

GAMBARAN KOMPLIKASI PASIEN KANKER KEPALA DAN LEHER PASCA RADIOTERAPI / KEMOTERAPI DI RSUP SANGLAH TAHUN 2016

Ni Luh Indah Suardewi¹, Arif Winata²

¹Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Universitas Udayana

²SMF Bedah Onkologi RSUP Sanglah Denpasar

ABSTRAK

Prevalensi kanker kepala dan leher (KKL) di Indonesia cukup tinggi. Kanker kepala dan leher adalah kanker ke empat yang menyebabkan kematian. Modalitas penatalaksanaan kanker kepala dan leher dengan radioterapi dan kemoterapi dapat meningkatkan *survival rate* pasien. Di sisi lain radioterapi dan kemoterapi menimbulkan efek samping. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui gambaran komplikasi pasien kanker kepala dan leher pasca radioterapi/kemoterapi. Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif yang dilakukan di RSUP Sanglah Denpasar selama bulan April 2016 – September 2016. Subyek yang diteliti adalah pasien KKL yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi sebanyak 46 subyek. Pengumpulan data dilakukan dengan kuesioner. Dari 46 subyek menunjukkan kelompok usia 12-25 tahun sebanyak 2 orang (4,3%) , kelompok usia 26-45 tahun sebanyak 17 orang (37%), kelompok usia 46-65 sebanyak 27 orang (58,7%), dan kelompok usia >65 tahun adalah (0%). Rerata usia \pm standar deviasi pasien adalah 47,61 \pm 12,089. Usia tengah adalah 51 tahun, usia termuda pasien adalah 19 tahun sedangkan usia tertua adalah 65 tahun. Jenis kelamin laki-laki yaitu 26 orang (56.5%) dan perempuan 20 orang (43,5%). Terdapat 31 orang (67.4%) dengan stadium IV, 8 orang (17,4%) dengan stadium III, 4 orang (8,7%) dengan stadium II, dan 3 orang pasien (6,5%) dengan stadium I. Dari 46 subyek terdapat 27 orang (58,7%) radioterapi dan 19 orang (41,3%) kemoterapi. Komplikasi xerostomia 40 orang (87%), mukositis oral 25 orang (54,3%), trismus 19 orang (41,3%), alopesia 18 orang (39,1%), infeksi kandidiasis oral 8 orang (17,4%), karies gigi 4 orang (8,7%) dan osteoradionekrosis sebanyak 0%. Dapat disimpulkan bahwa komplikasi yang paling banyak adalah xerostomia 40 orang (87%). Diharapkan penelitian ini terus dilanjutkan secara berkesinambungan dan lebih disempurnakan.

Kata kunci: Kanker kepala dan leher, komplikasi radioterapi, komplikasi kemoterapi

ABSTRACT

The prevalence of the Head and Neck Cancer (HNC) in Indonesia is high. Head and neck cancer is the fourth cause of mortality. Modality of treatment head and neck cancer with radiotherapy and chemotherapy can increase patient survival rate. In other hand radiotherapy and chemotherapy cause side effects. This research aims to determine overview of the complications head and neck patients pasca radiotherapy / chemotherapy. This research is descriptive study in RSUP Sanglah Denpasar in April 2016 – September 2016. Subjects were HNC patients that met inclusion and exclusion criteria (n=46). Collect data were held with questionnaire. From the 46 subjects showed age group 12-25 years old as much as 2 people (4.3%), age group 26-45 years old as much as 17 people (37%), age group 46-65 years old as much as 27 people (58.7%), and age group >65 years old was 0%. The mean age of patients \pm standard deviation is 47.61 \pm 12.02 years. Median age is 51 years, the younger age is 19 years and the older age is 65 years. Males as much as 26 people (56.5%) and female 20 people (43.5%). There were 31 people (67.4%) with stage IV, 8 people (17.4%) with stage III, 4 people (8.7%) with stage II, and 3 people (6.5%) with stadium I. From the 46 subjects there were 27 people (58.7%) radiotherapy and 19 people (41.3%) chemotherapy. Complications of xerostomia 40 people (87%), oral mucositis 25 people (54.3%), trismus 19 people (41.3%), alopecia 18 people (39.1%), oral candidiasis infection 8 people (17.4%), dental caries 4 people (8.7%) and osteoradionecrosis as much as 0%. It can be concluded that the most complications is xerostomia as much as 40 people (87%). The results of this research could be continued and refined.

Keywords: head and neck cancer, complications of radiotherapy, complications of chemotherapy

PENDAHULUAN

Kanker kepala dan leher merupakan tumor ganas yang pertumbuhannya berada di organ sekitar kepala dan leher. Seperti pada mulut, tenggorokan, sinus, jalur pernapasan, tenggorokan dan kelenjar ludah. Tumor ganas ini adalah tipe kanker yang tersering ke-enam.¹

Pada tahun 2002 ditemukan 420.000 kasus baru kanker kepala dan leher pada pria dan 142.000 pada wanita di dunia. Di negara berkembang, insiden kanker tersebut lebih banyak pada laki-laki dibandingkan dengan perempuan yaitu 2 berbanding 1, sementara di negara maju rasionya mencapai 3 dibanding 1.² Di Amerika Serikat merupakan kanker kedelapan tersering pada pria, sekitar 53,600 pasien pertahunnya dan menunjukkan kematian 11,500 pasien. Prevalensi kanker kepala leher di Indonesia cukup tinggi, yaitu pada laki-laki dan perempuan kanker ini urutan ke empat dari seluruh keganasan sedangkan pada laki-laki, keganasan ini menduduki urutan kedua. Selama 5 tahun (2001-2005) terdapat 448 kasus kanker kepala dan leher di RS Dr. Kariadi Semarang, dengan insiden tertinggi adalah kanker nasofaring (112 kasus atau 25%) dan kanker kejang getah bening leher (111 kasus atau 25%) kemudian kanker tiroid 18%, kanker rongga mulut 13%, kanker cavum nasi dan sinus paranasalis 6%, kanker maxilla dan mandibula 5%, kanker laring 4%, kanker parotis 2%, dan kanker telinga 2%.⁴

Penyebab kanker kepala dan leher adalah multifaktorial dan kompleks yaitu faktor lokal meliputi kebersihan rongga mulut yang buruk, iritasi kronis dari restorasi, karies gigi, faktor luar antara lain merokok, alkohol, menyirih, infeksi virus seperti *human papillomavirus* (HPV), *Epstein-Barr Virus* (EBV), faktor host meliputi usia, jenis kelamin, sosial ekonomi, nutrisi imunologik dan genetik.

Risiko terjadinya kanker ini akan lebih meningkat apabila digabung antara faktor-faktor predisposisi tersebut, misalnya merokok dengan minum alkohol menyirih dengan tembakau.^{1,5,6}

Penatalaksanaan kanker kepala dan leher dengan modalitas radioterapi dan kemoterapi dapat meningkatkan 5 tahun *survival rate* pada kanker kepala dan leher. Modalitas radioterapi bekerja dengan memancarkan radiasi ke sel-sel kanker sehingga sel kanker akan rusak dan mati. Namun sel-sel normal juga akan rusak jika terkena radiasi tersebut.⁷ Sama halnya dengan radioterapi, kemoterapi juga merupakan terapi kanker menggunakan obat-obatan dengan tujuan menghentikan pertumbuhan sel-sel kanker namun juga membunuh sel normal.⁸ Permasalahan yang timbul adalah bagaimana gambaran komplikasi yang ditimbulkan dengan radioterapi/ kemoterapi area kepala dan leher. Penelitian ini diharapkan dapat menjawab permasalahan tersebut. Pada kenyataan di atas penulis tertarik untuk memaparkan gambaran komplikasi pasien kanker kepala dan leher pasca radioterapi/kemoterapi di RSUP Sanglah tahun 2016.

BAHAN DAN METODE

Penelitian ini dilakukan di bagian radioterapi dan kemoterapi RSUP Sanglah selama enam bulan dari April 2016 sampai Desember 2016. Penelitian ini menggunakan desain deskriptif untuk memperoleh gambaran komplikasi pasien kanker kepala dan leher pasca radioterapi/kemoterapi yang didapatkan melalui wawancara dengan kuesioner. Populasi terjangkau dari penelitian ini adalah pasien kanker kepala dan leher yang datang ke bagian radioterapi atau kemoterapi di RSUP Sanglah yang telah memenuhi kriteria inklusi yaitu pasien kanker kepala dan leher pasca radioterapi/

kemoterapi yang bersedia menjadi sampel dalam penelitian dan menandatangani *inform consent* dan tidak memenuhi kriteria eksklusi yaitu pasien dengan riwayat trauma pada daerah kepala dan leher yang menyebabkan defek fisik. Sampel penelitian diambil menggunakan teknik sampling *non probability* dengan menggunakan total sampling yaitu mengambil seluruh sampel. Dalam penelitian ini sampel diambil dari seluruh pasien kanker kepala dan leher pasca radioterapi/kemoterapi di RSUP Sanglah serta memenuhi kriteria untuk dijadikan sampel penelitian mulai dari bulan April sampai September 2016. Variabel pada penelitian ini adalah usia, jenis kelamin, stadium, jenis terapi, mukositis oral, karies gigi, xerostomia, trismus, infeksi kandidiasi oral, alopesia, osteoradionekrosis. Data yang telah diperoleh selanjutnya dianalisis.

Tabel di bawah ini menggambarkan karakteristik subyek penelitian berdasarkan usia, jenis kelamin, stadium, jenis terapi.

Table 1 Karakteristik Subyek Penelitian di RSUP Sanglah

	Tahun	n (%)
Usia		
Rerata ±	47.61±	
standar deviasi	12.089	
Usia tengah		
Termuda	51	
Tertua	19	
Kelompok Usia		
12-25		2 (4.3)
26-45		17 (37.0)
45-65		27 (58.7)
> 65		0 (0)
Jenis Kelamin		
Laki-laki		26(56.5)
Perempuan		20 (43.5)
Stadium		
Stadium I		3 (6.5)
Stadium II		4 (8.7)
Stadium III		8 (17.4)
Stadium IV		31 (67.4)
Jenis Terapi		
Radioterapi		27 (58.7)
Kemoterapi		19 (41.3)

HASIL

Tabel di bawah ini menggambarkan komplikasi pasien kanker kepala dan leher pasca radioterapi/kemoterapi.

Table 2 Komplikasi Pasca Radioterapi/Kemoterapi

Komplikasi	Ya n (%)	Tidak n (%)
Mukositis Oral		
1. Apakah ada bercak luka yang ditutupi oleh lapisan putih kekuning-kuningan di sekitar rongga mulut?	25(54.3)	21 (45.7)
2. Apakah ada rasa nyeri di luka tersebut?	25 (100)	0 (0)
Karies Gigi		
1. Apakah gigi menjadi menghitam?	4 (8.7)	42 (91.3)
2. Apakah gigi yang menghitam terlihat rusak ?	4 (100)	0 (0)
Xerostomia		
1. Apakah rongga mulut terlihat kering dan lengket?	40 (87)	6 (13)
2. Apakah air liur berubah menjadi kental dan warnanya berubah menjadi kuning, abu-abu/ putih?	40 (100)	0 (0)
Trismus		
1. Apakah merasa kaku saat membuka mulut secara lebar ?	19(41.3)	27 (58.7)
2. Bisakah membuka mulut lebar dengan jarak 40-45 mm atau setara 3 jari ?	19 (100)	0 (0)
Infeksi Kandidiasis Oral	8 (17.4)	38 (82.6)

1. Apakah ada bercak putih di sekitar rongga mulut ?	8 (100)	0 (0)
2. Apakah bercak putih tersebut bisa terlepas saat diusap ?		
Alopesia		
1. Apakah rambut mudah terlepas atau rontok ?	18 (39.1)	60.9 (28)
2. Apakah rambut lebih tipis dibandingkan sebelum terapi?	18 (100)	0 (0)
Osteoradionekrosis		
1. Apakah tulang rahang terlihat atau timbul keluar dari gusi?	0 (0)	100 (46)
2. Apakah struktur rahang dan gigi menjadi tidak beraturan?	0 (0)	100 (46)

DISKUSI

Berdasarkan dari hasil penelitian diperoleh kelompok usia yang paling banyak jumlahnya adalah kelompok usia 45-65 tahun yaitu 27 orang (58.7%) dengan Rerata usia subyek penelitian adalah 47 tahun. Hasil penelitian lain menunjukkan kebanyakan berada pada kelompok usia 41-50 tahun. Insiden kanker kepala dan leher meningkat seiring dengan bertambahnya usia, dimana terutama di atas 50 tahun meski sebagian besar pasien berusia antara 50-70 tahun, tetapi kanker kepala dan leher dapat diderita oleh pasien pada kelompok yang lebih muda.⁴ Hasil penelitian berdasarkan jenis kelamin sebagian besar yaitu berjenis kelamin laki-laki dibandingkan dengan perempuan yaitu laki laki sejumlah 26 orang (56.5%) dan perempuan sejumlah 20 orang (43.5%) meskipun jumlahnya tidak terpaut jauh. Dinyatakan juga bahwa pasien kanker kepala dan leher laki-laki lebih banyak daripada perempuan. Data lain juga menyebutkan bahwa jumlah penderita kanker kepala dan leher sejak tahun 1994-2009 lebih besar ditemukan pada laki-laki dibanding pada perempuan.⁹ Beberapa faktor yang mempengaruhi seperti kebiasaan merokok dan konsumsi alkohol yang frekuensinya lebih sering dijumpai pada pria. Meskipun dalam penelitian ini perbandingan pasien laki-laki dan perempuan

tidak terpaut jauh jumlahnya. Hal ini sejalan dengan penelitian lain bahwa jumlah yang tidak terpaut jauh tersebut juga dipengaruhi tingginya jumlah perokok pasif di Indonesia yang tentunya didominasi perempuan.¹⁰ Meskipun tidak mempunyai riwayat merokok dan tidak terpapar asap rokok, faktor lain yang berpengaruh adalah infeksi HPV.¹¹

Hasil analisis data klinis distribusi stadium menerangkan, bahwa kasus kanker kepala dan leher stadium IV merupakan kasus yang paling banyak dijumpai dengan persentase 67.4% (31 orang) , kemudian disusul dengan stadium III dengan persentase 17.4% (8 orang), stadium II dengan persentase 8.7% (4 orang), dan stadium I dengan persentase 6.5% (3 orang). Penelitian lain menunjukkan persentase stadium IV yaitu 44,44%. Dimana pada penelitian ini lebih besar persentase pasien dengan stadium IV, ini mungkin dipengaruhi oleh faktor pasien yang pengetahuannya kurang tentang kanker.¹⁰ Penelitian lain juga menyatakan bahwa tingginya kasus pada stadium IV dipengaruhi oleh tingkat pendidikan pasien yang rendah mengenai isu kanker sehingga umumnya kasus kanker terdeteksi setelah memasuki stadium lanjut. Hal inilah yang mempengaruhi keterlambatan pemeriksaan yang dilakukan oleh pasien. Selain itu, faktor keterlambatan lain adalah status

ekonomi dimana dalam bentuk akses kesehatan yang kurang.¹² Dan faktor pasien merasa pengobatan alternatif lebih baik daripada konvensional.¹³

Komplikasi yang jumlahnya paling banyak adalah xerostomia yaitu sebesar 87% (40 orang). Penelitian lain menunjukkan persentase yang sedikit lebih rendah sebanyak 80%.¹⁴ Efek dari radioterapi yang menyebabkan penyempitan pada sel asinar sehingga mempengaruhi jumlah saliva yang disekresikan (hiposaliva). Terapi radiasi pada kanker kepala dan leher, sangat sulit untuk menghindari kelenjar liur mayor (parotis dan kelenjar submandibular) dalam lapangan penyinaran.¹⁵ Pada penelitian lain pasien yang mendapatkan kemoterapi, persentase kejadian xerostomia lebih tinggi yaitu 93% pada kemoterapi, ini disebabkan karena kombinasi obat kemoterapi dan obat lain yang mempengaruhi laju aliran saliva. Hal ini menunjukkan bahwa xerostomia merupakan komplikasi yang paling sering terjadi pada pengobatan radioterapi/ kemoterapi.¹⁶

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pasien mengalami mukositis oral sebesar 54.3% (25 orang) Penelitian lain menunjukkan hasil yang lebih tinggi daripada penelitian ini terdapat 63%.¹⁶ Pada penelitian ini persentase yang mengalami mukositis oral lebih sedikit. Faktor yang dapat mempengaruhi perbedaan jumlah ini adalah faktor kebersihan daripada pasien pada penelitian ini lebih baik. Dimana disebutkan bahwa mukositis oral bisa terjadi akibat faktor host dengan higienitas yang buruk. Kerusakan jaringan lokal juga dipengaruhi radiasi yang mengakibatkan peradangan pada membran mukosa orofaring dan terjadi sesudah terapi radiasi pada penderita kanker kepala dan leher.¹⁴ Komplikasi yang tersering ketiga dari penelitian ini adalah trismus yaitu sebesar 41.3% (19 orang)

. Trismus membutuhkan waktu untuk terjadinya fibrosis pada jaringan otot dan prevalensi bisa meningkat jika dosis radiasi melebihi 55 Gy.¹⁸

Hasil analisa data ini dijumpai alopecia sebesar 39.1% (18 orang) pada pasien kemoterapi. Hasil penelitian ini berbeda dengan penelitian lain dimana insiden kerontokan rambut akibat kemoterapi diperkirakan 65% Perbedaan yang ditemukan ini disebabkan karena pada penelitian ini pasien yang menjalani kemoterapi hanya sebanyak 19 orang (41.3%) sehingga terlihat persentase komplikasi alopecia hanya 39.1%. Faktor lain yang mempengaruhi prevalensi dan tipe keparahan berhubungan dengan pemilihan agen obat dan protokol pengobatan.¹⁹ Pada penelitian ini, infeksi kandidiasis oral dijumpai sebesar 17,4% (8 orang). Penelitian lain, prevalensi kandidiasis oral adalah 37,4%. Perbedaan persentase ini diduga akibat kebersihan pasien dalam penelitian ini lebih baik. Kandidiasis oral akibat radiasi terjadi karena saliva menurun yang menyebabkan kolonisasi jamur yang berlebih ditambah faktor host yang buruk juga mempengaruhi, serta kolonisasi memerlukan waktu untuk menyebabkan terjadinya kandidiasis.²⁰ Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pasien yang mengalami karies gigi hanya sebanyak 8.7% (4 orang). Hasil penelitian ini berbeda dengan penelitian lain menemukan karies gigi sebanyak 11% dari seluruh sampel yaitu 207 orang. Perbedaan hasil dipengaruhi berbagai faktor diantaranya jumlah sampel yang terpaut jauh dimana pada penelitian ini hanya 46 orang sedangkan penelitian pembandingan berjumlah 207 orang, serta pada penelitian dengan 207 orang juga mengukur karies gigi pasien yang belum di radioterapi.²¹ Paparan radiasi akan menyebabkan penurunan saliva dan meningkatkan pertumbuhan mikroba asidogenik akibatnya pH menurun dan

permukaan enamel lebih rentan untuk demineralisasi. Enamel gigi yang kuat memerlukan waktu untuk terjadinya kerusakan.²² Hasil penelitian dari 46 pasien tidak ditemukan terjadinya osteoradionekrosis. Hal ini mungkin dipengaruhi faktor waktu penelitian pendek hanya 6 bulan, tidak mengikuti perkembangan pasien secara berkelanjutan setelah pasien selesai radioterapi, faktor gigi host yang baik serta dosis radiasi yang tidak sampai menyebabkan nekrosis. Komplikasi ini jarang terjadi, karena biasanya akan terjadi berbulan-bulan sampai bertahun-tahun pasca pasien radioterapi.²³

SIMPULAN

Berdasarkan penelitian yang telah dilaksanakan dapat disimpulkan bahwa Rerata usia yang mengalami komplikasi pada pasien kanker kepala dan leher pasca radioterapi/kemoterapi di RSUP Sanglah Tahun 2016 adalah 47 tahun dengan kelompok usia diantara 45-65 tahun sebesar 58.7% (27 orang). Jenis kelamin terbanyak adalah laki-laki sebesar 56.5% (26 orang). Stadium terbanyak adalah stadium IV sebesar 67.4% (31 orang). Jenis terapi yang paling banyak adalah radioterapi sebesar 58.7% (27 orang). Komplikasi yang paling sering menyebabkan komplikasi pasien kanker kepala dan leher pasca radioterapi/kemoterapi di RSUP Sanglah Tahun 2016 adalah xerostomia sebesar 87% (40 orang).

DAFTAR PUSTAKA

1. Argiris, A., Karamouzis, M.V., Raben, D., dan Ferris, R. L.. Head and Neck Cancer. *Lancet*. 2008; 371 (9625): 1695-1709.
2. Sirait, A.M.. Faktor Risiko Tumor/ Kanker Rongga Mulut dan Rongga Mulut dan Tenggorokan di Indonesia. (Analisis Riskesdas 2007). *Media Litbangkes*. 2013; 23(3): 122-123.
3. Vigneswaran, N., dan Williams, M.D. Epidemiological Trends in Head and Neck Cancer and Aids in Diagnosis. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2014; 26(2): 123–141.
4. Kurniasari, F.N., Surono, A., dan Pangastuti R. Nutritional Status as Predictor of Life Quality in Patient with Neck and Head Cancer. *Indonesian Journal of Human Nutrition*. 2015; 2 (1): 61 – 68.
5. D’Souza G., Gross,N.D., Pai.S.I., Haddad,R., Anderson, K.S, Rajan,S., Gerber.J., Gillison,M.L., Posner.M.R.. Oral Human Papillomavirus (HPV) Infection in HPV-Positive Patients With Oropharyngeal Cancer and Their Partners. *Journal of Clinical*. 2014.
6. Sirait, A.M.. Faktor Risiko Tumor/ Kanker Rongga Mulut dan Rongga Mulut dan Tenggorokan di Indonesia. (Analisis Riskesdas 2007). *Media Litbangkes*. 2013; 23(3): 122-123.
7. Fithrony, M.T. Pengaruh Radioterapi Area Kepala dan Leher terhadap Curah Saliva. Semarang: Universitas Diponegoro. 2012.
8. Sutandyo, N. Nutrisi pada Pasien Kanker Yang Mendapatkan Kemoterapi. *Indonesian Journal of Cancer*. 2007; 4: 144-148.
9. National Cancer Registry Ireland. Cancer of the Head and neck. Cancer Trends. Ireland: National Cancer Registry. 2011; h. 1
10. To’Bungan, N. , A’liyah S.H., Wijayanti, N., Fachiroh J. Epidemiologi, Stadium, dan Derajat Diferensiasi Kanker Kepala dan Leher. *Biogenesis*. 2015; 3 (1): 47.
11. Wady, A., dkk..Impact of delay in the diagnosis and treatment of head and neck cancer. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*. 2015; 225:1-4.

12. David, G.E., dkk. Treatment delay associated with alternative medicine use among veterans with head and neck cancer. *Head & neck*. 2015; 55 (7): 691-696.
13. Tricia, F., Rahaju, P., Suheryanto, R. Hubungan status nutrisi penderita karsinoma nasofaring stadium lanjut dengan kejadian mukositis sesudah radioterapi. *ORLI*. 2012; 42 (1).
14. Susworo, R.. Radioterapi. Jakarta: UI press. 2007; h. 40-51.
15. Kamarudin, N.A.A.B. “ Prevalensi Komplikasi Oral Akibat Kemoterapi Pada Pasien Kanker di RSUP H. Adam Malik Medan” . Medan: Universitas Sumatera Utara; 2009.
16. Sook B. W. Chemotherapy-induced oral mucositis. 2008. [diakses 21 Oktober 2016]. Diunduh dari: URL: <http://Emedicine.medscape>.
17. Felice, F.D., Musio,D., Terenzi, V., Valentini,V., Cassoni, A., Tombolini, M., dkk. Treatment Improvement and Better Patient Care:Which is the Most Important One in Oral Cavity Cancer?. *Radiation Oncology*. 2014; 9: 1-7.
18. Trueb, R.M. Chemotherapy-induced Hair Loss. *Skin Therapy Letter*. 2010; 15(7):5-7.
19. Devi,S dan Singh N. Dental care during and after radiotherapy in head and neck cancer. *Natl J Maxillofac Surg*. 2014; 1-48.
20. Devi,S dan Singh N. Dental care during and after radiotherapy in head and neck cancer. *Natl J Maxillofc Surg*. 2014; 1-48.
21. Jham, B. C., Reis, P. M., Miranda E L, dkk. Oral health staus of 207 head and neck cancer patients before, during, and after radiotherapy. *Clin Oral Invest*, 2008; 12:19-24.
22. Turner, L.,Mupparapu M., dan Akintoye S.O. Review of the Complications Assosiated with Practioner. *Quintessence Int*. 2013; 44(3): 267-279
23. Karagozoglu, K.H., Dekker, H.A., Rietvel, D., Bree,R.D., Schulten, E. A.J.M., Kantola, S., dkk. Proposal for a new staging system for osteoradionecrosis of the mandible. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2014; 19 (5): 433-437.

