



## Pengaruh Pemberian Probiotik terhadap Penurunan Gejala Enteritis pada Pasien Karsinoma Sel Skuamosa Serviks dalam Terapi Radiasi: studi kasus dengan pendekatan berbasis Bukti

Firisha Virgidewi Witjaksono<sup>1</sup>, Diana Sunardi<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Departemen Ilmu Gizi, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia/ Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

### ABSTRACT

#### Abstrak

**Latar Belakang:** Kanker serviks adalah salah satu jenis kanker yang paling umum pada wanita. Radioterapi merupakan salah satu terapi utama, namun dapat menyebabkan efek samping, salah satunya adalah enteritis terkait radiasi. Probiotik diketahui dapat membantu mengurangi gejala enteritis terkait radiasi dengan memperbaiki keseimbangan mikrobiota usus dan mengurangi peradangan. Hasil penelitian yang beragam dan belum konklusif mendorong perlunya penelitian lebih lanjut untuk mengevaluasi efektivitas probiotik dalam mengurangi gejala enteritis pada pasien karsinoma sel skuamosa serviks.

**Objektif:** Mengetahui efek pemberian probiotik terhadap penurunan gejala enteritis terkait radiasi pada pasien karsinoma sel skuamosa serviks.

**Metode:** Penelusuran literatur dilakukan pada empat pangkalan data, yaitu PubMed, Cochrane, dan Scopus, menggunakan kata kunci MeSH terms. Penyeleksian artikel dilakukan dengan penapisan judul atau abstrak, telaah teks lengkap, dan menentukan terpenuhinya kriteria inklusi dan eksklusi. Dilakukan telaah kritis pada dua studi kajian literatur sistemik/meta-analisis dari uji acak terkontrol berdasarkan telaah *validity*, *importance*, dan *applicability*.

**Hasil:** Tiga literatur dipilih secara kritis. Artikel pertama menunjukkan pengurangan RID signifikan pada penerima terapi radiasi (RR = 0,61; 95% CI = 0,48–0,78). Artikel kedua menemukan bahwa rata-rata tinja cair Bristol tipe 6 dan 7 tidak berkurang signifikan, kecuali pada kelompok dengan buang air besar lebih dari sekali sehari (plasebo: 15,04 ± 8,92 hari; probiotik dosis tinggi: 8,65 ± 5,93 hari; P = 0,014). Artikel ketiga melaporkan insiden diare lebih rendah pada kelompok probiotik dibandingkan plasebo (53,8% vs. 82,1%; p < 0,05).

**Kesimpulan:** Pemberian probiotik dapat menurunkan gejala RID pada pasien kanker serviks.

**Kata kunci:** Probiotik, Kanker Serviks, Diare terkait radiasi.

#### Abstract

**Background:** Cervical cancer is one of the most common types of cancer in women. Radiotherapy is one of the main therapies, but it can cause side effects, such as radiation-related enteritis. Probiotics are known to help reduce enteritis symptoms by improving the balance of gut microbiota and reducing inflammation. The mixed and inconclusive results of studies encourage the need for further research to evaluate the effectiveness of probiotics in reducing enteritis symptoms in pelvic radiation patients.

**Objective:** To determine the effect of probiotic administration on reducing symptoms of radiation induced diarrhea (RID) in patients with cervical squamous cell carcinoma.

**Methods:** Literature searches were conducted in four databases, namely PubMed, Cochrane, and Scopus, using MeSH terms keywords. Article selection was carried out by screening titles or abstracts, reviewing full texts, and determining whether inclusion and exclusion criteria were met. A critical review was conducted on one study of systemic literature review/meta-analysis of randomized controlled trials based on validity, importance, and applicability and two studies of randomized, double-blind, and placebo-controlled.

**Results:** Three studies were critically selected. The first showed a significant RID reduction in radiation therapy recipients (RR = 0.61; 95% CI = 0.48–0.78). The second found no significant reduction in mean Bristol stool types 6 and 7, except in those with frequent bowel movements (placebo: 15.04 ± 8.92 days; probiotics: 8.65 ± 5.93 days; P = 0.014). The third reported lower diarrhea incidence in the probiotic group than placebo (53.8% vs. 82.1%; P < 0.05).

**Conclusion:** Administration of probiotics can reduce RID symptoms in cervical cancer patients.

**Keywords:** Probiotic, Cervical Cancer, Radiation induced diarrhea

**Apa yang sudah diketahui tentang topik ini?**

Efek samping terapi radiasi pada pasien kanker salah satunya adalah diare. Probiotik berperan dalam disbiosis.

**Apa yang ditambahkan pada studi ini?**

Pemberian probiotik dapat menurunkan gejala enteritis radiasi .

**CORRESPONDING AUTHOR**

Phone: +6281283113343

E-mail: sashafirishaww@gmail.com

**ARTICLE INFORMATION**

Received: February 15<sup>th</sup>, 2025

Revised: March 16<sup>th</sup>, 2025

Available online: March 29<sup>th</sup>, 2025

**Pendahuluan**

Kanker serviks adalah suatu bentuk keganasan yang dimulai dari sel-sel leher rahim. Pada negara berkembang, kanker serviks merupakan kanker terbanyak kedua pada wanita.<sup>1</sup> Salah satu terapi kanker adalah radioterapi dan efek samping yang kerap terjadi pada radioterapi pelvis adalah enteritis. Enteritis terkait radiasi adalah kerusakan pada usus halus dan/atau besar akibat radiasi. Enteritis terkait radiasi sangat umum terjadi. Secara global, sebanyak 10–20% pasien yang menjalani terapi radiasi di daerah pelvis mengalami gangguan pada saluran cerna. Sebanyak 90% pasien yang menjalani radioterapi pelvis termasuk pada kanker serviks mengalami perubahan defekasi secara permanen.<sup>2</sup> Selain itu, pasien kanker kerap dikaitkan dengan kondisi malnutrisi. Diperkirakan sebanyak 13% populasi dengan kanker serviks di Indonesia mengalami malnutrisi.<sup>3</sup>

Malnutrisi merupakan salah satu manifestasi klinis yang sering terjadi pada pasien kanker. Peningkatan inflamasi serta kebutuhan energi yang lebih tinggi menjadi salah satu penyebab malnutrisi pada pasien kanker.<sup>4</sup> Di samping itu, salah satu tatalaksana kanker yaitu radioterapi dapat memperlambat pertumbuhan sel kanker, namun juga mempengaruhi sel-sel sehat di sekitarnya sehingga dapat menimbulkan efek samping termasuk saluran cerna. Enteritis terkait radiasi merupakan efek samping yang sering terjadi pasien yang menjalani radioterapi. Terdapat berbagai manifestasi klinis seperti kembung, nyeri perut, sampai diare yang dapat memengaruhi asupan makan dan memperberat kondisi malnutrisi.<sup>5,6</sup>

Beberapa penelitian mengatakan bahwa pemberian probiotik dapat menurunkan risiko maupun gejala enteritis terkait radiasi terutama pada pasien yang menjalani radioterapi pelvis. Probiotik memiliki peran dalam menjaga keseimbangan mikrobiota usus, meningkatkan sistem imunitas, menurunkan inflamasi, dan

mempertahankan barrier mukosa usus.<sup>7</sup> Menurut studi Ahren dkk.,<sup>8</sup> pemberian probiotik bermanfaat dan mengurangi gejala toksitas saluran cerna akibat radiasi pada pasien kanker ginekologi dibandingkan plasebo. Sejalan dengan hasil studi Devaraj dkk.,<sup>9</sup> pemberian probiotik pada pasien yang mengalami enteritis terkait radiasi dapat menurunkan gejala diare pada pasien dengan terapi radiasi namun tidak menunjukkan perbedaan signifikan pada pasien yang menerima terapi radiasi dan kemoterapi. Menurut studi Linn dkk.,<sup>10</sup> insiden diare menurun pada pasien yang menerima probiotik dibandingkan plasebo namun kedua kelompok masih diberikan obat anti diare yaitu loperamide sehingga memengaruhi hasil tersebut.

Efek pemberian probiotik pada pasien yang menjalani radioterapi pelvis masih menjadi perdebatan karena terdapat hasil studi yang berbeda dan belum konklusif. Hasil studi-studi tersebut mengatakan bahwa masih diperlukannya penelitian lebih lanjut terutama terkait jenis dan dosis probiotik yang dapat diberikan. Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh pemberian probiotik terhadap penurunan gejala enteritis terkait radiasi pada pasien karsinoma sel skuamosa serviks.

**Kasus**

Perempuan usia 69 tahun datang ke Rumah Sakit dr. Cipto Mangunkusumo (RSCM) dengan keluhan mual, perut kembung, dan buang air besar (BAB) cair sejak menjalani sinar luar fraksi ke-7. Awalnya keluhan mual mulai dirasakan pada sinar luar fraksi ke-5 namun kemudian memberat saat fraksi ke-7 dan setelah menjalani kemoterapi yang pertama. Keluhan mual semakin dirasakan disertai muntah berisi makanan serta BAB cair 5–6 kali per hari. Keluhan pada saluran cerna seperti BAB cair, mual atau muntah, perut kembung, dan nyeri perut pada pasien yang menerima terapi radiasi termasuk dalam kriteria enteritis terkait radiasi atau *radiation induced diarrhea* (RID). Pasien

mengalami penurunan nafsu makan karena keluhan tersebut dan merasa tubuh menjadi semakin lemas. Pasien direncanakan untuk menjalani sinar luar sebanyak 28 fraksi dan kemoterapi sebanyak 4 kali. Pada pemeriksaan fisik area abdomen didapatkan peningkatan bising usus dan nyeri tekan di area umbilikus dan abdomen bawah. Pada pemeriksaan laboratorium didapatkan hasil Hb 10,1 mg/dL, leukosit 7.340, trombosit 194.000, natrium 128, kalium 4,2, dan albumin 3,50. Pasien diberikan penambahan bahan makanan sumber seperti yogurt dan minuman probiotik berupa *Lactobacillus casei* dengan dosis  $6,5 \times 10^9$  strain yang dinilai dapat menurunkan gejala enteritis terkait radiasi. Pada kunjungan kedua dengan jarak 1 minggu setelah pemberian tersebut, keluhan BAB cair berkurang.

**Metode**

Pertanyaan klinis pada penelitian ini ditentukan berdasarkan populasi, intervensi, perbandingan, dan hasil (PICO). Pertanyaan klinis untuk penelitian ini adalah apakah pemberian probiotik dapat menurunkan gejala enteritis terkait radiasi pada pasien karsinoma sel skuamosa serviks?

P: Pasien karsinoma sel skuamosa serviks dengan enteritis terkait radiasi

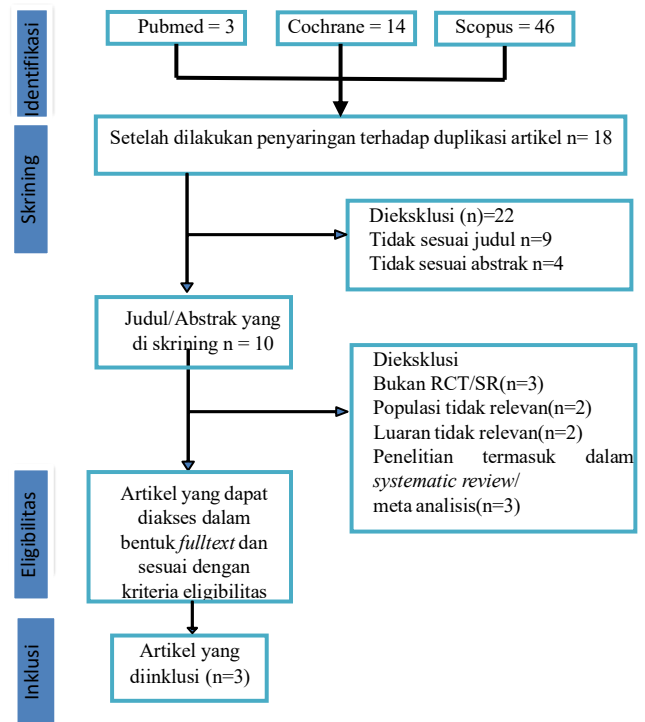
I: Pemberian probiotik

C: Plasebo

O: Penurunan gejala enteritis terkait radiasi

Artikel yang dipilih memenuhi kriteria kelayakan menggunakan tinjauan sistematis, meta-analisis, dan studi uji coba terkontrol secara acak. Adapun kriteria inklusi yaitu: 1) pasien KSS serviks dengan enteritis terkait radiasi usia > 18 tahun, 2) mengonsumsi probiotik, 3) hasil penelitian berupa penurunan atau perubahan gejala enteritis terkait radiasi, 4) artikel menggunakan desain penelitian *systematic review*-meta analisis atau *randomized controlled trials* (RCT), 5) publikasi dalam 5 tahun terakhir, dan 6) penelitian pada subjek manusia. Sedangkan, kriteria eksklusi yaitu artikel yang tidak tersedia *full text* dan artikel tidak ditulis dalam bahasa Inggris. Namun dalam strategi pencarian literatur, terdapat satu literatur yang dipublikasi melewati batas 5 tahun. Dasar pemilihan literatur ini karena hasil penelitian tersebut masih dapat digunakan untuk mendasari Keputusan klinis. Risiko bias dinilai berdasarkan *Cochrane Collaboration's* untuk penelitian RCT dan

skala Newcastle- Ottawa untuk penelitian case control.<sup>8</sup>



Gambar 1. Alur pencarian literatur

Pencarian literatur dilakukan secara independen pada tiga database Pubmed, Cochrane Library, dan Scopus. Alur pencarian literatur dapat dilihat pada Gambar 1. Kata kunci yang digunakan “cervical cancer”, “radiation enteritis”, “radiation-induced diarrhea”, “probiotic”, “probiotics”. Sementara itu, penulis juga melakukan pemeriksaan dengan Mendeley untuk mengeksklusi duplikasi artikel. Penulis akan melakukan tinjauan secara kritis menggunakan *Oxford Centre of Evidence-based Medicine* (CEBM) yang akan dilakukan oleh dua penulis. Tinjauan tersebut menilai aspek validitas, kepentingan, dan penerapan penelitian. Alur pencarian literatur dapat dilihat pada Gambar 1. Penelitian yang termasuk dalam *systematic review*-meta analisis yang ditelaah pada laporan kasus ini akan dieksklusi.

**Hasil**

Studi ini mendapatkan literatur dari Pubmed sebanyak 3 literatur, dari Cochrane Library 14 literatur, dan dari Scopus 46 literatur (dapat dilihat pada Tabel 1). Penyaringan duplikasi dilakukan dengan Mendeley. Selanjutnya dilakukan penyaringan berdasarkan metode, judul-abstrak, kriteria PICO, dan ketersediaan fulltext.

Berdasarkan strategi pencarian literatur, ditemukan tiga artikel yang memenuhi kriteria kelayakan berdasarkan pertanyaan klinis. Ketiga artikel terdiri dari satu tinjauan sistematis/meta-analisis RCT dengan tingkat bukti 1a dan dua studi acak tersamar ganda, (Tabel 2-4).

## Pembahasan

Hasil pencarian literatur memperoleh 3 studi yang memenuhi kriteria. Devaraj dkk. melakukan penelitian dengan desain systematic review dan meta analisis terhadap 8 penelitian randomized controlled trial (RCT). Penelitian bertujuan untuk menilai risiko radiotherapy induced diarrhea (RID) pada pasien radioterapi. Selain itu, penelitian tersebut juga menilai penurunan gejala RID pada pasien radioterapi pelvis yang mendapatkan probiotik.

Terdapat delapan RCT yang meneliti efek pemberian probiotik pada pasien kanker yang menjalani radioterapi dan melibatkan 1116 partisipan terbagi atas kelompok yang menerima probiotik dan kelompok plasebo. Dibandingkan dengan plasebo, probiotik dikaitkan dengan risiko RID yang lebih rendah [rasio risiko (RR) = 0,62, 95% CI = 0,46, 0,83]. Analisis sekuensial uji coba yang disesuaikan dengan heterogenitas menunjukkan bukti konklusif untuk efek tersebut. Tidak ada pengurangan RID yang signifikan secara statistik (RR = 0,52, 95% CI = 0,14, 1,91) yang diamati pada analisis subkelompok pada pasien yang menerima terapi radiasi dan kemoterapi. Namun, pasien yang hanya menerima terapi radiasi menunjukkan manfaat yang signifikan (RR = 0,61, 95% CI = 0,48, 0,78). Terdapat perbedaan yang signifikan dalam penggunaan obat antidiare (RR = 0,54, 95% CI = 0,35, 0,84) yang diamati dengan penggunaan probiotik. Namun, tidak ditemukan perbedaan signifikan pada kejadian tinja lunak dan berair. Dari studi tersebut menunjukkan bahwa probiotik dapat mengurangi RID. Namun kualitas bukti penelitian tersebut rendah sehingga dibutuhkan uji coba acak berskala besar yang dirancang dengan baik dengan risiko bias yang rendah.

Ahren dkk.<sup>7</sup>, melakukan penelitian dengan desain RCT untuk mengevaluasi manfaat pemberian probiotik berupa bakteri probiotik spesies *Lactiplantibacillus plantarum* terhadap komorbiditas akibat terapi radiasi. Dari 97 wanita yang diacak, 75 diantaranya memberikan data untuk analisis hasil. Jumlah rata-rata BAB cair

dengan Bristol tipe 6 dan 7 tidak berkurang secara signifikan dalam kelompok probiotik, namun terdapat pengurangan yang signifikan pada kelompok yang jumlah rata-rata buang air besar dengan lebih dari 1 kali BAB cair yaitu  $15,04 \pm 8,92$  hari dalam plasebo dan  $8,65 \pm 5,93$  hari dalam kelompok probiotik dosis tinggi ( $P = 0,014$ ). Efek tersebut lebih jelas dalam 2 minggu pasca terapi radiasi ( $P = 0,005$ ). Dari hasil penelitian ini menunjukkan bahwa efektivitas pemberian probiotik dalam menurunkan gejala BAB cair terdapat pada populasi yang mengalami BAB cair lebih dari 1 kali. Efek probiotik juga dipengaruhi dengan dosis yang diberikan. Di samping itu, asupan probiotik menghasilkan pengurangan tingkat keparahan gejala nyeri perut bagian bawah ( $P = 0,041$ ) dan urgensi buang air besar ( $P = 0,08$ ) serta pengurangan persentase hari dengan gejala-gejala tersebut (masing-masing  $P = 0,023$  dan  $P = 0,042$ ), dibandingkan dengan plasebo. Tidak ada perbedaan mengenai efek samping yang dilaporkan. Hal tersebut menunjukkan bahwa pemberian *Lactiplantibacillus plantarum* selama terapi radiasi di daerah panggul mendukung toleransi yang lebih baik terhadap radiasi terutama terkait dengan konsistensi tinja, urgensi buang air besar, dan nyeri perut.

Studi Linn dkk.<sup>9</sup>, melakukan penelitian dengan desain RCT untuk menilai efek probiotik yang mengandung *Lactobacillus acidophilus* LA-5 ditambah *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BB-12 untuk pencegahan RID terhadap pasien kanker serviks. Sebanyak 54 partisipan yang menerima radioterapi pelvis sinar eksternal dengan atau tanpa kemoterapi bersamaan diacak ke dalam kelompok probiotik atau plasebo dan dilakukan *double-blind*. Insiden diare berkurang pada kelompok probiotik dibandingkan kelompok plasebo (53,8 dan 82,1%,  $p < 0,05$ ). Diare ringan hingga sedang dan berat berkurang secara signifikan pada kelompok probiotik ( $p < 0,05$ ). Penggunaan loperamide sebagai obat antidiare berkurang secara signifikan pada kelompok probiotik dibandingkan kelompok plasebo ( $p < 0,01$ ). Perbedaan nyeri perut dan episode nyeri perut dalam beberapa hari juga signifikan ( $p < 0,001$ ). Hal ini menunjukkan bahwa suplementasi probiotik merupakan cara yang mudah dan efektif untuk mengurangi kejadian dan tingkat keparahan RID pada pasien kanker serviks.

Tabel 1. Metode Strategi Pencarian Artikel

Database		Strategi Pencarian	Hits
<b>Pubmed</b>		((("enteric"[All Fields] OR "enterically"[All Fields] OR "enteritis"[MeSH Terms] OR "enteritis"[All Fields] OR "enteritides"[All Fields]) AND ("radiation"[MeSH Terms] OR "electromagnetic radiation"[MeSH Terms]) OR ("enteric"[All Fields] OR "enterically"[All Fields] OR "enteritis"[MeSH Terms] OR "enteritis"[All Fields] OR "enteritides"[All Fields]) AND "radiation"[Title/Abstract]) OR (((("radiate"[All Fields] OR "radiated"[All Fields] OR "radiates"[All Fields] OR "radiating"[All Fields] OR "radiation"[MeSH Terms] OR "radiation"[All Fields] OR "electromagnetic radiation"[MeSH Terms] OR "electromagnetic"[All Fields] AND "radiation"[All Fields] OR "radiators"[All Fields] OR "radiations"[All Fields] OR "inducer"[All Fields] OR "inducers"[All Fields] OR "induces"[All Fields] OR "inducibilities"[All Fields] OR "inducibility"[All Fields] OR "inducible"[All Fields] OR "inducing"[All Fields]) AND "diarrhea"[MeSH Terms]) OR "radiation induced diarrhea"[Title/Abstract])) AND ("uterine cervical neoplasms"[MeSH Terms] OR "cervical cancer"[Title/Abstract]) AND ("probiotics"[MeSH Terms] OR "probiotic"[Title/Abstract])	3
<b>CochraneLibrary</b>	ID		14
	#1	(Enteritis radiation) :ti,ab,kw	138
	#2	(Radiation induced diarrhea) :ti,ab,kw	300
	#3	(Enteritis radiotherapy) :ti,ab,kw	118
	#4	(Cervical cancer) :ti,ab,kw	7103
	#5	(probiotic) :ti,ab,kw	7320
	#6	#1 OR #2 OR #3	435
	#7	#6 AND #4 AND #5	14
<b>Scopus</b>		enteritis AND radiation OR radiation AND induced AND diarrhea AND cervical AND cancer AND probiotic	46

Tabel 2. Karakteristik Penelitian

Peneliti	Desain penelitian	Populasi	Luaran	Hasil Penelitian
Devaraj dkk. 2019	Systematic review dan Meta-analisis yang terdiri dari 8 penelitian RCT.	Pasien yang mengalami radioterapi pelvis berusia 18-75 tahun yang diberikan suplementasi probiotik dan placebo.	Luaran primer: risiko <i>radiotherapy induced diarrhea</i> (RID) Luaran sekunder: penurunan gejala diare pada pasien radioterapi pelvis yang mendapatkan probiotik oral dibandingkan dengan Kontrol.	Dibandingkan dengan placebo, probiotik dikaitkan dengan risiko RID yang lebih rendah (RR= 0,62, 95% CI = 0,46, 0,83). Analisis sekuensial percobaan yang disesuaikan dengan heterogenitas menunjukkan bukti konklusif untuk efek menguntungkan ini. Tidak ada penurunan RID yang signifikan secara statistik (RR = 0,52, 95% CI = 0,14, 1,91) yang diamati pada analisis subkelompok pada pasien yang menerima terapi radiasi dan kemoterapi. Namun, pasien yang hanya menerima terapi radiasi (RT) menunjukkan manfaat yang signifikan (RR = 0,61, 95% CI = 0,48, 0,78). Ada perbedaan yang signifikan dalam penggunaan obat antidiare (RR = 0,54, 95% CI = 0,35, 0,84) yang diamati dengan penggunaan probiotik. Namun, tidak ada perbedaan signifikan yang diamati untuk kejadian tinja lunak dan encer. Dari 97 perempuan yang diacak, didapatkan 75 data untuk analisis hasil. Rata-rata jumlah BAB tidak berkurang secara signifikan pada kelompok probiotik, namun terdapat penurunan yang signifikan pada rata-rata jumlah BAB >1 kali dengan 15,04 ± 8,92 hari pada kelompok placebo dan 8,65 ± 5,93 hari pada kelompok probiotik dosis tinggi (P = 0,014). Selain itu, asupan probiotik menghasilkan penurunan keparahan gejala nyeri perut (P = 0,041) dan urgensi BAB (P = 0,08) dan penurunan persentase hari dengan gejala
Ahren dkk. 2023	<i>Randomized, double-blind, and placebo-controlled</i>	Wanita berusia >18 tahun yang menjalani terapi radiasi dengan kanker ginekologi secara acak dialokasikan untuk mengonsumsi placebo atau probiotik dosis rendah (1 × 1010 unit/kapsul pembentuk koloni dua kali sehari) atau probiotik dosis tinggi (5 × 1010 unit/kapsul pembentuk	Tingkat keparahan gejala nyeri perut, diare, serta urgensi BAB	

Peneliti	Desain penelitian	Populasi	Luaran	Hasil Penelitian
Linn dkk. 2018	<i>Randomized Double-Blind Placebo-Controlled</i>	koloni dua kali sehari). Pasien berusia $\geq 18$ tahun yang menerima radioterapi pancaran panggul eksternal dengan atau tanpa kemoterapi secara bersamaan diacak ke dalam kelompok probiotik atau plasebo dan dilakukan double-blind. Kelompok probiotik menerima kapsul yang mengandung 1,75 miliar bakteri hidup terliofilisasi untuk diminum satu kapsul tiga kali sehari mulai dari hari pertama hingga akhir radioterapi, dan kelompok plasebo menerima kapsul berisi pati yang tampak identik dengan jadwal yang sama.	Insiden <i>radiotherapy induced diarrhea</i>	tersebut ( $P = 0,023$ dan $P = 0,042$ ), dibandingkan dengan plasebo. Tidak ada perbedaan mengenai efek samping yang dilaporkan. Insiden diare berkurang pada kelompok probiotik dibandingkan kelompok plasebo (53,8 dan 82,1%, $p < 0,05$ ). Diare ringan hingga sedang dan berat berkurang secara signifikan pada kelompok probiotik ( $p < 0,05$ ).

**Tabel 3.** Kriteria Validitas

Studi	Validitas						Level of evidence		
	PICO	Strategi Review	Desain	Randomisasi	Kesamaan perlakuan	Blinding		Similaritas	Pengukuran Luaran
Devaraj dkk.	+	+	+	+	+	+	+	+	1a
Ahren dkk.	+	+	+	+	+	+	-	+	3
Linn dkk.	+	+	+	+	+	+	+	+	3

**Tabel 4.** Kriteria Relevansi

Studi	Kesamaan populasi		Kesamaan Intervensi		Kesamaan Luaran
	+	-	+	-	
Devaraj dkk.	+		+		+
Ahren dkk.	+		+		+
Linn dkk.	+		+		+

Mikrobiota berada didalam tubuh manusia dan terlibat dalam sistem imunitas serta berbagai penyakit termasuk kanker. Hal tersebut telah dikaitkan dengan disbiosis dan ketidakseimbangan dalam komposisi mikrobiota. Beberapa strain bakteri, seperti spesies *Lactobacillus*, telah dikaitkan dengan penurunan risiko kanker serviks. Mikroorganisme hidup, yang dikenal sebagai probiotik, dapat bermanfaat bagi kesehatan jika diberikan dalam jumlah yang adekuat. Bakteri bermanfaat ini dapat mengubah komposisi dan fungsi mikrobiota, yang mungkin memengaruhi timbulnya kanker serviks. Probiotik dapat memodulasi aktivitas sel imun dengan meningkatkan fungsi *natural killer cells* (NK), limfosit T sitotoksik, dan sel penyaji antigen. Sel imun tersebut berperan penting dalam mengenali dan menghilangkan sel abnormal, termasuk sel yang terinfeksi *human papillomavirus* (HPV), yang merupakan penyebab utama kanker serviks.<sup>10</sup>

Probiotik telah menunjukkan hasil dalam pencegahan RID pada pasien kanker serviks yang menjalani radioterapi melalui beberapa mekanisme yaitu pemulihan keseimbangan mikrobiota usus, penguatan fungsi sawar usus, modulasi respons imun, produksi asam lemak rantai pendek, dan pengurangan bakteri patogen. Pada kasus RID, strain probiotik *Lactobacillus* dan *Bifidobacterium* paling sering digunakan dalam penelitian sebelumnya, dengan hasil yang signifikan. Studi klinis telah menunjukkan efektivitas probiotik dalam mengurangi keparahan dan durasi diare akibat radiasi pada pasien kanker serviks yang menjalani radioterapi. Namun, penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengoptimalkan jenis probiotik, dosis, dan protokol pengobatan untuk mendapatkan efektivitas maksimal serta untuk lebih memahami mekanisme kerja yang mendasarinya.<sup>10</sup>

Selain fungsi dan efek pemberian probiotik seperti yang telah disebutkan diatas, probiotik juga dapat meningkatkan sitokin anti-inflamasi seperti interleukin-10 (IL-10) dan IL-12 dan mengurangi sitokin pro-inflamasi seperti IL-1 $\beta$  dan IL-6 sehingga dapat menurunkan karsinogenesis berbagai tipe kanker termasuk kanker serviks. Probiotik dapat berperan sebagai agen antitumor yang juga berpotensi mengurangi RID, seperti dengan mengaktifkan sistem imun host, mengubah waktu transit dan motilitas kolon, menekan pro-karsinogen dan karsinogen, menghambat bakteri yang terlibat dalam transformasi pro-karsinogen

menjadi karsinogen, serta mengurangi pH usus. Meskipun banyak penelitian telah dilakukan mengenai peran probiotik dalam kanker serviks, penelitian yang membahas sinergi probiotik dengan terapi radiasi masih terbatas. Namun, probiotik berpotensi sebagai agen yang dapat membantu mengurangi efek samping radiasi serta meningkatkan efek antitumor dari terapi lainnya.<sup>11</sup>

Penelitian Devaraj memiliki kelebihan yaitu telah menyajikan semua uji coba terbaru yang melihat kemungkinan efek menguntungkan dari probiotik dalam mengatasi RID yang sering kali mengganggu. Namun, terdapat keterbatasan pada penelitian tersebut seperti heterogenitas studi tersebut yang dapat menimbulkan masalah serta terdapat perbedaan yang luas dalam populasi studi, termasuk lokasi studi, dan variabel terkait pasien seperti jenis kelamin, berat badan, status merokok dan komorbiditas, serta tingkat keparahan kanker dan RID. Penelitian Ahren memiliki kelebihan yaitu melakukan penelitian dengan pemberian bakteri probiotik spesies *Lactiplantibacillus plantarum* yang merupakan strain dengan efektivitas tinggi pada kanker serviks dengan RID. Namun terdapat limitasi pada penelitian tersebut yaitu kesulitan dalam merekrut pasien mengakibatkan penghentian uji klinis lebih awal serta variabilitas dalam penggunaan kemoterapi dan brakiterapi. Penelitian Linn juga memiliki keunggulan yaitu menggunakan strain *Lactobacillus* dan *Bifidobacteria* yang paling umum digunakan dalam penelitian terkait RID. Namun terdapat keterbatasan dalam penelitian tersebut yaitu tidak ada biomarker kuantitatif spesifik untuk mendiagnosis dan menilai derajat enteritis radiasi sehingga sulit dalam penegakkan diagnosis RID.

Dalam mengelola gejala RID membutuhkan pendekatan yang menyeluruh, termasuk penggunaan probiotik yang dapat memodulasi mikrobiota usus dan meningkatkan keseimbangan mikroba yang mendukung kesehatan pencernaan. Berdasarkan studi-studi terdahulu, beberapa strain probiotik terbukti memiliki efektivitas lebih tinggi dalam meringankan gejala RID. Kelompok strain yang efektif dan banyak digunakan pada beberapa penelitian adalah strain *Lactobacillus* dan *Bifidobacterium*. Dosis yang disarankan bergantung dengan jenis strain probiotik yaitu *Lactobacillus rhamnosus GG*  $1 \times 10^9$ - $10^{10}$  Colony Forming Units (CFU) per hari, *Lactobacillus plantarum*  $1-2 \times 10^9$  CFU per hari, dan

*Bifidobacterium bifidum*  $1 \times 10^9$ - $10^{10}$  CFU per hari. Dari hasil studi disimpulkan bahwa pemberian probiotik terutama strain *Lactobacillus* dan *Bifidobacterium* dengan dosis tersebut. Namun, belum terdapat rekomendasi terkait durasi pemberian probiotik.

Pasien pada kasus, seorang perempuan berusia 69 tahun dengan RID. Identitas dan diagnosis pasien serupa dengan identitas dan diagnosis subjek penelitian yang dibahas. Pasien memiliki gejala RID seperti keluhan mual, perut kembung, dan BAB cair sejak menjalani sinar luar fraksi ke-7 serta diberikan makan makanan sumber probiotik. Pasien diberikan penambahan bahan makanan sumber seperti yogurt dan minuman probiotik yang mengandung *Lactobacillus casei* dengan dosis  $6,5 \times 10^9$  sebanyak dua kali sehari. Setelah mengonsumsi selama 7 hari berturut-turut, gejala BAB cair dan keluhan saluran cerna lainnya mulai berkurang.

### Kesimpulan

Pemberian probiotik pada pasien kanker serviks yang menjalani terapi radiasi terbukti dapat memberikan manfaat dalam mengurangi gejala RID, seperti diare, nyeri perut, dan gangguan pencernaan lainnya. Probiotik bekerja dengan cara memperbaiki keseimbangan mikroflora usus, meningkatkan integritas mukosa usus, serta mengurangi peradangan yang diakibatkan oleh radiasi. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa probiotik dapat membantu mempercepat pemulihan fungsi pencernaan, mengurangi frekuensi dan intensitas diare, serta memperbaiki kualitas hidup pasien. Namun, efektivitas probiotik dapat bervariasi tergantung pada jenis probiotik yang digunakan, dosis, serta durasi pemberian. Meskipun banyak bukti yang mendukung manfaat probiotik, masih dibutuhkan lebih banyak penelitian klinis dengan desain yang lebih kuat dan populasi yang lebih luas untuk memastikan protokol yang optimal.

### Daftar Pustaka

- Zhang S, Xu H, Zhang L, Qiao Y. Cervical cancer: Epidemiology, Risk Factors and Screening. *Chin J Cancer Res.* 2020;32:720-8. doi: 10.21147/j.issn.1000-9604.2020.06.05.
- Dalsania R, Shah K, Stotsky-Himelfarb E, Hoffe S, Willingham F. Management of Long-Term Toxicity From Pelvic Radiation Therapy. *Clin Oncol.* 2021;147-57. doi: 10.1200/EDBK\_323525.
- Cintakaweni D, Hariani R, Sutandyo N, Jayusman A, Ranuhardy D, Herawati C, et al. The prevalence of malnutrition in 5 big cancer in Indonesia. *Clin Nutr ESPEN.* 2020.
- Argefa T, Roets L. Malnutrition and the Survival of Cervical Cancer Patients: A Prospective Cohort Study Using the PG-SGA Tool. *Nutr Cancer.* 2022;74:605-612. doi: 10.1080/01635581.2021.1910320.
- NIH. Radiation Enteritis. *StatPearls* [Internet] 2023. [Cited 2023 Dec 15]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526032/>
- NIH. Radiation Therapy Side Effects. National Cancer Institute [Internet] 2022. [Cited 2023 Dec 15]. Available from: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/radiation-therapy/side-effects>
- Liu J, Liu C, Yue J. Radiotherapy and the gut microbiome: facts and fiction. *Radiat Oncol.* 2021;16:1-15. doi: 10.1186/s13014-020-01735-9.
- Ahren I, Bjurberg M, Steineck G, Bergmark K, Jeppsson B. Decreasing the Adverse Effects in Pelvic Radiation Therapy: A Randomized Controlled Trial Evaluating the Use of Probiotics. *Adv in Radiat Oncol.* 2023;8:1-9. doi: 10.1016/j.adro.2022.101089.
- Devaraj N, Suppiah S, Veetil S, Ching S, Lee K, Menon R, et al. The Effects of Probiotic Supplementation on the Incidence of Diarrhea in Cancer Patients Receiving Radiation Therapy: A Systematic Review with Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients.* 2019;11:2886. doi: 10.3390/nu11122886.
- Linn Y, Thu K, Win N. Effect of Probiotics for the Prevention of Acute Radiation-Induced Diarrhoea Among Cervical Cancer Patients: a Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Study. *Probiotics and Antimicrobial Proteins.* 2019;11:638-47. doi: 10.1007/s12602-018-9408-9.
- Supriya Y, Sivamalar S, Nallusamy D, Sureka V, Arunagirinathan N, Saravanan S, et al. Application of probiotics in cervical cancer infections to enhance the immune response. *Microbial Pathogenesis.* 2024;193:1-8. doi: 10.1016/j.micpath.2024.106764.
- Jahanshahi M, Dana P, Badehnoosh B, Asemi Z, Hallajzadeh J, Mansournia M, et al. Anti-tumor activities of probiotics in cervical cancer. *J Ovarian Res.* 2020;13:68. doi: 10.1186/s13048-020-00668-x.