis sehingga pasien datang dalam kondisi yang sudah buruk. Aspirasi dapat terjadi pada fase akut hingga satu tahun pasca RT. Adanya aspirasi dapat diketahui melalui pemeriksaan VFS ataupun FEES dengan menggunakan PAS dari Rosenbek (Ng, *et al.*, 2011; Barbon & Steele, 2015).

Beberapa intervensi yang berbeda dapat digunakan untuk mengurangi risiko aspirasi seperti perubahan postur saat menelan, modifikasi teknik pengobatan kanker, pemberian radiasi yang disesuaikan untuk menghindari

struktur penting dalam menelan, serta modifikasi tekstur cairan dan makanan. Aspirasi sering terjadi pada pemberian cairan encer seperti air karena kecepatan aliran bolus dari mulut ke faring tidak memberikan cukup waktu bagi pasien untuk menutup saluran udara sebelum bolus tiba di pintu masuk laring dan saluran napas. Pemberian cairan kental dapat memperlambat aliran bolus sehingga diharapkan dapat mencegah terjadinya aspirasi. Makanan padat sebaiknya dihindari pada pasien KNF pasca RT karena adanya kesulitan pada fase oral. Diet lunak lebih aman karena memberikan keseimbangan stimulasi sensoris serta konsistensi tekstur yang aman untuk dikelola oleh pasien KNF pasca RT (Ng, *et al.*, 2011; Barbon & Steele, 2015; Steele, *et al.*, 2015; Hedström, *et al.*, 2017).

Radiasi dapat mengenai kelenjar saliva sehingga mengakibatkan serostomia. Saliva dihasilkan oleh kelenjar parotis, submandibula, sublingual, dan ratusan kelenjar saliva kecil. Radioterapi pada daerah kepala leher dapat menyebabkan komplikasi akut maupun kronis pada jaringan serta fungsi kelenjar saliva sehingga jumlah saliva menurun atau kualitasnya berubah. Efek RT pada kelenjar saliva dapat terjadi akut maupun kronis. Minggu pertama pasca RT terjadi penurunan aliran saliva 50%-60% dan sesudah tujuh minggu dapat menurun hingga 20%. Fungsi saliva akan terus menurun hingga beberapa bulan pasca RT. Serostomia dapat mengakibatkan disfagia, mulut kering, rasa haus, perubahan mukosa, ataupun karies gigi (Mravak, 2012).

2.5 Residu Faring dan Penetrasi-Aspirasi

Residu faring adalah sekresi sebelum menelan dan residu bolus setelah menelan pada faring yang tidak bisa sepenuhnya dibersihkan dengan menelan.

Residu faring dapat terjadi pada valekula maupun sinus piriformis. Valekula adalah ruang antara dasar lidah dengan epiglottis. Sinus piriformis merupakan area yang terbentuk pada kedua sisi faring antara muskulus konstriktor faring inferior dengan sisi kartilago tiroid dan dilapisi oleh muskulus palatofaring serta faringobasilar (Neubauer, *et al.*, 2015; Piseгна, *et al.*, 2017; Pongpipatpaiboon, *et al.*, 2018).

Residu pada valekula terjadi akibat adanya kelemahan menelan fase faringeal yang ditandai dengan berkurangnya retrofleksi dari epiglottis serta menurunnya retraksi dasar lidah. Residu pada sinus piriformis juga terjadi karena adanya kelemahan menelan fase faringeal dan diakibatkan oleh berkurangnya kontraksi faring yang mencegah sinus piriformis bergerak ke superior sehingga bolus tidak dapat masuk ke sfingter esofagus atas yang telah terbuka. Penyebab lain dari residu pada sinus piriformis adalah berkurangnya relaksasi dari sfingter esofagus atas akibat hipertonisitas sehingga bolus tidak dapat masuk sepenuhnya ke dalam esofagus. Residu tersebut dapat masuk ke dalam ruang depan laring serta trakea dan menyebabkan terjadinya aspirasi (Neubauer, *et al.*, 2015; Pongpipatpaiboon, *et al.*, 2018).

Pemeriksaan FEES lebih sensitif dalam mengevaluasi residu faring bila dibandingkan dengan VFS. Residu faring merupakan penanda klinis terjadinya aspirasi setelah fase menelan sehingga skala yang dapat menggambarkan tingkat keparahan residu dengan akurat sangat diperlukan. *The Yale Pharyngeal Residue Severity Rating Scale* memenuhi semua kriteria yang diperlukan untuk menilai residu faring, yaitu reliabel, valid, dan mudah untuk dikerjakan. Penilaian residu faring pada valekula dan sinus piriformis dengan YPR-SRS dibagi menjadi lima

poin skala ordinal (tabel 2.4 dan tabel 2.5). Pemeriksaan yang digunakan adalah FEES untuk menentukan tingkat keparahan residu valemula dan sinus piriformis menjadi *none, trace, mild, moderate, severe* seperti yang tampak pada gambar 2.3 dan 2.4 (Neubauer, *et al.*, 2015).

Tabel 2.4 Definisi tingkat keparahan residu valemula (Neubauer, *et al.*, 2015)

I	<i>None</i>	0%	<i>No residue</i>
II	<i>Trace</i>	1-5%	<i>Trace coating of the mucosa</i>
III	<i>Mild</i>	5-25%	<i>Epiglottic ligament visible</i>
IV	<i>Moderate</i>	25-50%	<i>Epiglottic ligament covered</i>
V	<i>Severe</i>	>50%	<i>Filled to epiglottic rim</i>

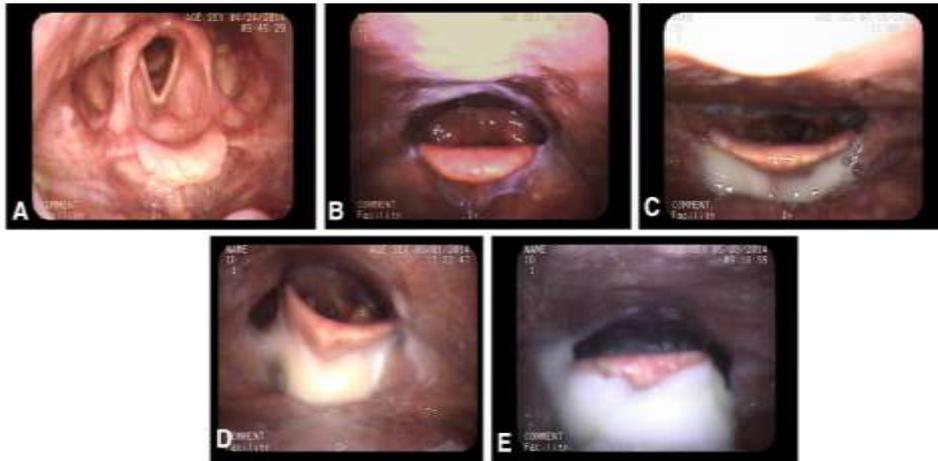
Tabel 2.5 Definisi tingkat keparahan residu sinus piriformis (Neubauer, *et al.*, 2015)

I	<i>None</i>	0%	<i>No residue</i>
II	<i>Trace</i>	1-5%	<i>Trace coating of the mucosa</i>
III	<i>Mild</i>	5-25%	<i>Up wall to quarter full</i>
IV	<i>Moderate</i>	25-50%	<i>Up wall to half full</i>
V	<i>Severe</i>	>50%	<i>Filled to aryepiglottic fold</i>

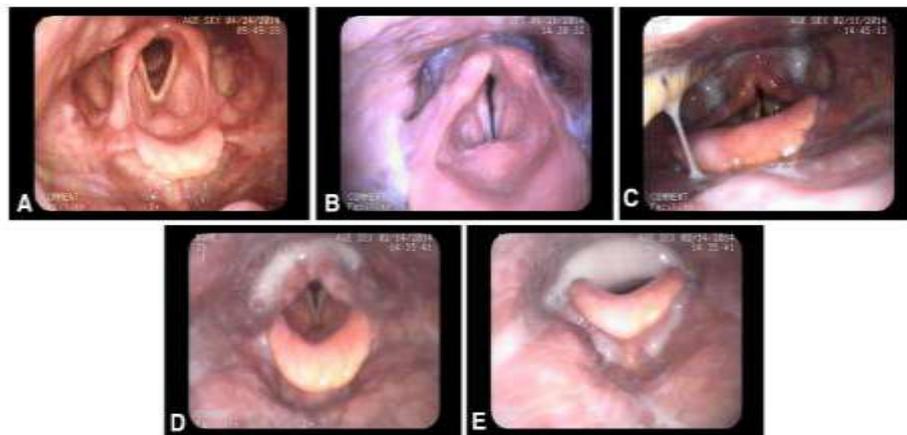
Skala penilaian residu valemula dibagi menjadi lima. Skala 1 bila tidak didapatkan adanya residu pada valemula, skala 2 jika residu hanya melapisi mukosa valemula, skala 3 residu mengisi valemula hingga seperempat penuh dengan ligamen epiglotis masih terlihat, skala 4 residu mengisi valemula hingga setengah penuh dengan ligamen epiglotis sudah tidak terlihat, dan skala 5 residu mengisi valemula lebih dari setengah hingga tepi atas epiglotis (Neubauer, *et al.*, 2015).

Penilaian untuk residu sinus piriformis juga dibagi menjadi lima. Skala 1 bila tidak didapatkan adanya residu pada sinus piriformis, skala 2 jika residu hanya melapisi mukosa sinus piriformis, skala 3 residu mengisi sinus piriformis hingga seperempat penuh, skala 4 residu mengisi sinus piriformis hingga setengah

penyakit, dan skala 5 residu mengisi sinus piriformis lebih dari setengah hingga mencapai lipatan ariepiglottis (Neubauer, *et al.*, 2015).



Gambar 2.3 Tingkat keparahan residu valekula berdasarkan *The Yale Pharyngeal Residue Severity Rating Scale* (a) none, (b) trace, (c) mild, (d) moderate, (e) severe (Neubauer, *et al.*, 2015).



Gambar 2.4 Tingkat keparahan residu sinus piriformis berdasarkan *The Yale Pharyngeal Residue Severity Rating Scale* (a) none, (b) trace, (c) mild, (d) moderate, (e) severe (Neubauer, *et al.*, 2015).

Aspirasi atau masuknya materi bolus hingga di bawah korda vokalis merupakan perhatian utama bagi pasien dengan disfagia orofaring. Aspirasi dapat terjadi sebelum, selama, dan setelah fase menelan. Faktor yang menyebabkan terjadinya aspirasi sangat penting untuk diketahui sehingga dapat dilakukan

tindakan pencegahan. Penurunan kesadaran menyebabkan kemampuan pasien dalam melindungi jalan napas berkurang akibat menurunnya refleks batuk dan muntah, gangguan fungsi sfingter esofagus bawah, serta terlambatnya pengosongan isi lambung. Gangguan fungsi sfingter esofagus bawah dan terlambatnya pengosongan isi lambung akan memicu terjadinya refluks gastroesofagus sehingga menyebabkan aspirasi. Refluks gastroesofagus akan meningkat pada pasien yang tidur dalam posisi supinasi sehingga dapat menyebabkan terjadinya aspirasi. Penggunaan tabung nasogastrik akan menyebabkan sfingter esofagus bawah tidak dapat menutup sempurna sehingga meningkatkan risiko terjadinya refluks gastroesofagus serta aspirasi. Tabung trakeotomi ataupun endotrakeal dapat memengaruhi terjadinya aspirasi akibat batuk yang tidak efektif, menurunnya sensitivitas orofaring dan atrofi otot laring yang tidak digunakan, serta adanya penekanan esofagus oleh tabung (Ng, *et al.*, 2011; Steele & Cichero, 2014; Barbon & Steele, 2015).

Usia merupakan faktor risiko lain terjadinya aspirasi. Individu yang berusia 80 tahun ke atas memiliki risiko lebih tinggi untuk terjadinya aspirasi. Konsistensi bolus memiliki pengaruh terhadap terjadinya aspirasi. Bolus lunak disebutkan dapat menurunkan kejadian aspirasi pada pasien kanker kepala leher setelah RT bila dibandingkan dengan bolus cairan encer. Hal ini mungkin disebabkan karena bolus lunak memberikan rangsangan sensoris yang lebih baik pada dinding faring jika dibandingkan bolus encer. Bolus cairan encer juga memiliki kecepatan transfer yang lebih tinggi sehingga meningkatkan terjadinya risiko penetrasi-aspirasi. Laju pernapasan saat istirahat yang lebih dari 25 kali per menit dan saturasi oksigen kurang dari 94% dikaitkan dengan peningkatan risiko

aspirasi. Nilai *isometric tongue-palate pressures* dan *swallowing tongue pressures* pada orang tua dengan aspirasi lebih rendah daripada yang tidak mengalami aspirasi (Ng, *et al.*, 2011; Steele & Cichero, 2014; Barbon & Steele, 2015).

Residu di dalam faring dapat menyebabkan terjadinya aspirasi setelah fase menelan karena bolus dapat masuk ke dalam jalan napas pada saat laring sudah mengalami relaksasi. Beberapa penelitian telah dilakukan untuk menunjukkan hubungan antara residu faring dengan terjadinya penetrasi-aspirasi. Penelitian oleh Ursino, *et al.*, (2018) dan Saphira-Galitz, *et al.*, (2018) menunjukkan adanya korelasi antara residu faring dengan penetrasi-aspirasi pada setiap bolus yang diberikan. Letak residu faring serta jenis bolus yang diberikan memberikan pengaruh pada kejadian aspirasi. Penelitian oleh Ku, *et al.*, (2009) dan Ho (2014) pada pasien KNF pasca RT menunjukkan adanya korelasi yang signifikan antara residu di sinus piriformis dengan terjadinya penetrasi-aspirasi (Ku, *et al.*, 2009; Ho, 2014; Saphira-Galitz, *et al.*, 2018; Ursino, *et al.*, 2018).

Evaluasi dari penetrasi-aspirasi dapat menggunakan *Penetration-Aspiration Scale* (PAS) yang terdiri dari delapan poin dan telah divalidasi serta digunakan secara luas (tabel 2.6). Skala ini pertama kali diperkenalkan oleh Rosenbek, *et al.*, pada tahun 1996. Skala ini menilai kedalaman invasi bolus makanan ke dalam laring serta ada tidaknya usaha untuk mengeluarkan bolus tersebut.

Skala 1 berarti tidak ada bolus yang masuk ke dalam laring. Skala 2 menunjukkan bolus sudah masuk ke dalam laring, tetap berada di atas korda vokalis, dan dapat dikeluarkan dari dalam laring. Skala 3 berarti bolus sudah masuk ke dalam laring, tetap berada di atas korda vokalis, dan tidak dapat

dikeluarkan dari dalam laring. Skala 4 adalah bolus sudah masuk ke dalam laring, menyentuh korda vokalis, dan dapat dikeluarkan dari dalam laring. Skala 5 berarti bolus sudah masuk ke dalam laring, menyentuh korda vokalis, dan tidak dapat dikeluarkan dari dalam laring. Skala 6 bolus sudah masuk ke dalam laring, melewati korda vokalis, dan dapat dikeluarkan dari dalam laring. Skala 7 bolus sudah masuk ke dalam laring, melewati korda vokalis, dan tidak dapat dikeluarkan dari dalam laring meskipun ada usaha untuk mengeluarkan. Skala 8 bolus sudah masuk ke dalam laring, melewati korda vokalis, dan tidak ada usaha untuk mengeluarkan (Rosenbek, *et al.*, 1996; Murphy & Gilbert, 2009; Barbon & Steele, 2015).

Tabel 2.6 *Penetration-Aspiration Scale* (Rosenbek, *et al.*, 1996)

<i>Description</i>	<i>Score</i>
<i>Material does not enter the airway</i>	1
<i>Material enters the airway, remains above the vocal folds, and is ejected from the airway</i>	2
<i>Material enters the airway, remains above the vocal folds, and is not ejected from the airway</i>	3
<i>Material enters the airway, contacts the vocal folds, and is ejected from the airway</i>	4
<i>Material enters the airway, contacts the vocal folds, and is not ejected from the airway</i>	5
<i>Material enters the airway, passes below the vocal folds, and is ejected into the larynx or out of the airway</i>	6
<i>Material enters the airway, passes below the vocal folds, and is not ejected from the trachea despite effort</i>	7
<i>Material enters the airway, passes below the vocal folds, and no effort is made to eject</i>	8

Skala 1 menunjukkan tidak adanya penetrasi-aspirasi. Skala 2 – 5 menggambarkan terjadinya penetrasi, sedangkan skala 6 – 8 berarti sudah terjadi aspirasi. Aspirasi dapat tidak teridentifikasi pada pasien kanker kepala leher pasca RT. Gejala aspirasi pada pasien yang telah menjalani RT sering tidak jelas serta

tidak dirasakan oleh pasien karena adanya gangguan sensoris di daerah trakea dan disebut dengan *silent aspiration* (Rosenbek, *et al.*, 1996; Murphy & Gilbert, 2009; Barbon& Steele, 2015).