

Ulasan Sistematis

Efektivitas dan keamanan penggunaan probiotik terhadap mukositis oral yang diinduksi radiasi dan kemoterapi: *systematic review*

Yuliana Yuliana¹
Tenny Setiani Dewi^{2*}

*Korespondensi
yuliana21002@mail.unpad.ac.id

¹Program study Oral Medicine, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Padjadjaran, Bandung, Indonesia
²Departemen Ilmu Penyakit Mulut, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Padjadjaran, Bandung, Indonesia

Submisi: 11 April 2023
Revisi : 12 Juni 2023
Penerimaan: 27 Juni 2023;
Publikasi Online: 30 Juni 2023
DOI: [10.24198/pjdrs.v7i2.46400](https://doi.org/10.24198/pjdrs.v7i2.46400)

ABSTRAK

Pendahuluan: Mukositis oral adalah inflamasi mukosa mulut yang terjadi karena radioterapi atau kemoterapi pada penatalaksanaan kanker kepala dan leher, yang dapat menimbulkan beberapa tanda dan gejala antara lain lesi dengan bentuk ulserasi, eritema, rasa nyeri, disfagia dan malnutrisi. Radioterapi dan kemoterapi merupakan pilihan selain pembedahan dalam penatalaksanaan kanker kepala dan leher. Pemberian probiotik (*Lactobacillus* and *Bifidobacterium*) merupakan salah satu alternatif terapi dalam penatalaksanaan mukositis oral. Tujuan tinjauan sistematis ini adalah untuk menganalisis efektivitas dan keamanan penggunaan probiotik untuk menurunkan insidensi, rasa nyeri, dan derajat keparahan pada mukositis oral. **Metode:** Penulisan tinjauan sistematis ini mengikuti pedoman PRISMA. Pencarian artikel dengan menggunakan database elektronik yaitu *PubMed*, *EBSCO*, *Science Direct*, dan *Scopus*. Populasi pada tinjauan sistematis ini adalah pasien yang terdiagnosis kanker kepala dan leher yang mengalami mukositis oral setelah mendapatkan terapi radiasi. Didapatkan lima artikel yang memenuhi kriteria pencarian yaitu, jurnal dengan teks lengkap dalam bahasa Inggris dan menggunakan metode penelitian *Randomized Controlled Trial* (RCT). **Hasil:** Empat artikel menyatakan bahwa probiotik efektif dalam mengurangi tingkat insidensi terjadinya mukositis oral, rasa nyeri dan derajat keparahan mukositis oral melalui peningkatan imunitas pasien. **Simpulan:** Sebagian besar penelitian membuktikan penggunaan probiotik efektif dan aman dalam mengurangi insidensi, rasa nyeri, dan derajat keparahan pada mukositis oral.

KATA KUNCI: probiotik, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, mukositis oral

The effectiveness and safety of probiotics for radiation and chemotherapy-induced oral mucositis: systematic review

ABSTRACT

Introduction: Oral mucositis is inflammation of the oral mucosa that occurs due to radiotherapy or chemotherapy in the management of head and neck cancer and can cause several signs and symptoms, including ulcerated lesions, erythema, pain, dysphagia, and malnutrition. Radiotherapy and chemotherapy are options besides surgery in the management of head and neck cancer. Administration of probiotics (*Lactobacillus* and *Bifidobacterium*) is an alternative therapy in the management of oral mucositis. The aim of this systematic review was to analyze the effectiveness and safety of using probiotics to reduce the incidence, pain, and severity of oral mucositis. **Method:** The writing of this systematic review followed the PRISMA guidelines. Article search using electronic databases, namely *PubMed*, *EBSCO*, *Science Direct*, and *Scopus*. The population in this systematic review was comprised of patients diagnosed with head and neck cancer who developed oral mucositis following radiation therapy. Five articles were found that met the search criteria, namely, journals with full text in English and using the randomized controlled trial (RCT) research method. **Results:** Four articles stated that probiotics were effective in reducing the incidence, pain, and severity of oral mucositis by increasing the patient's immunity. **Conclusion:** Most studies prove the use of probiotics to be effective and safe in reducing the incidence, pain, and severity of oral mucositis.

KEY WORDS: probiotics, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, oral mucositis

PENDAHULUAN

Mukositis oral adalah inflamasi mukosa mulut yang terjadi karena radioterapi atau kemoterapi pada penatalaksanaan kanker kepala dan leher, yang dapat menimbulkan beberapa tanda dan gejala antara lain lesi ulserasi, dengan eritema, rasa nyeri, disfagia, dan malnutrisi.¹⁻⁴ Sekitar 20-40% pasien yang menerima kemoterapi akan memiliki risiko terjadinya mukositis oral, begitupun 80% pasien yang mendapat pengobatan kemoterapi dosis tinggi yang menjalani *Hematopoietic Stem Cell Transplantation* (HSCT) dan hampir semua pasien yang radioterapi pada penatalaksanaan kanker kepala dan leher memiliki risiko terjadinya mukositis oral.⁵⁻⁷

Gejala awal mukositis oral berupa mukosa eritema yang disertai dengan adanya rasa terbakar, kemudian berkembang menjadi lesi yang ulserasi. Karakteristik ulkus mukositis oral yaitu bentuk lesi ulserasi yang tidak teratur dengan batas yang tidak jelas dan dengan sedikit eritema di bagian perifer. Perkembangan lesi ulserasi oral mukositis berkaitan dengan adanya peningkatan rasa sakit yang mengganggu pada saat makan. Lesi ulserasi oral mukositis biasanya muncul pada mukosa bergerak dan daerah yang sering terkena adalah mukosa bukal, dasar mulut, ventral dan lateral lidah serta palatum mole.^{1,4} Berbagai skala untuk menilai tingkat keparahan mukositis dan yang paling umum digunakan antara lain dari *World Health Organization* (WHO), *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG), *National Cancer Institute* (NCI), *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) dan *Oral Mucositis Assessment* (OMAS).^{4,6,8,9}

Selama beberapa dekade terakhir, terdapat kemajuan dalam memahami patofisiologi mukositis oral, berbagai pilihan pengobatan baru telah tersedia seperti penggunaan probiotik yang saat ini banyak diteliti.¹⁰ Sejarah modern probiotik dimulai oleh studi perintis ilmuwan Rusia bernama Elie Metchnikoff pada tahun 1907, yang pertama kali menciptakan konsep dasar peran mikroorganisme menguntungkan yang dikenal sebagai probiotik.¹¹ Probiotik berasal dari bahasa Yunani yang berarti *prolife*. Probiotik menurut FAO/WHO (2002) adalah mikroorganisme hidup, yang bila diberikan dalam jumlah yang adekuat, akan memberikan manfaat kesehatan pada *hostnya*.¹²⁻¹⁵

Bakteri yang umum digunakan dalam probiotik yaitu *Lactobacillus* dan *Bifidobacterium*, termasuk dalam kelompok bakteri non patogen yang memenuhi status *Generally Recognized As Safe* (GRAS) yaitu aman bagi manusia. Studi mengenai penggunaan probiotik untuk meringankan atau mencegah gejala yang terkait dengan mukositis oral terus berkembang dan konsumen semakin menyadari keberadaan dan manfaatnya. Probiotik dapat mempengaruhi mukositis oral dengan mekanisme anti inflamasi dan anti bakteri serta memperbaiki sistem kekebalan tubuh secara keseluruhan. Efek ini dapat dimediasi melalui aktivitas antimikroba, mengatur produksi sitokin, fagositosis, merangsang IgA pelepasan, perlindungan perisai epitel, dan pengaturan respon imun.^{10,11,22,25} Tujuan ulasan sistematik ini adalah untuk menganalisis efektivitas dan keamanan penggunaan probiotik untuk menurunkan insidensi, rasa nyeri, dan derajat keparahan pada mukositis oral.

METODE

Tinjauan sistematik ini dibuat berdasarkan pedoman *Preferred Reporting for Systematic Review and Meta-Analysis* (PRISMA). Topik ini disusun menggunakan PICO, yaitu populasi, intervensi, perbandingan dan hasil. Populasi data penelitian adalah pasien mukositis oral yang terjadi karena radioterapi atau kemoterapi atau kombinasi keduanya. Intervensi pada data penelitian adalah penggunaan probiotik untuk terapi mukositis oral yang disebabkan karena radiasi atau kemoterapi pada penatalaksanaan kanker kepala dan leher. Perbandingannya yaitu pada pasien mukositis oral karena radiasi atau kemoterapi menggunakan probiotik dan plasebo. Hasil yaitu hasil pemeriksaan yang didapat setelah penggunaan probiotik, derajat keparahan, rasa sakit dan keamanan probiotik.

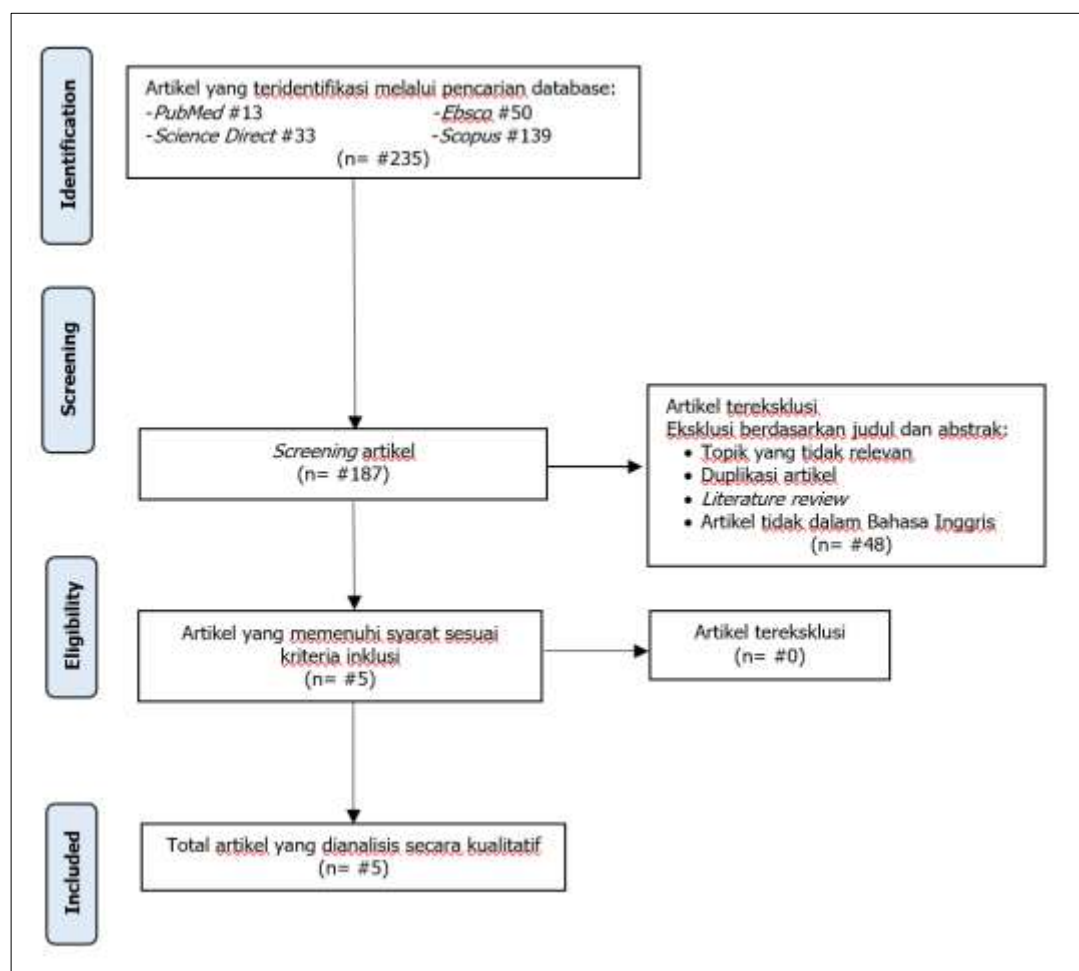
Kriteria inklusi adalah artikel dengan bahasa Inggris yang membahas mengenai terapi mukositis oral menggunakan probiotik, diterbitkan dari tahun 2012 sampai 2022 (10 tahun), dapat diakses dengan naskah yang lengkap, penelitian pada manusia dan desain studi penelitian *randomized controlled trial* (RCT). Artikel dapat diabaikan apabila termasuk dalam kriteria eksklusi yaitu artikel dengan desain penelitian studi pada hewan dan uji praklinik.

Tabel 1. PICOS

Populasi	Pasien mukositis oral yang terjadi karena radioterapi atau kemoterapi atau kombinasi keduanya pada penatalaksanaan kanker kepala dan leher.
Intervensi	Penggunaan probiotik untuk terapi mukositis oral yang disebabkan karena radiasi atau kemoterapi atau kombinasi keduanya pada penatalaksanaan kanker kepala dan leher.
Comparative	Pasien mukositis oral karena radiasi atau kemoterapi atau kombinasi keduanya yang menggunakan probiotik dan yang menggunakan plasebo.
Outcome	Hasil pemeriksaan yang didapat setelah penggunaan probiotik, derajat keparahan, rasa sakit dan keamanan probiotik.

HASIL

Tinjauan sistematik ini memiliki tingkat heterogenitas yang tinggi dengan ditunjukkannya dari berbagai jenis probiotik serta metode aplikasinya yang beragam. Gambar 1 menunjukkan PRISMA hasil pencarian artikel. Pencarian dilakukan secara elektronik, setelah dilakukan *screening* sesuai kriteria inklusi dan eksklusi maka didapatkan 5 artikel yang sesuai dengan kriteria inklusi.



Gambar 1. Alur penelitian tinjauan sistematis.

Penilaian kualitas artikel dan risiko bias menggunakan *jadad scales* atau sistem penilaian *oxford quality* oleh penulis. *Jadad scales* ini dapat menilai pengacakan subjek penelitian, kemudian proses *blinding* selama penelitian, dan metode pengacakan, serta *dropouts* atau *withdrawals* yang terjadi. Rincian dari skor penilaian ini dibahas pada tabel 2. Hasil penilaian risiko bias, mayoritas dari ke-5 artikel ini memiliki rentang kualitas yang tinggi.

Tabel 2. Hasil Penilaian Risiko Bias

No	Penulis	Pertanyaan No.					Total skor	Hasil
		(1)	(2)	(3)	(4)	(5)		
1.	Chaofei xia, <i>et al</i> ⁶	1	1	1	1	1	5	Rentang Kualitas Tinggi
2.	Chunliang Jiang, <i>et al</i> ⁹	1	1	1	1	1	5	Rentang Kualitas Tinggi
3.	Vitaliana de sanctis, <i>et al</i> ⁰	1	1	0	-1	1	2	Rentang Kualitas Rendah
4.	Atul Sharma, <i>et al</i> ⁸	1	1	1	1	1	5	Rentang Kualitas Tinggi
5.	Mehdi Ali Mirza, <i>et al</i> ⁷	1	1	1	1	1	5	Rentang Kualitas Tinggi
Domain assessment (%)		100%	100%	80%	60%	100%	-	-

Tabel 3 berisikan informasi mengenai subjek penelitian berdasarkan negara, 2 artikel dari china, 2 artikel dari india dan 1 artikel dari italia. Rentang usia yang digunakan dari usia 18 sampai 70 tahun, dengan riwayat mukositis oral setelah menerima perawatan radioterapi atau kemoterapi. Mayoritas desain studi menggunakan RCT *double blind*.

Tabel 3. Informasi subjek penelitian berdasarkan negara, rentang usia, jumlah sampel dan desain penelitian

No.	Penulis	Negara	Usia (dalam tahun)	Jumlah Sampel		RCT'S Blinding Type
				Kelompok Intervensi	Kelompok Kontrol	
1	Chaofei xia, <i>et al</i> ⁶	China	18-70	39	38	Double blind
2	Chunliang Jiang, <i>et al</i> ⁹	China	18-70	64	35	Double blind
3	Vitaliana de sanctis, <i>et al</i> ²⁰	Italia	57-62	32	36	Open label
4	Atul Sharma, <i>et al</i> ⁸	India	50-52	101	99	Double blind
5	Mehdi Ali Mirza, <i>et al</i> ⁷	India	35-60	24	24	Double blind

Tabel 4 memperlihatkan bahwa parameter yang digunakan untuk menilai insidensi terjadinya mukositis oral, rasa nyeri dan derajat keparahan dari mukositis oral, dari 5 artikel yang ditinjau adalah *National Cancer Institute* (NCI), *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), *Common Terminology Criteria for Adverse Event* (CTCAE), *Common Toxicity Criteria* (CTC), *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG), *Functional Assessment of Cancer Therapy Head and Neck questionnaire* (FACT-HN), dan *Numeric Rating Scale* (NRS). Selain itu tabel 4 juga memperlihatkan intervensi beberapa jenis probiotik yaitu terdiri dari: koktail probiotik (*Lactobacillus plantarum*, *B. animalis subsp. lactis*, *Lactobacillus rhamnosus*, dan *Lactobacillus acidophilus*), koktail probiotik (*Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus lactis*, dan *Enterococcus faecium*), *Lactobacillus brevis*, serta *Bacillus clausii*. Kelompok kontrol yang digunakan adalah plasebo. Berdasarkan hasil tersebut terdapat 4 artikel yang menyatakan bahwa probiotik efektif dan aman dalam mengurangi tingkat insidensi terjadinya mukositis oral, rasa nyeri, dan derajat keparahan mukositis oral, melalui peningkatan imunitas pasien.¹⁶⁻¹⁹ Salah satu artikel menyatakan bahwa probiotik tidak efektif dalam mencegah akibat radiasi mukositis oral pada pasien dengan kanker kepala dan leher, dan rasa sakit meningkat selama fase pengobatan, sedangkan pada fase tindak lanjut kondisi mukosa oral cenderung pulih ke nilai awal, tanpa perbedaan antara studi eksperimen yang ditinjau.²⁰

Tabel 4. Distribusi berdasarkan Instrumen, Parameter, Hasil, *Outcome* dan Kesimpulan

Author, Year, Region	Parameter	Intervensi/ Eksperimen	Perbandingan/ Kontrol	Hasil	Outcome	Kesimpulan
Chaofei xia, et al ⁶	<i>National Cancer Institute (NCI)-Common Toxicity Criteria (CTC)</i> <i>National Comprehensive Cancer Network (NCCN)</i>	Kapsul koktail probiotik (<i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Bifidobacterium animalis subsp. lactis</i> , <i>Lactobacillus rhamnosus</i> , dan <i>Lactobacillus acidophilus</i>) diberikan kepada pasien selama 7 minggu (1 kapsul, 2 kali sehari)	Plasebo diberikan kepada pasien selama 7 minggu (1 kapsul, 2 kali sehari)	Insidensi mukositis oral: Probiotik (<i>grade</i> mukositis oral): 0(13,9%), 1(36,1%), 2(25%), 3(22,2%), 4(2,8%) Plasebo (<i>grade</i> mukositis oral): 0 (0%), 1 (14,7%), 2 (38,2%), 3 (32,4%), 4 (14,7%) Derajat keparahan mukositis oral:- Pemberian koktail probiotik secara oral sangat meningkatkan tingkat pengurangan CD3 ⁺ Sel T (75,5 vs 81%, p <0,01), CD4 ⁺ Sel T (64,53% vs. 79,53%, p <0,01), dan CD8 ⁺ Sel T (75,59 vs 62,36%, p <0,01)	Kapsul koktail probiotik dimodifikasi secara signifikan mengurangi keparahan mukositis oral dengan meningkatkan respon imun dan memodifikasi struktur mikrobiota usus dan mengurangi efek samping yang terkait	Probiotik efektif
Chunliang Jiang, et al ⁹	<i>-National Cancer Institute (NCI)-Common Toxicity Criteria (CTC)</i>	Kapsul koktail probiotik (<i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Lactobacillus lactis</i> , dan <i>Enterococcus faecium</i>) diberikan dari awal pengobatan sampai akhir selama 7 minggu (3 kapsul, 2 kali sehari)	Plasebo diberikan dari awal pengobatan sampai akhir selama 7 minggu (3 kapsul, 2 kali sehari)	Insidensi mukositis oral: Kelompok CCRT-P (Probiotik): 15,52% berkembang menjadi <i>grade</i> 3 Kelompok CCRT (plasebo): 45,71% berkembang menjadi mukositis oral <i>grade</i> 3 Derajat keparahan mukositis oral: Kombinasi probiotik meningkatkan jumlah CD4 ⁺ (76,59%) dan Sel T (52,85%), CD8 ⁺ (62,94%) dan Sel T (29,76%), CD3 ⁺ (69,72%) dan Sel T (45,49%) (P <.05)	Kapsul koktail probiotik telah secara signifikan mengurangi mukositis oral dengan meningkatkan sistem imun pasien	Probiotik efektif
Vitaliana de sanctis, et al ¹⁰	<i>National Cancer Institute (NCI)-Common Toxicity Criteria (CTC)</i> <i>Common Terminology Criteria for Adverse Event (CTCAE)</i> <i>Functional Assessment of Cancer Therapy Head and Neck questionnaire (FACT-HN)</i> <i>-Numeric Rating Scale (NRS)</i>	<i>Lozenges Lactobacillus brevis</i> , dosis harian adalah 6 tablet hisap/ hari, 1 tablet setiap 2-3 jam selama 7 hari, dilarutkan di mulut, lalu ditelan. Hindari minuman panas setengah jam sebelum dan sesudah pemberian (misalnya teh, kopi, atau susu). Para pasien di kelompok intervensi menerima tablet hisap <i>Lactobacillus brevis</i> sejak hari pertama radioterapi hingga 1 minggu setelah akhir pengobatan	Kumur dengan obat kumur Natrium bikarbonat, 3 kali sehari selama 7 hari	Insidensi mukositis oral: Probiotik (n=13) 40,6% dan Plasebo (n=15) 41,6% Hasil penelitian menunjukkan tidak ada perbedaan yang signifikan antara kelompok intervensi dan kontrol (40,6% dan 41,6%, p=0,974) -Pasien dengan tahap T1-T3 memiliki penurunan risiko yang signifikan secara statistik dibandingkan pasien dengan tahap T4 (OR = 0,164, interval=0,040-0,673; p<0,05) -Perjalanan waktu rasa nyeri secara statistik signifikan (p<0,01).	Studi kami tidak dapat menunjukkan kemanjuran tablet hisap <i>Lactobacillus brevis</i> dalam mencegah akibat radiasi mukositis pada pasien dengan kanker kepala dan leher. Hasil menunjukkan bahwa rasa sakit meningkat selama pemberian probiotik, sedangkan pada fase tindak lanjut cenderung pulih ke nilai awal, tanpa perbedaan dalam eksperimen pengobatan	Probiotik tidak efektif

Atul Sharma, et al ⁸	- <i>National Cancer Institute (NCI)-Common Toxicity Criteria (CTC)</i> - <i>Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)</i> - <i>Functional Assessment of Cancer Therapy Head and Neck questionnaire (FACT-HN)</i>	<i>Lozenges Lactobacillus brevis</i> , dosis harian adalah 6 tablet hisap per hari, 1 tablet hisap setiap 2-3 jam larut dalam mulut dan kemudian ditelan selama 7 hari	Plasebo dimulai sejak diberikan kemoradioterapi hari pertama selama 7 hari	Insidensi mukositis oral: - Kelompok Probiotik: 0 (n=26) 28%, I (n=10) 11%, II (8) 8%, III (n=2) 2%, IV (n=47) 50% - Kelompok Plasebo: 0 (n=7) 7%, I (n=10) 10%, II (n=5) 5%, III (n=8) 8%, IV (n=65) 69% Dan nilai P untuk kedua kelompok (P=0,002) - Perbandingan mukositis oral berdasarkan <i>grade</i> I (19%) dan II (15%) - Perbandingan mukositis oral <i>grade</i> III atau IV lebih rendah pada kelompok probiotik daripada kelompok plasebo (52% berbanding 77%) - Jumlah pasien yang membutuhkan analgesik untuk mengontrol nyeri terkait dengan mukositis oral (narkotika dan non-narkotika) (30%) pada kelompok probiotik dan (45%) pada kelompok plasebo (P = 02) - Dari jumlah diatas kelompok probiotik (11 orang) dan kelompok plasebo (21 orang) membutuhkan analgesik narkotika (P= 08)	<i>Lozenges Lactobacillus brevis</i> terbukti aman dan berkhasiat dalam mengurangi kejadian mukositis oral yang parah	Probiotik efektif
Mehdi Ali Mirza, et al ⁷	- <i>Common Terminology Criteria for Adverse Event (CTCAE)</i>	<i>Oral suspension Bacillus clausii</i> 5 ml sebanyak 2 kali sehari selama 30 hari	5 ml <i>distilled water</i> setiap hari sebanyak 2 kali sehari selama 30 hari	Insidensi mukositis oral: -Probiotik (<i>grade</i> I & II) (n=15) 65,2% -Plasebo (<i>grade</i> I & II) (n=7) 30,4% -Probiotik (<i>grade</i> III & IV) (n=8) 34,8% -Plasebo (<i>grade</i> III & IV) (n=16) 69,6% Derajat keparahan mukositis oral: -Probiotik (<i>grade</i> I & II) 68,2% -Plasebo (<i>grade</i> I & II) 31,8% -Probiotik (<i>grade</i> III & IV) 33,3% -Plasebo (<i>grade</i> III & IV) 66,7% -Kelompok probiotik waktu rerata untuk timbulnya mukositis oral adalah 10 hari dan pada kelompok kontrol adalah 8 hari (p <0,01) -Waktu rata-rata untuk remisi berkurang secara signifikan (p <0,05) 12 hari (probiotik) dan 14 hari (plasebo)	Studi ini memberikan tren positif bahwa probiotik seperti spora <i>Bacillus clausii</i> dapat bertindak sebagai terapi untuk mukositis oral	Probiotik efektif

PEMBAHASAN

Tabel 2 menjelaskan mengenai subyek penelitian yang diambil pada 4 negara asia dan 1 negara eropa, terbukti penggunaan probiotik pada 4 negara asia dengan umur 18-70 tahun lebih efektif pada pria maupun wanita lebih efektif dibandingkan dengan subyek penelitian dari 1 negara eropa italia, hal ini mungkin berkaitan dengan gaya hidup, kebiasaan orang asia dan eropa yang berbeda. Berdasarkan usia, dari remaja sampai lansia sejauh ini tidak ada efek samping sistem imun yang negatif yang disebabkan oleh bakteri probiotik yang pernah dilaporkan. Riset pada manusia yang dilakukan penulis membuktikan bahwa strain probiotik aman dan tidak terdeteksi efek samping.^{11,21} Menurut penelitian Sander dkk.,²⁵ sampai saat ini, tidak ada laporan tentang efek merugikan dari probiotik pada manusia yang sehat tetapi dengan sistem imun yang lemah, tetapi ada kebutuhan untuk studi jangka panjang mengenai efektivitas dan keamanan suplementasi probiotik. Bakteri probiotik tertentu merangsang proliferasi dan aktivitas sel kekebalan yang dibuktikan dengan adanya produksi dari sitokin dan antibodi, sehingga meningkatkan efektivitas respon kekebalan terhadap patogen.

Tabel 3 disebutkan mengenai bakteri yang umum digunakan dalam probiotik yaitu *Lactobacillus* dan *Bifidobacterium*, termasuk dalam kelompok bakteri non patogen yang memenuhi status *Generally Recognized As safe* (GRAS) yaitu aman bagi manusia. Probiotik *Lactobacillus* dan *Bifidobacterium* merupakan gram-positif, katalase negatif, berbentuk batang dengan ujung membulat, dan berpasangan, memiliki rantai panjang atau pendek.^{11,22} Efek utama dari probiotik adalah memodulasi sistem imun baik respon imun bawaan dan imun adaptif.^{7,8,11,12,16,19,23,24} Probiotik dalam rongga mulut memiliki peran yaitu membunuh mikroorganisme patogen, mengembalikan keseimbangan ekologi normal rongga mulut, mengatur permeabilitas mukosa rongga mulut, dan memodulasi respon imun.⁸ Probiotik di rongga mulut juga berperan meningkatkan respon IgA untuk melindungi permukaan mukosa mulut.^{12,24}

Menurut penelitian Chaofei *et al.*,¹⁶ Jiang *et al.*,¹⁹ dan Sharma *et al.*,¹⁸ penggunaan *Lactobacillus* dan *Bifidobacterium* bermanfaat dalam mengurangi derajat keparahan dari mukositis oral. *Lactobacillus* dan *Bifidobacterium* terdiri dari beberapa *strain*. Ada beberapa kriteria dalam pemilihan *strain* probiotik, antara lain bakteri tersebut harus dapat bertahan hidup dalam kondisi asam lambung dan empedu (pH yang rendah, konsentrasi garam empedu yang tinggi), memiliki kemampuan adhesif yang baik, dan memiliki kemampuan menghambat mikroorganisme patogen.^{12,15}

Strain Lactobacillus acidophilus telah terbukti berhasil dalam memodulasi respon imun sistemik dengan menstimulasi proliferasi sel T, TGF- β , dan memodifikasi produksi sitokin Th1 dan Th2.^{8,12,24} *Strain Lactobacillus plantarum* memiliki kemampuan dalam menghambat terhadap berbagai mikroorganisme patogen dan mampu menginduksi produksi sitokin anti inflamasi IL-10. *Strain Lactobacillus rhamnosus* dikenal dengan kemampuan adhesinya yang baik, sehingga menghambat adhesif dari mikroorganisme patogen lain dan kemampuannya dapat mengurangi terjadinya apoptosis pada sel. *Strain B. animalis Spp. Lactis* kemampuannya lebih berfokus pada sistem imun.²⁵ *Strain Lactobacillus brevis* memiliki kemampuan dalam menurunkan beberapa parameter inflamasi yaitu sitokin IL-1a, IL-6, IL-8, TNF-a, IFN- γ , PGE2 dan matriks *metalloproteinase*.^{18,23} *Strain Lactobacillus brevis* terbukti telah berhasil menurunkan tingkat insidensi terjadinya mukositis oral pada stadium 3 dan stadium 4 pada penatalaksanaan kanker kepala dan leher.^{18,22} *Strain Bifidobacterium longum* memiliki kemampuan sebagai antivirus, metabolik, antioksidan, efek imunomodulator, dan neuromodulator yang menguntungkan pada sirkulasi sistemik. Menurut Yuan Kuan Lee, *strain Bifidobacterium* telah direkayasa secara genetik untuk terapi tumor, patogen usus dan peningkatan sistem kekebalan tubuh.^{12,25} *Bacillus clausii* memiliki efek anti inflamasi, meningkatkan imunitas tubuh dan mencegah terjadinya mukositis oral menjadi stadium 3 dan stadium 4.¹⁷

Menurut penelitian Sharma *et al.*,¹⁸ jumlah pasien yang membutuhkan analgesik untuk mengontrol nyeri terkait dengan mukositis oral (narkotika dan non-narkotika) lebih sedikit pada kelompok probiotik dibandingkan pada kelompok plasebo. Hal ini juga sama dengan penelitian vitaliana *et al.*,²⁰ perjalanan waktu rasa nyeri mengalami penurunan yang signifikan.

Mekanisme probiotik sebagai anti inflamasi telah dijelaskan diatas, yaitu merupakan salah satu kemampuan dari *strain Lactobacillus plantarum* yang mampu menginduksi produksi sitokin anti inflamasi IL-10. Probiotik bisa merangsang ekspresi agen anti-inflamasi seperti IL-1RII yang berikatan dengan sitokin proinflamasi dan menetralkannya.²⁵ Manfaat dari beberapa *strain* probiotik telah dijelaskan sebelumnya, oleh karena itu penggunaan kombinasi beberapa probiotik lebih disarankan karena dapat memberikan manfaat yang menguntungkan dibandingkan pemberian satu jenis probiotik.¹²

Parameter untuk menilai tingkat keparahan dari mukositis oral digunakan NCI-CTC, apabila *grade 0 none*, *grade 1* apabila ada eritema dimukosa, *grade 2* apabila ada daerah *patchy*, pseudomembran (<1,5 cm), *grade 3* ditandai dengan daerah pseudomembran (> 1,5 cm), *grade 4* ditandai adanya ulserasi dan perdarahan sesekali yang tidak diinduksi oleh trauma minor atau abrasi, dan *grade 5* apabila sudah ada kematian yang berhubungan dengan toksisitas.¹⁻⁵ Parameter untuk menilai skala nyeri mukositis oral pada artikel diatas digunakan NRS, yaitu 0 bila tidak ada rasa sakit atau rasa tidak nyaman, 1 (*mild pain*) – 2 (*moderate pain*) terasa sakit, namun tidak memerlukan analgesik, 3 (*severe pain*) terasa sakit dan sulit untuk beraktifitas, pengaruh analgesik sangat sedikit terhadap rasa sakit.^{1,5} Kelebihan dari tinjauan sistematis ini kita dapat mengetahui metode baru dalam perawatan mukositis oral, dimana perawatan ini terbukti lebih efektif dan aman untuk diterapkan kepada pasien, namun kekurangan dari tinjauan sistematis ini karena probiotik merupakan obat baru mungkin untuk mendapatkan produk ini masih sulit dan mungkin untuk harga masih relatif mahal.

SIMPULAN

Sebagian besar penelitian membuktikan penggunaan probiotik efektif dan aman dalam mengurangi insidensi, rasa nyeri, dan derajat keparahan pada mukositis oral.

Kontribusi Penulis: Kontribusi peneliti "Konseptualisasi, Y.Y. dan D.S.T.; metodologi, Y.Y.; perangkat lunak, Y.Y.; validasi, Y.Y. dan D.S.T.; analisis formal, Y.Y.; investigasi, D.S.T.; sumber daya, Y.Y.; kurasi data, D.S.T.; penulisan—penyusunan draft awal, Y.Y.; penulisan-tinjauan dan penyuntingan, Y.Y.; visualisasi, D.S.T.; supervisi, Y.Y.; administrasi proyek, Y.Y.; perolehan pendanaan, Y.Y. Semua penulis telah membaca dan menyetujui versi naskah yang diterbitkan."

Pendanaan: Penelitian ini tidak mendapatkan dana dari siapapun (mandiri)

Pernyataan Ketersediaan Data: Ketersediaan data penelitian akan diberikan seijin semua peneliti melalui email korespondensi dengan memperhatikan etika dalam penelitian.

Konflik Kepentingan: Penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan

DAFTAR PUSTAKA

- Schmidt E. Diseases of the Oral Mucosa. Springer International Publishing; 2021. DOI: [10.1007/978-3-030-82804-2](https://doi.org/10.1007/978-3-030-82804-2).
- Glick M, Greenberg MS, Lockhart PB, Challacombe SJ. Burket's Oral Medicine. 13th Ed; John Wiley & Sons Inc; 2021 1136. p.24-36
- Farah C, Balasubramaniam R, McCullough MJ. Contemporary Oral Medicine. Springer International Publishing; 2019. p. 1728, 2197–2198
- Sonis ST. Pocket Books For Cancer Supportive Care Oral mucositis. Springer Healthcare; 2012. p.7,31-39
- Scully C. Oral and Maxillofacial Medicine The Basis Of Diagnosis And Treatment. 3th Ed; Churchill livingstone Elsevier; 2013. p.373
- Shetty SS, Maruthi M, Dhara V, de Arruda JAA, Abreu LG, Mesquita RA, et al. Oral mucositis: Current knowledge and future directions. Disease-a-Month. 2022; 68(5). DOI: [10.1016/j.disamonth.2021.101300](https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2021.101300)
- Cereda E, Caraccia M, Caccialanza R. Probiotics and mucositis. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2018; 21(5): 399-404. DOI: [10.1097/MCO.0000000000000487](https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000487).
- Nair SS, Prajapati JB. Probiotics: A Novel Natural Therapy For Oral Health. Int J Probiotics Prebiotics. 2018; Accessed from: <https://www.nchpjournal.com/ManuscriptIjpp?id=1116>
- Fang F, Xu J, Li Q, Xia X, Du G. Characterization of a Lactobacillus brevis strain with potential oral probiotic properties. BMC Microbiol. 2018; DOI: [10.1186/s12866-018-1369-3](https://doi.org/10.1186/s12866-018-1369-3)
- Picó JA, Monllor, Mingot JM, Ascencio. Search and selection of probiotics that improve mucositis symptoms in oncologic patients. A systematic review. Nutrients. MDPI AG; 2019. DOI: [10.3390/nu11102322](https://doi.org/10.3390/nu11102322)
- Surono IS. Probiotik, Mikrobiome dan Pangan Fungsional. Penerbit Deepublish (Grup Penerbitan CV BUDI UTAMA ;2016. p.1-11,148-175.
- Lee_YK, Salminen S. Handbook of Probiotics And Prebiotics. 2nd Ed; A John Wiley & Sons publication; 2019. p.3-24,75,94.
- Venema K, Carmo AP. Probiotics and prebiotics: current research and future trends. Caister Academic Press; 2015. p.3-43.
- Song D, Ibrahim S, Hayek S. Recent Application of Probiotics in Food and Agricultural Science. In: Probiotics. InTech; 2012. DOI: [10.5772/50121](https://doi.org/10.5772/50121)
- Kumar DM, Amaresan N, Sankaranarayanan A, Kemp H. Probiotics in the Prevention and Management of Human Diseases A Scientific Perspective. Academic Press is an imprint of Elsevier; 2022. P.1-9,41-53251-259.
- Xia C, Jiang C, Li W, Wei J, Hong H, Li J, et al. A Phase II Randomized Clinical Trial and Mechanistic Studies Using Improved Probiotics to Prevent Oral Mucositis Induced by Concurrent Radiotherapy and Chemotherapy in Nasopharyngeal Carcinoma. Front Immunol; 2021. DOI: [10.3389/fimmu.2021.618150](https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.618150)
- Mirza MA, Aruna D, Irukulla M. Efficacy of Bacillus clausii UBBC - 07 spores in the amelioration of oral mucositis in head and neck cancer patients undergoing radiation therapy. Cancer Treat Res Commun; 2022. DOI: [10.1016/j.ctarc.2022.100523](https://doi.org/10.1016/j.ctarc.2022.100523)
- Sharma A, Rath GK, Chaudhary SP, Thakar A, Mohanti BK, Bahadur S. Lactobacillus brevis CD2 lozenges reduce radiation- and chemotherapy-induced mucositis in patients with head and neck cancer: A randomized double-blind placebo-controlled study. Eur J Cancer; 2012. DOI: [10.1016/j.ejca.2011.06.010](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.06.010)
- Jiang C, Wang H, Xia C, Dong Q, Chen E, Qiu Y, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of probiotics to reduce the severity of oral mucositis induced by chemoradiotherapy for patients with nasopharyngeal carcinoma. Frontiers in immunology; 2019. DOI: [10.1002/cncr.31907](https://doi.org/10.1002/cncr.31907)
- de Sanctis V, Belgioia L, Cante D, la Porta MR, Caspiani O, Guarnaccia R, et al. Lactobacillus brevis CD2 for Prevention of Oral Mucositis in Patients with Head and Neck Tumors: A multicentric randomized study. Anticancer Res; 2019. DOI: [10.21873/anticancer.13303](https://doi.org/10.21873/anticancer.13303)
- Liu Y, Tran DQ, Rhoads JM. Probiotics in Disease Prevention and Treatment. J Clin Pharmacol; 2018. DOI: [10.1002/jcph.1121](https://doi.org/10.1002/jcph.1121)
- Kitazawa H, Villena J, Alvarez S. Probiotics: Immunobiotics and Immunogenics. CRC Press Taylor & Francis Group; 2014. p.12-36.
- Floch MH, Ringel Y, Allen Walker W. The Microbiota in Gastrointestinal Pathophysiology. 1st Ed. Academic Press is an imprint of Elsevier; 2017. pp 442.
- Sanders ME, Akkermans LMA, Haller D, Hamerman C, Heimbach J, Hormansperger G, Huys G, Levy DD, Lutgendorff F, Mack D, Pothirath P, Aguilar GS, Vaughn E, Safety Assessment of probiotics for human use. Landes bioscience; 2010. DOI: [10.4161/qmic.1.3.12127](https://doi.org/10.4161/qmic.1.3.12127)
- Fallah M, Amin N, Moghadaisan MA, Jafarnejad S, probiotics for the management of oral mucositis: an interpretive review of current evidence. Adv Pharm Bull; 2023. DOI: [10.34172/apb.2023.029](https://doi.org/10.34172/apb.2023.029)