

Perspektif Baru tentang Peran Probiotik: Laporan Kasus pada Pasien dengan Kolitis Ulseratif dan Limfoma Non-Hodgkin

Shed a new light on the role of probiotics: A case report on the patient with ulcerative colitis and Non-Hodgkin's lymphoma

Ge Recta Geson^{1*}, Adji Prayitno Setiadi²

¹ Master student, Faculty of Pharmacy, Universitas Surabaya, Surabaya, East Java, Indonesia, 60293

²Department of Clinical and Community Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Universitas Surabaya, Surabaya, East Java, Indonesia, 60293

*E-mail: recta.magister@gmail.com

ABSTRAK

Latar Belakang: Kolitis Ulseratif (UC) merupakan penyakit radang usus kronis (IBD) yang menyebabkan peradangan dan ulserasi pada lapisan dalam kolon dan rektum. UC meningkatkan risiko komplikasi serius, seperti kanker kolorektal dan limfoma. Limfoma Non-Hodgkin (NHL) adalah kelompok kanker pada sistem limfatik yang dapat muncul sebagai komplikasi UC, terutama pada pasien yang menerima terapi immunosupresif.

Presentasi Kasus: Seorang pasien laki-laki berusia 44 tahun datang dengan keluhan perdarahan gastrointestinal kronis sejak Januari 2022. Awalnya bersifat intermiten, frekuensi perdarahan meningkat dalam dua bulan berikutnya menjadi 10–14 kali per hari sehingga sangat mengganggu aktivitas sehari-hari. Pemeriksaan kolonoskopi dan histopatologi menegaskan diagnosis UC dan NHL. Pasien menjalani delapan siklus kemoterapi dengan tambahan suplementasi probiotik multistrain sebagai adjuvan dengan dosis 2×15 mL per hari selama 14 hari di antara siklus kemoterapi ke-6 dan ke-7, serta 2×15 mL per hari selama 21 hari di antara siklus ke-7 dan ke-8. Sebelum suplementasi probiotik, pasien mengalami efek samping kemoterapi yang memerlukan pengobatan suportif. Namun, setelah pemberian probiotik, efek samping menjadi lebih ringan dan tidak lagi memerlukan resep tambahan. Efek samping yang dilaporkan, termasuk malaise, mual, dan gangguan gastrointestinal, mereda lebih cepat dibandingkan periode sebelum suplementasi.

Kesimpulan: Kombinasi kemoterapi dengan suplementasi probiotik multistrain berpotensi menghambat progresi keganasan. Probiotik dapat memberikan manfaat terapeutik dengan meningkatkan apoptosis sel kanker sekaligus menurunkan peradangan pada UC

Kata Kunci: Kolitis Ulseratif, Limfoma Non-Hodgkin (NHL), Kemoterapi, probiotik multistrain

ABSTRACT

Background: Ulcerative Colitis (UC) is a chronic inflammatory bowel disease (IBD) that causes inflammation and ulceration of the inner lining of the colon and rectum. UC increases the risk of serious complications, such as colorectal cancer and lymphoma. Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) is a group of cancers of the lymphatic system that may arise as a complication of UC, particularly in patients receiving immunosuppressive therapy.

Case Presentation: A 44-year-old male patient presented with chronic gastrointestinal bleeding since January 2022. Initially intermittent, the frequency increased over the following two months to 10–14 episodes per day, severely affecting daily activities. Colonoscopy and histopathological examination confirmed a diagnosis of UC and NHL. The patient underwent eight cycles of chemotherapy, supplemented with adjuvant multistrain probiotics at a dose of 2×15 mL per day for 14 days between the 6th and 7th chemotherapy cycles, and 2×15 mL per day for 21 days between the 7th and 8th cycles. Prior to probiotic supplementation, the patient experienced chemotherapy side effects requiring supportive medications; however, after probiotic administration, these side effects became milder and no longer required additional prescriptions. Reported adverse effects, including malaise, nausea, and gastrointestinal disturbances, resolved more rapidly compared to the pre-supplementation period.

Conclusion: The combination of chemotherapy with multistrain probiotic supplementation has the potential to inhibit malignancy progression. Probiotics may provide therapeutic benefits by enhancing apoptosis in cancer cells while simultaneously reducing inflammation in UC.

Keywords: Ulcerative Colitis (UC), Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL), Chemotherapy, multistrain probiotic

Introduction

Colitis ulseratif (Ulcerative Colitis/UC) merupakan penyakit radang usus kronis yang ditandai dengan peradangan berulang dan ulserasi pada mukosa kolon serta rektum. Gejala utama yang sering muncul antara lain diare berdarah, nyeri perut, dan penurunan berat badan, yang dapat menurunkan

Submitted: | Revised: | Accepted: | Published: kualitas hidup pasien secara signifikan [1]. Selain gejala intestinal, UC juga berhubungan dengan berbagai komplikasi ekstraintestinal. Manifestasi muskuloskeletal, seperti artritis perifer dan ankylosing spondylitis, terjadi pada sekitar 10–20% kasus dan dapat bertahan meskipun kondisi usus sedang remisi [2]. Gangguan hepatobilier, terutama primary sclerosing cholangitis (PSC), ditemukan pada 2–7% pasien dan berpotensi

berkembang menjadi sirosis atau kolangiokarsinoma secara perlahan tanpa gejala awal yang jelas [3]. Selain itu, pasien UC juga memiliki risiko dua hingga tiga kali lebih tinggi mengalami tromboemboli vena (VTE), termasuk deep vein thrombosis (DVT) dan pulmonary embolism (PE), akibat adanya inflamasi sistemik kronis yang menimbulkan keadaan hiperkoagulabel [4,5].

Komplikasi serius lainnya adalah meningkatnya risiko malignansi, khususnya kanker kolorektal dan kelainan limfoproliferatif seperti Limfoma Non-Hodgkin (Non-Hodgkin's Lymphoma/NHL). NHL merupakan kelompok keganasan heterogen yang berasal dari sistem limfatik, dengan insidensi yang dilaporkan lebih tinggi pada pasien UC, terutama pada mereka yang menjalani terapi immunosupresif atau biologik jangka panjang [6,7]. Beberapa faktor yang berkontribusi terhadap peningkatan risiko NHL pada pasien UC antara lain: durasi penyakit yang panjang [8], penggunaan obat immunosupresif kronis seperti azathioprine atau methotrexate [9], penggunaan anti-TNF- α jangka panjang [10], serta faktor genetik dan lingkungan seperti infeksi Epstein-Barr virus [11].

Di Indonesia, data epidemiologi UC masih terbatas. Sebuah studi di RSUD Dr. Saiful Anwar, Malang, melaporkan bahwa dari 2.170 pasien yang menjalani kolonoskopi pada periode 2010–2014, sebanyak 176 pasien terdiagnosis UC, dengan prevalensi 8,2%. Distribusi pasien relatif seimbang antara laki-laki (53,4%) dan perempuan (46,6%), dengan usia rata-rata 41,6 tahun [12].

Penatalaksanaan pasien UC yang mengalami komplikasi NHL merupakan tantangan tersendiri, karena terapi kanker harus diimbangi dengan pengendalian inflamasi usus. Kemoterapi sistemik, seperti regimen R-CHOP, tetap menjadi terapi utama NHL karena secara langsung menargetkan proliferasi sel limfoid ganas [13]. Namun, kemoterapi dapat memperburuk disbiosis usus dan kerusakan mukosa, sehingga berpotensi memperparah gejala UC. Dalam konteks ini, probiotik menjadi pendekatan tambahan yang menjanjikan. Multistrain probiotik dapat membantu memulihkan keseimbangan mikroba usus, memperkuat integritas barier epitel, serta memodulasi respon imun tanpa menyebabkan immunosupresi sistemik. Probiotik menghasilkan short-chain fatty acids (SCFAs) seperti asam asetat, asam propionat dan asam butirat, yang berperan memperkuat barier mukosa, menekan produksi sitokin proinflamasi, dan mengurangi translokasi bakteri [14,15]. Sejumlah uji klinis juga menunjukkan bahwa suplementasi probiotik dapat membantu mempertahankan remisi UC [16], sehingga berpotensi dimanfaatkan sebagai terapi suportif pada pasien UC dengan komplikasi NHL.

Namun demikian, hingga saat ini belum banyak penelitian yang secara spesifik mengeksplorasi peran probiotik sebagai terapi pendamping dalam kasus UC yang berkembang menjadi NHL. Hal ini menunjukkan adanya gap penelitian yang penting untuk ditinjau, terutama dalam kaitannya dengan keamanan dan efektivitas probiotik sebagai terapi adjuvan pada kondisi klinis kompleks tersebut. Pada case report menyajikan beberapa fakta terkait keberhasilan terapi pada pasien yang didiagnosa UC yang berkembang menjadi NHL yang dilakukan sesuai dengan standar guideline kemoterapi NHL dengan adjuvant terapi pemberian multi strain probiotik

Pasien adalah seorang pria berusia 44 tahun yang mengalami perdarahan saat buang air besar sejak Januari 2022. Pada awalnya, pasien mengabaikan gejala tersebut karena sifatnya yang berselang-seling. Namun, dalam 2 bulan berikutnya, frekuensi buang air besar berdarah meningkat hingga 10–14 kali per hari, disertai kelemahan tubuh yang semakin berat sehingga mengganggu aktivitas sehari-hari, termasuk berpuasa. Pasien menjalani delapan siklus kemoterapi sekaligus mendapatkan probiotik multistrain tambahan setiap hari dengan dosis 2×15 ml selama 14 hari di antara siklus ke-6 dan ke-7 kemoterapi, serta suplementasi probiotik multistrain setiap hari 2×15 ml selama 21 hari di antara siklus ke-7 dan ke-8 kemoterapi. Sebelum mendapatkan probiotik multistrain tambahan, pasien mengalami efek samping kemoterapi yang memerlukan obat suportif; namun, setelah pemberian probiotik multistrain, efek samping menjadi lebih ringan dan tidak lagi memerlukan resep obat medis.

Temuan klinis

Pasien menunjukkan berbagai tanda klinis yang berkembang sejak Januari 2022 hingga evaluasi terakhir pada Februari 2023. Gejala utama adalah perdarahan saat buang air besar, yang pada awalnya bersifat intermiten tetapi meningkat drastis dalam dua bulan, dengan frekuensi 10–14 kali per hari. Kondisi ini menyebabkan pasien mengalami kelemahan tubuh yang signifikan sehingga mengganggu aktivitas sehari-hari.

Pada pemeriksaan tanda vital awal, tekanan darah pasien adalah 159/100 mmHg, denyut nadi 78 kali per menit, suhu tubuh 38°C , laju pernapasan 20 kali per menit, dan skala nyeri 3 dari 10. Setelah menjalani tiga siklus kemoterapi, pemeriksaan lanjutan menunjukkan tekanan darah 160/80 mmHg, denyut nadi meningkat menjadi 88 kali per menit, suhu tubuh $36,6^{\circ}\text{C}$, dan skala nyeri menurun menjadi 0 dari 10.

Koloskopi pertama pada Juni 2022 mendiagnosis Ulcerative Colitis (UC) yang diduga berkontribusi terhadap perdarahan gastrointestinal. Selain UC, pasien juga terdiagnosis Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) yang dikonfirmasi melalui biopsi patologi anatomi (PA). Pada kolonoskopi tindak lanjut kedua pada September 2022, pasien masih didiagnosis UC dan NHL.

Time line and Case presentation

Januari 2022: Pasien mulai mengalami buang air besar berdarah, tetapi diabaikan karena gejala muncul secara intermiten.

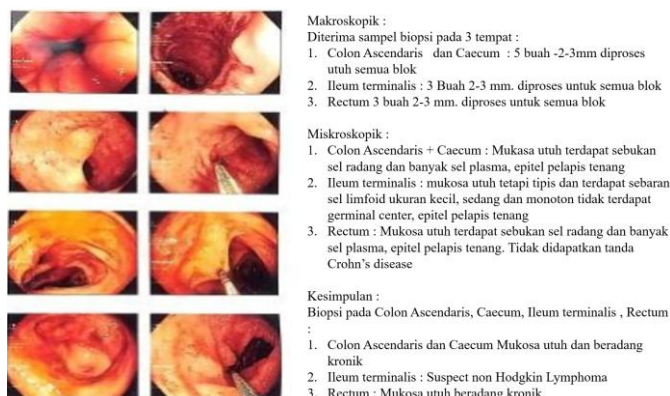
Maret–April 2022: Frekuensi buang air besar berdarah meningkat menjadi 10–14 kali per hari. Tubuh pasien mulai terasa lemah, aktivitas sehari-hari terganggu. Saat berpuasa, perdarahan tetap terjadi.

April 2022: Pasien memeriksakan diri ke dokter umum dan diduga menderita hemoroid. Namun, setelah pemeriksaan, sumber perdarahan diketahui bukan berasal dari rektum melainkan lebih dalam. Pasien kemudian direkomendasikan untuk menjalani kolonoskopi.

Mei 2022: Pasien berkonsultasi dengan dokter Sp.PD-KGEH di RS swasta dan dijadwalkan kolonoskopi

Juni 2022: sebelum dilakukan pemeriksaan kolonoskopi pertama, pemeriksaan tanda vital pasien yaitu tekanan darah 159/100 mmHg, denyut nadi 78 kali/menit, suhu tubuh $38,0^{\circ}\text{C}$,

respiratory rate 20 x/menit, Skala nyeri : 3/10. Kemudian dilakukan kolonoskopi dilakukan, sekaligus dilakukan biopsi pada beberapa titik untuk pemeriksaan Patologi Anatomi (PA). Hasil PA menunjukkan adanya peradangan disaluran usus besar, sel kanker aktif dan sel ganas dengan diagnosa penyakit Ulcerative Colitis (UC) dengan Non-Hodgkin Lymphoma (NHL). (gambar 1) sehingga pasien diarahkan untuk berkonsultasi lebih lanjut dengan dokter onkologi. Treatment sementara dilakukan pemberian mesalazine 1500 mg granule sehari sekali, mesalazine suppositoria 500 mg sehari sekali dan budesonide 3 mg sehari 3 kali.



Gambar 1. Hasil pemeriksaan kolonoskopi pertama dan patologi anatomi (biopsi)

Juni 2022: Setelah NHL ditemukan pada kolonoskopi pertama, pasien dirujuk ke onkolog Sp.PD-KHOM di RS swasta. Setelah membaca hasil kolonoskopi dan hasil Laboratorium PA, disarankan untuk segera menjalani 8 siklus kemoterapi.

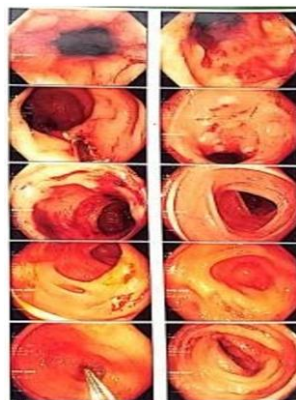
Juli – November 2022: Kemoterapi siklus 1–3 dilakukan di RS swasta. Selama kemoterapi pasien tetap merokok, mengalami penurunan nafsu makan akibat mual dan rasa pahit di mulut, tidak berolahraga, serta banyak tidur.

Kemoterapi I (11 Juli 2022): cyclophosphamide 1000 mg, vincristine 2 mg, doxorubicin 80 mg. Terapi efek samping Kemoterapi I: domperidone, lansoprazole, simeticon

Kemoterapi II (2 Agustus 2022): cyclophosphamide 1000 mg, vincristine 2 mg, doxorubicin 80 mg. Terapi efek samping kemoterapi II: domperidone, lansoprazole, simeticon

Kemoterapi III (23 Agustus 2022): cyclophosphamide 1000 mg, vincristine 2 mg, doxorubicin 80 mg. Terapi efek samping kemoterapi III: Becom C tablet, Tagyt, Cefixime

September 2022: Sebelum dilakukan kolonoskopi kedua, pemeriksaa tanda vital pasien dengan hasil tekanan darah : 160/80 mm/Hg, denyut nadi 88x/menit, suhu badan : 36,6 °C, RR: 20 x/menit, skala nyeri: 0 (1-10) Setelah menjalani 3 siklus kemoterapi, pasien diminta melakukan kolonoskopi kedua di RS swasta untuk melihat perkembangan NHL (gambar 2). mesalazine 1x sehari, budesonide 3 mg, 3x sehari.



Pada anus terjadi hemoroid interna
Pada Rectosigmoid terdapat banyak ulcer sampai jarak 25 cm
Pada Colon Ascendens dan Caecum tampak multiple ulcer di colon

Diagnosa :
1. Colitis ulcerative dengan crohn's disease
2. Non-Hodgkin Lymphoma ileum terminalis
3. Hemoroid interna

Gambar 2. Hasil pemeriksaan kolonoskopi kedua

September 2022: Kemoterapi siklus 4–6 dilakukan di Rumah Sakit swasta. Kemoterapi IV (14 September 2022): cyclophosphamide 1000 mg, vincristine 2 mg, doxorubicin 80 mg, Pengobatan efek samping kemoterapi IV: Tablet Becom C, tagyt, cefixime

Kemoterapi V (5 Oktober 2022): cyclophosphamide 1000 mg, vincristine 2 mg, doxorubicin 80 mg, Pengobatan efek samping kemoterapi V: lansoprazole, ondansetron, neurodex, sucralfate

Kemoterapi VI (26 Oktober 2022): cyclophosphamide 1000 mg, vincristine 2 mg, doxorubicin 80 mg Pengobatan efek samping kemoterapi VI: lansoprazole, ondansetron, neurodex, sucralfate.

November 2022: Dilakukan suplementasi probiotik multistrain setiap hari 2 x 15 ml selama 14 hari di antara kemoterapi ke-6 dan ke-7, serta suplementasi probiotik multistrain setiap hari 2 x 15 ml selama 21 hari di antara kemoterapi ke-7 dan ke-8.

Kemoterapi VII (16 November 2022): cyclophosphamide 1000 mg, vincristine 2 mg, doxorubicin 80 mg.

Kemoterapi VIII (7 Desember 2022): cyclophosphamide 1000 mg, vincristine 2 mg, doxorubicin 80 mg

Februari 2023: Kolonoskopi ke-3 dilakukan setelah kemoterapi ke-8 di Rumah Swasta. Hasil kolonoskopi ke-3 dan pemeriksaan PA disampaikan kepada dokter spesialis onkologi, menurut penjelasan dokter onkologi peradangan telah banyak berkurang, tersisa sekitar setengah meter, dan sel-sel kanker dalam kondisi lemah dengan kesimpulan sudah tidak ditemukan keganasan dan peradangan kolon berkurang sebesar 50% (gambar 3).



Anus : Hemoroid interna
Rectum : tampak mukosa hiperemi, permukaan irregular nodulated disertai erosi mulai 5-25 cm dari anus, dikerjakan biopsi di beberapa tempat
Colon Ascendens : hiperemi ringan , mukosa licin
colon transversum hingga caecum : kesan dalam batas normal

Makroskopik :
Diterima 4 bahan biopsy 2-3 mm
Diproses semua blok

Mikroskopik :
Mukosa usus utuh terdapat sebaran sel radang mn, epitel pelapis tenang. Tidak di dapatkan tanda keganasan

Kesimpulan :
sudah tidak ditemukan keganasan dan peradangan kolon berkurang sebesar 50%

Gambar 3. Hasil pemeriksaan kolonoskopi ketiga dan patologi anatomi (biopsi)

Diskusi

Pasien menjalani serangkaian pemeriksaan diagnostik untuk mengevaluasi kondisi perdarahan saluran cerna. Pada Juni 2022, kolonoskopi pertama dilakukan, dan pasien didiagnosis dengan Ulcerative Colitis (UC), yang dikonfirmasi

melalui gambaran endoskopi serta riwayat perdarahan berkepanjangan (gambar 1). UC dapat menyebabkan peradangan kronis pada mukosa kolon, yang memperburuk gejala perdarahan serta meningkatkan risiko komplikasi. Pemberian mesalazine 1500 mg granule sehari sekali, mesalazine suppositoria 500 mg sehari sekali dan budesonide 3 mg sehari 3 kali merupakan langkah tepat sesuai dengan guideline terapi UC [2; 17-19]. Penanganan UC mild-moderat yaitu penggunaan mesalazine (golongan 5-ASA) dikombinasi dengan budesonide (golongan kortikosteroid). Mesalazine merupakan antiinflamasi lokal pada saluran cerna dengan mekanisme farmakologi menghambat produksi prostaglandin, leukotrien, dan sitokin proinflamasi di mukosa usus yang bertujuan untuk mengurangi peradangan pada mukosa usus besar, first line therapy pada kasus Ulcerative Colitis (UC), baik fase akut maupun pemeliharaan remisi. Sedangkan budesonide merupakan obat golongan kortikosteroid dengan efek inflamasi yang tinggi di usus karena mengalami first-pass metabolisme di hati sehingga efek sistemiknya lebih rendah dibanding prednisone yang cocok digunakan untuk Mengontrol inflamasi pada IBD (Inflammatory Bowel Disease), khususnya UC dan Crohn's disease mengatasi fase flare/aktif untuk mengurangi inflamasi berat di saluran cerna [2; 17-19]. Tujuan terapi pemberian mesalazine dan budesonide yaitu untuk remisi klinis (bebas gejala diare/bleeding), remisi endoskopik (mukosa membaik, tidak ada ulserasi aktif), pencegahan relaps jangka panjang dan peningkatan kualitas hidup pasien sambil menunggu hasil biopsi keluar.

Hasil biopsi dari beberapa titik di usus diambil dan dikirim ke laboratorium Patologi Anatomi (PA) menunjukkan adanya sel kanker aktif dengan sifat ganas, yaitu Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) sehingga pasien dikonsultasikan kepada dokter onkologi untuk menjalankan terapi kemoterapi selama 8 siklus dengan guideline kemoterapi regimen CHOP. CHOP adalah kombinasi kemoterapi multi-obat yang digunakan sejak 1970-an untuk terapi limfoma. Nama "CHOP" berasal dari huruf depan tiap obatnya C = Cyclophosphamide (alkylating agent), H = Hydroxydaunorubicin (nama lain: Doxorubicin atau Adriamycin, anthracycline), O = Oncovin (nama dagang dari Vincristine, alkaloid vinca) P = Prednisone (kortikosteroid) [13, 20,21]. CHOP adalah gold standard therapy untuk NHL yang masing-masing berfungsi sebagai Cyclophosphamide (Agen alkilasi) yang merusak DNA sel kanker dan menghambat replikasi sel kanker, Doxorubicin (antibiotik anthracycline) yang berfungsi sebagai interkalasi DNA, menghambat enzim topoisomerase II, menghasilkan radikal bebas untuk merusak DNA sel kanker, Vincristine (Oncovin) yaitu menghambat polimerisasi mikrotubulus untuk menghentikan mitosis sel kanker. Prednisone (kortikosteroid) yang berperan untuk menurunkan inflamasi, membantu menekan reaksi imun, dan mengurangi mual dari kemoterapi [22-24]

Pada siklus kemoterapi 1-3 pasien juga mengalami efek samping hilang nafsu makan, mual, perubahan rasa air liur (pahit), dan kelelahan meningkat. Pada kemoterapi siklus pertama dan kedua untuk mengurangi rasa mual, stress ulcer diberikan terapi antiemetic domperidone untuk mengurangi rasa sebah dan kembung diberikan simeticon dan untuk mengurangi stress ulcer diberikan obat golongan PPI yaitu lansoprazol. Pada kemoterapi siklus ketiga pasien mulai

merasakan lemah dan letih serta kelelahan secara berlebihan sehingga diberikan complete multivitamin Becom C. untuk mengatasi diare diberikan antibiotic cefixime serta tagyt untuk memperbaiki konsistensi fesesnya. Setelah dilakukan terapi CHOP selama kemoterapi siklus ketiga gambaran hasil kolonoskopi yang ditunjukkan pada gambar 2. Tidak menunjukkan bukti klinis yang mengalami perbaikan yang signifikan, pasien mengalami hemoroid interna pada daerah anus, ulcerative sepanjang 25 cm pada daerah rectosigmoid dan multiple ulcerative pada daerah colon ascendans dan caecum sehingga diberikan mesalazine 1x sehari, budesonide 3 mg, 3x sehari untuk mengurangi multiple ulcerative di saluran cerna.

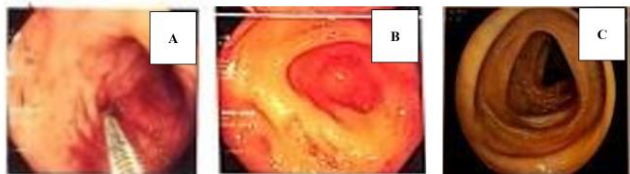
Pada siklus kemoterapi 4-6 pasien mengalami efek samping yang sama dengan kondisi yang lebih parah sehingga diberikan obat antiemetic yang lebih kuat yaitu ondansetron serta untuk mengatasi ulkus ulcerative diberikan sucralfate dan kondisi malaise (kelelahan yang berlebih) diberikan vitamin neurodex. Efek samping kemoterapi tidak dapat hindari karena obat kemo bersifat cytotoksik pada sel yang sehat. Sel normal yang memiliki masa replikasi yang cepat seperti sel folikel rambut, sel kulit, sel mukosa dan epitel usus sudah tentu terdampak. Efek kemoterapi pada sel folikel rambut akan mengalami alopecia (kerontokan). Efek kemoterapi pada sel kulit akan mengalami hiperpigmentasi. Efek kemoterapi pada sel mukosa dan sel epitel usus akan mengalami peradangan (mucositis), ulcerative dan diare [25-27].

Untuk mengurangi efek samping kemoterapi, pemberian probiotik multistrain dimulai sejak siklus ke-6 pascakemoterapi dengan dosis 2 x 15 ml per hari. Suplementasi diberikan selama 14 hari di antara siklus ke-6 dan ke-7, kemudian dilanjutkan selama 21 hari di antara siklus ke-7 dan ke-8. Pola pemberian ini terbukti membantu memperbaiki keseimbangan mikrobiota usus, mempercepat pemulihan mukosa, serta mengurangi intensitas dan durasi efek samping kemoterapi. Probiotik multistrain berperan dalam menjaga keseimbangan mikrobiota usus, yang dapat membantu mempercepat pemulihan mukosa usus, mengurangi peradangan, serta meningkatkan respons imun tubuh terhadap kanker [9].

Doxorubicin awalnya ditemukan pada tahun 1967 merupakan obat antibiotik golongan antrasiklin yang diproduksi oleh *Streptomyces peucetius* yang sangat bersifat cytotoksik [28,29]. Karena efek samping cytotoxiknya yang sangat dominan sehingga doxorubicin tidak dijadikan obat antibiotik namun dijadikan obat kemoterapi. Efek antibiotik pada doxorubicin tetap ada sehingga membunuh flora normal di dalam usus yang menyebabkan terjadinya dysbiosis mikrobiota didalam usus [30]. Pemberian probiotik sangatlah dianjurkan pada penggunaan obat menyebabkan terjadinya dysbiosis mikrobiota didalam usus.

Dengan suplementasi probiotik multistrain rutin setelah kemoterapi ke-6, tidak ada lagi obat tambahan yang diberikan untuk mengatasi efek samping kemoterapi setelah siklus ke-7 dan ke-8. Sebelumnya, gejala efek samping muncul hingga hari ke-7 pasca-kemoterapi, namun setelah suplementasi probiotik multistrain, gejala menurun dan hanya muncul pada hari ke 1-3 pasca-kemoterapi. Terapi adjuvan dengan pemberian probiotik multistrain dapat secara signifikan menurunkan peradangan pada pasien UC dengan NHL (gambar 4), serta

secara bermakna mengurangi efek samping kemoterapi, sehingga mengurangi durasi dan penggunaan obat tambahan untuk mengatasi efek samping kemoterapi. Suplementasi probiotik multistrain dapat membantu memperbaiki mikrobiota usus, mengurangi efek samping kemoterapi seperti mual, muntah, diare, nyeri perut, serta meningkatkan kualitas hidup pasien kanker, termasuk pasien yang menjalani pengobatan NHL [31].



Gambar 4. Hasil pemeriksaan kolonoskopi A. Sebelum kemoterapi, B. Setelah kemoterapi siklus 1-3 tanpa pemberian probiotik multistain. C. Setelah kemoterapi siklus 6-7 dengan pemberian probiotik multistain.

Suplementasi probiotik multistrain secara signifikan mengurangi gejala gastrointestinal akibat kemoterapi, sehingga menurunkan penggunaan obat simptomatis dan durasi penggunaan obatnya untuk efek samping efek dari kemoterapi [32]. Suplementasi *Lactobacillus rhamnosus* GG terbukti menurunkan peradangan pada pasien dengan UC akibat kemoterapi, melalui mekanisme pembentukan biofilm yang melindungi mukosa usus [33]. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa probiotik multistrain dapat meningkatkan efektivitas terapi kanker melalui mekanisme Short-Chain Fatty Acids (SCFA) yang menstimulasi apoptosis sel kanker dan memperbaiki integritas mukosa usus [14, 34,35].

Pasien UC yang menerima probiotik multistrain mengalami penurunan peradangan mukosa usus yang signifikan dibandingkan dengan kelompok placebo pada beberapa penelitian yang telah dilaporkan [36]. Hal ini menunjukkan peran probiotik multistrain dalam memperkuat integritas mukosa usus dan menurunkan peradangan kronis yang dapat memicu kanker sekunder [36]. Suplementasi probiotik multistrain secara signifikan meningkatkan kadar SCFA (asam asetat, asam propionat dan asam butirat) dalam feses pasien kanker kolorektal yang menjalani kemoterapi [14]. Secara mekanisme farmakologi, SCFA yang dihasilkan oleh probiotik ini menginduksi apoptosis sel kanker dan memperkuat integritas mukosa [34,35]. Berbagai penelitian menunjukkan bahwa suplementasi semacam ini meningkatkan kadar SCFA dan mengurangi peradangan kronis, yang berpotensi menurunkan risiko keganasan sekunder [36, 33].

Pemberian kemoterapi dan adjuvant terapi probiotik multistain pada kasus ini memiliki keberhasilan terapi yang nyata dengan peradangan telah banyak berkurang, tersisa sekitar setengah meter, dan sel-sel kanker dalam kondisi lemah dengan kesimpulan sudah tidak ditemukan keganasan dan peradangan kolon berkurang sebesar 50%.

Kesimpulan

Kombinasi kemoterapi dengan suplementasi probiotik multistrain berpotensi menghambat progresi keganasan sel kanker NHL. Probiotik dapat memberikan manfaat terapeutik dengan meningkatkan apoptosis pada sel kanker sekaligus menurunkan peradangan pada ulcerative colitis.

Acknowledgment

Terima kasih kepada semua pihak yang telah banyak membantu dan berkerja sama dalam pengumpulan data penelitian *case report* ini.

Funding

Penelitian ini disupport dan didani oleh PT. AMA

References

- [1] Ortiz LMG, Anselmi FJ, Rivera JR, Quiles WC, Santiago RM. Non-Hodgkin's lymphoma presenting as ulcerative colitis. *Bol Asoc Med P R*. 2006;98(2):140-3.
- [2] Dipiro JT, Yee GC, Posey LM, Haines ST, Nolin TD, Ellingrod VL. *Pharmacotherapy: A pathophysiologic approach*. 11th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2020.
- [3] Dyson JK, Beuers U, Jones DEJ, Lohse AW, Hudson M. Primary sclerosing cholangitis. *Lancet*. 2018;391(10139):2547-59. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30300-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30300-3)
- [4] Grainge MJ, West J, Card TR. Venous thromboembolism during active disease and remission in inflammatory bowel disease: A cohort study. *Lancet*. 2010;375(9715):657-63. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61963-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61963-2)
- [5] Papa A, Gerardi V, Marzo M, Felice C, Rapaccini GL, Gasbarrini A, Armuzzi A. Venous thromboembolism in patients with inflammatory bowel disease: Focus on prevention and treatment. *World J Gastroenterol*. 2014;20(12):3173-9. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i12.3173>
- [6] Han K, Yu C, Yang SK, Jeong YH, Park I, Lee KH, Kim HC, Kim JC. A case of non-Hodgkin's lymphoma in ulcerative colitis. *J Korean Soc Coloproctol*. 2005;21:52-6.
- [7] Yu J, Refsum E, Wieszczy P, Helsing L, Perrin V, Högdén A, Løberg M, Blom J, Bretthauer M, Adami H, Ye W, Kalager M. Risk of malignant lymphomas in patients with inflammatory bowel disease: A population-based cohort study. *BMJ Open Gastroenterol*. 2023;10:e001037. <https://doi.org/10.1136/bmjgast-2022-001037>
- [8] Palli D, Trallori G, Bagnoli S, Saieva C, Tarantino O, Ceroti M, D'Albasio G, Pacini F, Amorosi A, Masala G. Hodgkin's disease risk is increased in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2000;119(3):647-53. <https://doi.org/10.1053/gast.2000.16487>
- [9] Walinjar S, Kumar A, Sharma P, Gupta P, Bansal N, Singla V, Anikhindi S, Arora A. Multifocal colorectal non-Hodgkin's lymphoma in a patient with ulcerative colitis: A case report. *Indian J Pathol Microbiol*. 2021;64(5):92. https://doi.org/10.4103/IJPM.IJPM_654_19
- [10] Van Hauwaert V, Meers S, Verhoef G,

- Vermeire S, Rutgeerts P, Van Assche G. Rectal non-Hodgkin's lymphoma in an infliximab treated patient with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *J Crohns Colitis*. 2010;4(6):683-6. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2010.06.006>
- [11] Rasmussen SL, Thomsen C. Rectal Hodgkin lymphoma in a patient with ulcerative colitis: A case study. *Diagn Pathol*. 2015;10(1):25. <https://doi.org/10.1186/s13000-015-0271-7>
- [12] Mustika S, Triana N. The prevalence, profile, and risk factor of patients with ulcerative colitis at Dr. Saiful Anwar Malang General Hospital. 2016.
- [13] Coiffier B, Lepage E, Brière J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, Morel P, Van Den Neste E, Salles G, Gaulard P, Reyes F, Lederlin P, Gisselbrecht C; Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA). CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2002;346(4):235-42.
- [14] Koh A, De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Bäckhed F. From dietary fiber to host physiology: Short-chain fatty acids as key bacterial metabolites. *Cell*. 2016;165(6):1332-45. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.05.041>
- [15] Louis P, Flint HJ. Formation of propionate and butyrate by the human colonic microbiota. *Environ Microbiol*. 2017;19(1):29-41. <https://doi.org/10.1111/1462-2920.13589>
- [16] Kruis W, Frick P, Pokrotnieks J, Lukas M, Fixa B, Kascák M, Kamm MA, Weismueller J, Beglinge C, Stolte M, Wolff C, Schulze J. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. *Gut*. 2004;53(11):1617-23. <https://doi.org/10.1136/gut.2003.037747>
- [17] Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ, Limdi JK, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2019;68(Suppl 3):s1-106. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318484>
- [18] Feuerstein JD, Isaacs KL, Schneider Y, Siddique SM, Falck-Ytter Y, Singh S. AGA clinical practice guidelines on the management of moderate to severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2020;158(5):1450-61. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.01.006>
- [19] Magro F, Doherty G, Peyrin-Biroulet L, Svrcek M, Borralho Nunes P, Armuzzi A, et al. ECCO guidelines on ulcerative colitis: 2022 update of the therapeutics. *J Crohns Colitis*. 2022;16(1):2-17. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab178>
- [20] Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA). Long-term results of the GELA study, R-CHOP vs CHOP in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2006;104(11):1383-90.
- [21] Hou S, Yang W. A meta-analysis on rituximab combined CHOP chemotherapy for non-Hodgkin lymphoma in China. *Saudi Med J*. 2011;32(7):675-80.
- [22] Nakamura N, Abe Y, Ito K, et al. A randomized phase 2/3 study of R-CHOP vs CHOP combined with dose-dense rituximab for DLBCL: the JCOG0601 trial. *Blood Adv*. 2021;5(4):984-99.
- [23] Tilly H, Seymour JF, et al. R-CHOP with or without bevacizumab in previously untreated DLBCL: final MAIN study outcomes. *Haematologica*. 2015;100(12):1727-35.
- [24] Zhou Z, Sehn LH, Ritchie D, et al. Randomized phase III trial of ibrutinib and rituximab plus CHOP in non-germinal center B-cell diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2019;37(15):1285-95.
- [25] National Cancer Institute. Chemotherapy and you: support for people with cancer. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2021.
- [26] Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison's principles of internal medicine. 20th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2018.
- [27] Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, Bast RC, Gansler TS, Holland JF, Frei E. Holland-Frei cancer medicine. 6th ed. Hamilton: BC Decker; 2003.
- [28] Scotti C, Hutchinson CR. Enhanced antibiotic production by manipulation of the *Streptomyces peucetius* dnrH and dnmT genes involved in doxorubicin (adriamycin) biosynthesis. *J Bacteriol*. 1996;178(24):7316-21.
- [29] Yang S, Gui J, Zhang Z, Tang J, Chen S, et al. Enhancement of doxorubicin production in *Streptomyces peucetius* by genetic engineering and process optimization. *AMB Express*. 2024;14:41.

- [30] Van der Zanden SY, Qiao X, Neefjes J, et al. New insights into the activities and toxicities of the old anticancer drug doxorubicin. *FEBS J.* 2021;288(21):6095-111.
- [31] Aliyah R, As'ad S. Prebiotics for chemotherapy-induced lower intestinal mucositis (CIM) with moderate protein energy malnutrition: A case report. *Curr Dev Nutr.* 2022;6:734. <https://doi.org/10.1093/cdn/nzac062.003>
- [32] Rodriguez-Arrastia AM, Martinez-Ortigosa A, Rueda-Ruzafa L, Folch Ayora A, Ropero-Padilla C. Probiotic supplements on oncology patients' treatment-related side effects: A systematic review of randomized controlled trials. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(8):4265. <https://doi.org/10.3390/ijerph18084265>
- [33] Qiu X, Han X, Zhang X, Teng LA, Sriwastva MK, Zhen L, Li Z, Liu M, Ren Y, Wang S. *Lactobacillus rhamnosus* alleviates colitis caused by chemotherapy via biofilm formation. *J Gastroenterol Hepatol.* 2023;38(7):1158-69. <https://doi.org/10.1111/jgh.16164>
- [34] Huang F, Li S, Chen W, Han Y, Yao Y, Yang L, Li Q, Xiao Q, Wei J, Liu Z, Chen T, Deng X. Postoperative probiotics administration attenuates gastrointestinal complications and gut microbiota dysbiosis caused by chemotherapy in colorectal cancer patients. *Nutrients.* 2023;15(2):356. <https://doi.org/10.3390/nu15020356>
- [35] Yuniarti F, Syahrir M, Ali Z, Andayani YD, Djameluddin N. The effect of probiotics on short chain fatty acid levels in colorectal cancer patients who undergoing chemotherapy at Dr. Mohammad Hoesin General Palembang Hospital. *J Med Health Stud.* 2022;3(4):71-5. <https://doi.org/10.32996/jmhs.2022.3.4.10>
- [36] Bjarnason I, Sission G, Hayee B. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of a multi-strain probiotic in patients with asymptomatic ulcerative colitis and Crohn's disease. 2019.

