

EFEKTIVITAS GLUTAMIN ORAL SEBAGAI TERAPI MUKOSITIS ORAL PADA PASIEN KANKER DENGAN RADIOTERAPI DAN ATAU KEMOTERAPI: EVIDENCE-BASED CASE REPORT

Arina Fatharani Adiningrat^{1*}, Yohannessa Wulandari²

¹⁻²Departemen Ilmu Gizi, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia, Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta, Indonesia

^{*}Email Korespondensi: arina.fadin@gmail.com

Abstract: Effectiveness of Oral Glutamine as a Therapy for Oral Mucositis in Cancer Patients With Radiotherapy and/or Chemotherapy. Patients undergoing radiotherapy and/or chemotherapy are at high risk of developing oral mucositis due to the toxicity of cancer treatment. This side effect contributes to increased morbidity, decreased quality of life, prolonged hospitalization, and delays in cancer therapy. Glutamine is an amino acid that serves as an energy source and nitrogen donor in the healing process of tissue damaged by radiotherapy and/or chemotherapy. The aim of this study was to evaluate the effectiveness of oral glutamine as a treatment for oral mucositis in patients receiving radiotherapy and/or chemotherapy. A literature search was conducted in three major databases: PubMed, Cochrane Library, and Scopus, using eligibility criteria. Literature search conducted from 2000–2021. Two meta-analyses were identified that met the clinical question and eligibility criteria. Both meta-analyses demonstrated that oral glutamine reduced the incidence of severe oral mucositis by 47–53% (RR 0.47–0.48), shortened the duration of severe mucositis by approximately 3–4 days, and decreased opioid requirements (RR 0.65), feeding-tube use (RR 0.58–0.61), and treatment interruptions (RR 0.63–0.70). The results showed that oral glutamine is effective as a treatment for oral mucositis in patients undergoing radiotherapy and/or chemotherapy.

Keywords: Oral Glutamine, Oral Mucositis, Radiotherapy And/Or Chemotherapy

Abstrak: Efektivitas Glutamin Oral Sebagai Terapi Mukositis Oral pada Pasien Kanker Dengan Radioterapi dan atau Kemoterapi. Pasien yang menjalani radioterapi dan atau kemoterapi berisiko tinggi mengalami mukositis oral akibat toksisitas terapi. Efek samping mukositis oral ini berkontribusi terhadap peningkatan morbiditas, penurunan kualitas hidup, perpanjangan lama rawat inap, serta penundaan pengobatan kanker. Glutamin merupakan asam amino yang berperan sebagai sumber energi dan donor nitrogen dalam proses penyembuhan jaringan yang rusak akibat radioterapi dan atau kemoterapi. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui efektivitas glutamin oral sebagai terapi mukositis oral pada pasien dengan radioterapi dan atau kemoterapi. Pencarian literatur dilakukan pada tiga database besar yaitu *Pubmed*, *Cochrane Library*, dan *Scopus* menggunakan kriteria eligibilitas. Literatur dilakukan pada tahun 2000–2021. Terdapat dua artikel meta-analisis yang relevan dengan pertanyaan klinis dan kriteria eligibilitas. Kedua meta-analisis tersebut menunjukkan bahwa glutamin oral menurunkan kejadian mukositis berat sebesar 47–53% (RR 0,47–0,48), memperpendek durasi mukositis berat hingga 3–4 hari, serta menurunkan kebutuhan opioid (RR 0,65), penggunaan selang makan (RR 0,58–0,61), dan interupsi terapi (RR 0,63–0,70). Hasil penelitian menunjukkan glutamin oral efektif sebagai terapi mukositis oral pada pasien dengan radioterapi dan atau kemoterapi.

Kata Kunci: Glutamin Oral, Mukositis Oral, Radioterapi dan atau Kemoterapi

PENDAHULUAN

Sekitar 80% pasien dengan kanker kepala dan leher mendapatkan terapi radiasi. Mayoritas pasien akan mengalami toksisitas akibat radiasi, terutama apabila radioterapi dikombinasikan dengan kemoterapi. Mukositis oral merupakan salah satu komplikasi klinis utama dari terapi radiasi, khususnya pada pasien kanker kepala dan leher.(Pulito *et al.*, 2020) Sekitar 56% pasien yang menerima radioterapi mengalami mukositis oral derajat 3 dan 4. Angka ini meningkat hingga 90% pada pasien yang menjalani kombinasi kemoterapi dan radioterapi. Tingginya angka kejadian mukositis ini mendorong penelitian lebih lanjut mengenai mekanisme biologis yang mendasari progresi kerusakan mukosa akibat terapi kanker. Efek samping dan akibat mukositis oral akibat radiasi bervariasi dari disfagia pada 56% pasien, penggunaan opioid pada 53% pasien, penurunan berat badan 3–7 kg, pemasangan selang makanan dan rawat inap (masuk ICU) pada 15% pasien, dan modifikasi atau penghentian pengobatan pada 11–16% pasien.(Maria, Eliopoulos and Muanza, 2017)

Mukositis akibat radioterapi terjadi melalui mekanisme bertahap yang dimulai dari kerusakan langsung DNA sel epitel mukosa oleh paparan radiasi, kemudian memicu pelepasan sitokin pro-inflamasi dan ROS (*reactive oxygen species*), lalu proses ini berlanjut ke fase kerusakan vaskular, dan apoptosis sel, yang akhirnya menyebabkan ulserasi pada mukosa mulut.(Singh and Singh, 2020) Proses seluler ini kemudian berlanjut pada gangguan fungsi makan dan imunitas, yang secara klinis berdampak signifikan terhadap status nutrisi dan perjalanan terapi kanker. Tingginya insidensi mukositis oral pada pasien dengan radioterapi dan atau kemoterapi berpotensi menurunkan asupan nutrisi dan meningkatkan risiko malnutrisi hingga 90%. Malnutrisi pada pasien kanker dapat menurunkan efektivitas terapi kanker karena terganggunya absorpsi dan metabolisme obat secara optimal sehingga respons terhadap terapi

menurun dan durasi terapi memanjang.(Zheng *et al.*, 2021) Malnutrisi juga dapat memperlambat pemulihan radioterapi dan kemoterapi, menurunkan kualitas hidup, serta meningkatkan mortalitas sebanyak 10–20% yang secara khusus terkait dengan gejala malnutrisi daripada diagnosis kanker itu sendiri. Di sisi lain, mukositis derajat berat sering kali menyebabkan penundaan radioterapi atau kemoterapi sehingga meningkatkan risiko progresi penyakit yang pada akhirnya dapat memperburuk prognosis pasien.(Hunter *et al.*, 2020)

Kondisi-kondisi ini membutuhkan intervensi suportif yang dapat memperkuat integritas mukosa dan meminimalkan toksisitas terapi. Salah satu intervensi yang banyak diteliti adalah glutamin, sebuah asam amino yang berperan penting dalam perbaikan jaringan. Glutamin merupakan sumber energi dan donor nitrogen bagi proses penyembuhan jaringan yang rusak akibat radioterapi dan kemoterapi.(Anderson and Lalla, 2020) Sebuah studi prospektif dari Fatima *et al* mengevaluasi efektivitas pemberian glutamin oral dalam mengurangi keparahan mukositis oral yang diinduksi oleh radioterapi pada pasien kanker kepala dan leher. Hasilnya pemberian glutamin oral sebelum radioterapi secara signifikan dapat menunda onset dan mengurangi keparahan mukositis oral pada pasien dengan kanker kepala dan leher yang menjalani radioterapi dengan atau tanpa kemoterapi.(Fatima *et al.*, 2024) Berbeda dengan *randomized clinical trial* dari Collo *et al* yang mengemukakan bahwa pemberian glutamin oral pada pasien kanker kepala dan leher dapat membatasi keparahan mukositis oral, sehingga meningkatkan toleransi terhadap kemoterapi dan kualitas hidup, namun tidak bermakna secara statistik.(Collo *et al.*, 2018) Variasi temuan ini menunjukkan perlunya evaluasi yang lebih komprehensif terhadap bukti yang ada.

Mengingat mukositis oral dapat menyebabkan peningkatan morbiditas dan mortalitas, penurunan kualitas hidup, perpanjangan lama rawat inap,

belum adanya penggunaan glutamin oral sebagai terapi untuk mukositis oral pada pasien kanker yang menjalani radioterapi dan atau kemoterapi, serta belum ada tinjauan berbasis bukti terbaru yang mengonsolidasikan efektivitasnya pada pasien dengan kombinasi radioterapi dan kemoterapi meskipun beberapa studi menunjukkan

Pertanyaan klinis pada penelitian ini adalah apakah glutamin oral efektif sebagai terapi mukositis oral pada pasien kanker dengan radioterapi dan atau kemoterapi?

manfaat glutamin oral, maka diperlukan pencarian bukti lebih lanjut untuk mengevaluasi efektivitas glutamin oral dalam mengurangi keparahan atau mempercepat penyembuhan mukositis oral pada pasien kanker yang menerima terapi radiasi dan atau kemoterapi.

METODE

P : Pasien kanker dengan radioterapi dan atau kemoterapi

I : Glutamin oral

C : Tidak mendapat glutamin oral

O : Perbaikan derajat keparahan mukositis oral

Tabel 1. Indikator dan Hasil Penilaian *Validity, Importance, dan Applicability*

Komponen	Indikator	Penilaian	Kesimpulan
<i>Validity</i>	<i>Randomization, blinding, baseline similarity, follow-up, ITT, heterogeneity analysis</i>	Baik– Sangat baik	Valid, Level of Evidence 1A
<i>Importance</i>	<i>Effect size (RR 0.47–0.48), ARR 20–30%, NNT 3–5, durasi lebih pendek, kebutuhan opioid/NGT turun</i>	Efek klinis besar	Manfaat bermakna secara klinis
<i>Applicability</i>	<i>Populasi, intervensi, luaran, feasibility</i>	Sesuai dengan pasien kasus	Dapat diterapkan dalam praktik klinis

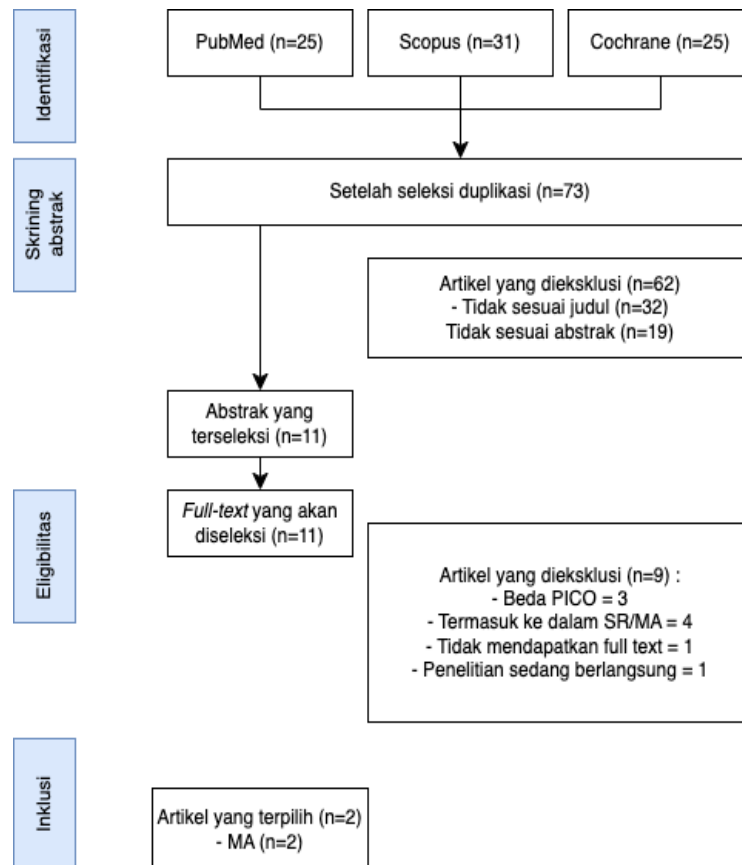
Strategi Pencarian

Pencarian literatur dilakukan pada tiga database *Pubmed, Scopus, dan Cochrane*. Pencarian dilakukan menggunakan *advanced searching* dengan menggabungkan *MeSH Terms* dan *title/abstract* dari masing-masing komponen PICO dan desain penelitian, serta menggunakan *boolean operator* "OR" untuk meningkatkan sensitivitas dan "AND" untuk meningkatkan spesifisitas (Tabel 1). Kata kunci yang digunakan *radiotherapy, radiation therapy, chemotherapy, chemoradiotherapy, oral glutamine, L-glutamine, L glutamine, oral mucositis, oromucositis, systematic review, meta-analysis, randomized controlled trial*.

Setelah mendapatkan hasil pencarian artikel, dilakukan penyaringan terhadap kemungkinan duplikasi dengan bantuan program *Covidence*. Jika ditemukan hasil pencarian berupa SR/MA yang menggunakan RCT maka artikel RCT yang sudah termasuk di dalam SR/MA akan dikeluarkan untuk menghindari duplikasi. Artikel yang didapat kemudian diseleksi dengan cara membandingkan judul dan abstrak dengan PICO dari pertanyaan klinis. Untuk semua artikel yang didapat, dilakukan seleksi berdasarkan kriteria eligibilitas. Setelah mendapat artikel yang sesuai dengan kriteria lalu dilanjutkan dengan telaah kritis. Proses pencarian dan pemilihan artikel dirangkum pada Gambar 1.

Tabel 2. Strategi dan Hasil Pencarian Artikel

Database	Strategi	Hits	Artikel
Pubmed	((((((((((chemoradiotherapy[MeSH Terms]) OR (radiochemotherapy[MeSH Terms])) OR (chemoradiotherapy[Title/Abstract])) OR (radiochemotherapy[Title/Abstract])) OR (radiation therapy[MeSH Terms])) OR (chemotherapy[Title/Abstract])) OR (radiotherapy[Title/Abstract])) AND (((oral glutamine[MeSH Terms]) OR (oral glutamine[Title/Abstract])) OR (L-glutamine[Title/Abstract])) OR (L-Glutamine[Title/Abstract])) AND (((oral mucositis[MeSH Terms]) OR (oral mucositis[Title/Abstract])) OR (oromucositis[Title/Abstract]))	25	2
	TITLE-ABS-KEY (mucositis OR oral AND mucositis) AND TITLE-ABS-KEY (glutamine OR oral AND glutamine) AND TITLE-ABS-KEY (cancer OR neoplasm) AND TITLE-ABS-KEY (radiotherapy OR radiation) AND TITLE-ABS-KEY (randomized AND controlled AND trial OR meta AND analysis)	31	1
	ID Search Hits		
	#1 MeSH descriptor: [Chemoradiotherapy] explode all trees 1188		
	#2 (chemotherapy):ti,ab,kw 85143		
	#3 (radiotherapy):ti,ab,kw 36905		
	#4 (radiation therapy):ti,ab,kw 21006		
	#5 MeSH descriptor: [Glutamine] explode all trees 681	25	0
	#6 (glutamine):ti,ab,kw 2187		
	#7 (oral mucositis):ti,ab,kw 2419		
	#8 MeSH descriptor: [Mucositis] explode all trees 393		
	#9 #1 OR #2 OR #3 OR #4 112059		
Cochrane	#10 #5 OR #6 2250		
	#11 #7 OR #8 2547		
	#12 #9 AND #10 AND #11 25		



Gambar 1. Alur Pencarian Literatur

Kriteria Eligibilitas

Kriteria inklusi :

1. Subjek penelitian merupakan pasien dengan diagnosis kanker yang sedang menjalani radioterapi dan atau kemoterapi
2. Intervensi yang diteliti berupa perbandingan antara pemberian glutamin oral sebagai terapi mukositis oral akibat radiasi dengan tanpa pemberian glutamin oral
3. Luaran yang diteliti adalah penurunan derajat atau percepatan kesembuhan mukositis oral akibat radioterapi dan atau kemoterapi
4. Penelitian dengan desain *systematic review/meta-analysis* dari *randomized controlled trial*,

serta penelitian dengan desain *randomized controlled trial*.

Kriteria eksklusi :

1. Penelitian yang tidak didapatkan artikel *full-text* nya
2. Penelitian yang dipublikasi dalam bahasa selain bahasa Inggris dan bahasa Indonesia
3. Penelitian yang masih berlangsung

Metode Telaah Kritis

Metode telaah kritis dilakukan pada seluruh artikel yang terpilih dengan mengkaji *validity, importance, applicability* (VIA) menggunakan *FAITH* (*Find, Appraise, Include, Total up, Heterogenity*) Tool sesuai dengan tipe studi terapi.

Tabel 3. Karakteristik Studi

Artikel	Desain Studi	Populasi	Intervensi	Luaran
Alsubaie, et al. (2021)	<i>Systematic Review and Meta Analysis</i>	Pasien dewasa dengan diagnosa kanker kepala leher yang menjalani radioterapi atau kemoradioterapi Sebelas RCT (n=922)	458 subjek mendapatkan glutamin oral	Insidensi mukositis oral, frekuensi mukositis oral <i>grade severe</i> , rata-rata maksimal <i>grade</i> mukositis oral, durasi pada mukositis oral <i>grade severe</i> , onset mukositis oral, frekuensi penggunaan analgesik opioid, frekuensi penggunaan <i>nasogastric tube</i> , frekuensi interupsi terapi (radioterapi atau kemoradioterapi)
Tang, et al. (2022)	<i>Meta Analysis</i>	Pasien dewasa (14 RCT) dan pasien anak (1 RCT) dengan diagnosis kanker yang menjalani radioterapi, kemoterapi, atau kemoradioterapi Lima belas RCT (n=988)	489 subjek mendapatkan glutamin oral	Derajat keparahan mukositis oral yang dinilai dengan perubahan <i>grade</i> , penggunaan <i>feeding tube</i> , penggunaan analgesik opioid, insidensi rawat di RS akibat mukositis oral, dan insidensi interupsi radioterapi dan atau kemoterapi

RCT, *randomized controlled trial*

Tabel 4. Kriteria Validitas

	PICO	Desain studi	Randomisasi	Kesamaan perlakuan	Blinding	Similaritas	Pengukuran luaran	Kualitas penelitian	Level of evidence
Alsubaie et al., (2021)	+	+	+	+	+	+	+	Tinggi	1a
Tang et al., (2022)	+	+	+	+	+	+	+	Tinggi	1a

Tabel 5. Kriteria Relevansi

	Kesamaan populasi	Kesamaan intervensi	Kesamaan luaran
Alsubaie et al., (2021)	+	+	+
Tang et al., (2022)	+	+	+

HASIL

Dari ketiga database didapatkan 2 *meta-analysis* yang terpilih untuk selanjutnya dilakukan telaah kritis. Berdasarkan kriteria dari *Oxford Centre for Evidence Based Medicine, level of evidence* dari artikel dengan SR/MA termasuk level satu. Subjek pada dua artikel penelitian adalah pasien kanker yang menjalani radioterapi dan atau kemoterapi dengan mukositis oral dan diberikan terapi berupa glutamin oral atau plasebo untuk menilai luaran berupa perbaikan atau kesembuhan dari mukositis oral

Dua *meta-analysis* yang memenuhi keseluruhan kriteria inklusi dan relevansi terhadap pertanyaan klinis, yaitu Alsubaie et al. (2021) dan Tang et al. (2022). Meta-analisis Alsubaie et al., yang mencakup 922 pasien dari 11 RCT, menunjukkan bahwa glutamin oral menurunkan insidensi mukositis berat ($\geq$ grade 3) secara signifikan dengan *relative risk* (RR) 0,48, yang berarti penurunan risiko sebesar 52% dibandingkan kontrol. Selain itu, durasi mukositis berat berkurang sekitar 3–4 hari, skor maksimal mukositis lebih rendah, dan kebutuhan opioid menurun secara bermakna. Penggunaan *nasogastric tube* (NGT) juga lebih jarang pada kelompok glutamin (RR 0,58), dan interupsi terapi radioterapi atau kemoradioterapi berkurang (RR 0,63), menunjukkan manfaat klinis yang jelas dalam mempertahankan kontinuitas terapi kanker. Meta-analisis Tang et al., yang menganalisis 988 pasien dari 15 RCT, memberikan hasil konsisten dengan penurunan keparahan mukositis

(SMD -0,49), penurunan insidensi mukositis berat (RR 0,47), penurunan penggunaan *feeding tube* (RR 0,61), serta penurunan kebutuhan opioid (RR 0,65). Studi ini juga melaporkan penurunan rawat inap dan interupsi terapi (RR 0,70), menguatkan bukti bahwa glutamin berkontribusi pada stabilitas status klinis selama pengobatan.

Telaah kritis menunjukkan bahwa kedua meta-analisis memiliki validitas metodologis yang tinggi, ditandai dengan desain RCT, randomisasi adekuat, *blinding* pada sebagian besar penelitian, serta kesamaan karakteristik dasar antara kelompok intervensi dan kontrol. Heterogenitas antar studi memang ada, namun sudah ditangani melalui analisis sensitivitas dan pendekatan statistik yang sesuai. Dari aspek *importance*, efek yang diperoleh bernilai klinis signifikan, dengan estimasi *absolute risk reduction* sekitar 20–30 persen dan *number needed to treat* (NNT) sekitar 3–5 pasien untuk mencegah satu kejadian mukositis berat. Ini adalah nilai yang sangat menguntungkan dalam konteks onkologi. Dari aspek *applicability*, seluruh luaran, populasi, dan jenis intervensi sangat relevan dengan praktik klinis sehari-hari, terutama pada pasien kanker kepala-leher atau kanker lain yang menjalani radioterapi dan/atau kemoterapi. Glutamin oral mudah tersedia, aman, dan dapat diberikan dengan rentang dosis 10–30 gram per hari sepanjang terapi, sehingga intervensi ini sangat *feasible* untuk diterapkan.

PEMBAHASAN

Mekanisme Patofisiologis Mukositis dan Peran Glutamin

Secara fisiologis, mukositis oral yang disebabkan oleh radioterapi dan kemoterapi berkembang melalui lima fase utama yaitu inisiasi, pensinyalan, inflamasi, ulserasi, serta penyembuhan. Proses ini diawali dengan fase inisiasi, ketika terapi kanker memicu kerusakan DNA sel epitel basal dan suprabasal melalui pembentukan *reactive oxygen species* (ROS). Kematian sel-sel ini

menyebabkan pelepasan *damage-associated molecular patterns* (DAMPs) yang mengaktifasi berbagai jalur transduksi sinyal inflamasi, termasuk aktivasi faktor transkripsi *nuclear factor kappa B* (NF- κ B) yang mengatur lebih dari 200 gen proinflamasi, seperti *tumor necrosis factor* (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), dan interleukin-1 β (IL-1 β). Sitokin-sitokin ini memperparah kerusakan mukosa dengan menghancurkan jaringan ikat dan endotel, menghambat oksigenasi

jaringan, serta mempercepat apoptosis sel epitel. Jalur molekuler lain seperti *cellular jun proto-oncogene* (c-JUN), *c-Jun N-terminal kinase* (JNK), dan *nuclear factor erythroid 2* (NRF2) juga turut aktif dan merangsang ekspresi protein antioksidan sebagai respons terhadap stres oksidatif. Selain itu, terapi kanker juga merusak fibroblas yang mengaktifkan *activator protein-1* (AP-1) dan merangsang sekresi enzim *matrix metalloproteinase-1* (MMP-1) dan *matrix metalloproteinase-3* (MMP-3), yang berperan dalam degradasi matriks kolagen subepitel dan membran dasar epitel, sehingga memperburuk kerusakan jaringan mukosa. Kemudian dalam fase signaling dan amplifikasi, kerusakan jaringan mengaktivasi jalur NF- κ B dan meningkatkan ekspresi sitokin proinflamasi seperti TNF- α , IL-1 β , dan IL-6, yang memperparah inflamasi.(Pulito *et al.*, 2020)

Glutamin berperan penting sebagai agen terapeutik yang dapat mengintervensi hampir semua fase patogenesis mukositis. Pada fase inisiasi, glutamin berperan sebagai substrat utama untuk sintesis *glutathione*, antioksidan intraseluler utama yang menetralkan ROS dan menurunkan stres oksidatif pada jaringan mukosa.(Tsujimoto *et al.*, 2023) Dalam fase amplifikasi dan inflamasi, glutamin terbukti menekan aktivasi jalur NF- κ B dan mengurangi produksi sitokin proinflamasi, sehingga meredakan intensitas inflamasi mukosa.(Silva, Santos and Lopes, 2020) Pada fase ulserasi, ketika integritas epitel terganggu dan mukosa rentan terhadap kolonisasi mikroba, glutamin mendukung produksi IgA serta menjaga keseimbangan mikrobiota, memperkuat penghalang imunologis dan mempercepat transisi ke fase penyembuhan.(Kim *et al.*, 2022) Glutamin juga memperlihatkan kemampuan dalam modulasi imun melalui peningkatan aktivitas limfosit intraepitelial, yang secara langsung memperkuat perlindungan mukosa terhadap infeksi sekunder selama fase ulserasi.(Chattopadhyay, Dhar and Roy, 2021) Di fase akhir penyembuhan,

glutamin meningkatkan ekspresi *epidermal growth factor* (EGF) dan *ornithine decarboxylase* (ODC) yang mendorong proliferasi dan regenerasi epitel mukosa.(Cheng *et al.*, 2021) Selain itu, glutamin menjadi prekursor penting dalam sintesis purin dan pirimidin, yang sangat diperlukan untuk replikasi DNA dan pemulihan sel. Dengan demikian, glutamin tidak hanya bekerja sebagai antioksidan dan imunomodulator, tetapi juga mempercepat regenerasi jaringan dan memperkuat mukosa secara sistemik dan lokal.

Efektivitas Klinis Berdasarkan Bukti Meta-Analysis

Efek protektif glutamin terhadap mukositis oral terutama disebabkan oleh perannya sebagai sumber energi utama bagi sel epitel mukosa yang rusak akibat radioterapi atau kemoterapi, sehingga mempercepat regenerasi dan perbaikan jaringan. Glutamin merupakan prekursor untuk glutathione yang dapat merangsang produksi heksosamin dan sekresi IgA sehingga memperkuat penghalang mukosa terhadap infeksi serta mengaktifkan ornithine dekarboksilase, yang mendorong sintesis DNA dan mempercepat perbaikan sel. Selain itu, glutamin memiliki efek antiinflamasi dengan menurunkan produksi sitokin proinflamasi seperti TNF- α dan IL-6, serta meningkatkan kadar glutathione yang akan menurunkan produksi prostaglandin E2, mediator inflamasi yang berperan dalam kerusakan mukosa. Glutamin juga berperan dalam menghambat jalur apoptosis, sehingga melindungi sel epitel dari kematian dini dan mempertahankan integritas mukosa. Secara klinis, hal ini terlihat dalam penurunan keparahan mukositis ($\geq$ grade 3), berkurangnya kebutuhan opioid, dan menurunnya gangguan terapi, menunjukkan bahwa glutamin bekerja secara sistemik dan lokal dalam mendukung pemulihan mukosa pasien kanker yang menjalani terapi radiasi atau kemoterapi.(Pattanayak *et al.*, 2016; Alsubaie *et al.*, 2021; Tang *et al.*, 2022)

Variasi Efek, Sumber Heterogenitas, dan Potensi *Publication Bias*

Sebuah studi dari Ibrahim, et al juga mendukung efek protektif dari glutamin oral terhadap mukositis oral. Penelitian ini menganalisis perubahan kadar *transforming growth factor-β1* (TGF-β1) dalam saliva sebagai penanda biokimia inflamasi yang berkaitan dengan mukositis. Hasilnya, kadar TGF-β1 saliva menurun signifikan pada kelompok glutamin, sedangkan pada kelompok plasebo justru meningkat. Penelitian ini menyimpulkan glutamin oral dalam bentuk suspensi terbukti secara signifikan menurunkan keparahan mukositis oral akibat radioterapi pada pasien kanker kepala-leher, mengurangi nyeri, penggunaan opioid, dan penurunan berat badan. Secara biokimia, glutamin bekerja dengan menurunkan kadar TGF-β1 saliva, menghambat jalur inflamasi, dan mempercepat regenerasi mukosa, sehingga memberikan efek protektif baik secara lokal maupun sistemik.(Ibrahim et al., 2024)

Beberapa studi lain mendukung bahwa glutamin berperan dalam menstabilkan mikrobiota oral dan intestinal, yang ikut berperan dalam mempertahankan fungsi epitel mukosa selama terapi kanker. Stabilitas mikrobiota ini mengurangi kolonisasi bakteri oportunistik yang memperburuk inflamasi mukosa. Efek protektif glutamin dianggap lebih nyata bila diberikan sebagai bagian dari terapi multimodal bersama dengan mikronutrien lain seperti seng dan vitamin B kompleks. Menurut studi dari Kim et al, pendekatan kombinasi ini menurunkan onset awal mukositis dan mempercepat waktu penyembuhan hingga 4 hari lebih cepat dibanding kontrol. Glutamin oral juga dapat meningkatkan kemampuan antioksidan intrinsik jaringan mukosa, sehingga menekan progresi mukositis melalui modulasi stres oksidatif.(Silva, Santos and Lopes, 2020; Kim et al., 2022) Studi dari Naseri et al. mengatakan bahwa glutamin tidak hanya mempercepat penyembuhan mukositis, tetapi juga efektif dalam mencegah penurunan

berat badan yang sering menyertai kondisi tersebut, yang menandakan peran ganda glutamin dalam terapi suportif pasien kanker dengan mukositis oral akibat radioterapi maupun kemoterapi.(Naseri, Sadeghi and Afshar, 2022)

Studi eksperimental oleh Cheng et al menilai pentingnya waktu pemberian glutamin, di mana pemberian profilaksis sejak minggu pertama terapi memberikan efek lebih kuat dibandingkan jika diberikan setelah timbul gejala.(Cheng et al., 2021) Hal ini menekankan pentingnya glutamin sebagai terapi preventif. Studi oleh Ibrahim et al menunjukkan bahwa penggunaan glutamin secara konsisten memberikan efek sistemik berupa peningkatan massa otot, penurunan inflamasi sistemik, dan menurunnya biomarker stres oksidatif, yang semuanya turut berkontribusi terhadap perbaikan kondisi mukosa secara umum pada pasien kanker.(Ibrahim et al., 2024) Sebuah studi prospektif dari Papanikolopoulou et al pada pasien kanker toraks dan saluran pencernaan atas menunjukkan bahwa suplementasi glutamin oral secara signifikan mengurangi insidensi dan keparahan mukositis oral yang diinduksi oleh radioterapi, sekaligus memperbaiki kualitas hidup pasien tanpa menimbulkan efek samping yang berarti. Glutamin berperan dalam menekan proses inflamasi dan mempercepat regenerasi jaringan mukosa yang rusak selama terapi radiasi.(Papanikolopoulou et al., 2021) Sedangkan studi dari Hassanein et al dalam uji klinis *triple-blind* melaporkan bahwa suplementasi oral L-glutamine 5g yang diberikan bersama maltodekstrin dalam suspensi tiga kali sehari selama fase awal radioterapi kepala leher berhasil menurunkan tingkat keparahan mukositis, memperbaiki nyeri dan kualitas hidup, serta mencegah penurunan berat badan.(Hassanein et al., 2025)

Studi dari Alsubaie, et al menunjukkan bahwa pemberian glutamin oral tidak secara signifikan menurunkan insiden mukositis oral

akibat radiasi pada semua derajat namun secara bermakna mengurangi frekuensi mukositis berat ($\geq$ grade 3). Glutamin juga menurunkan skor maksimal mukositis secara signifikan serta memperpendek durasi mukositis berat. Selain itu, glutamin mengurangi penggunaan opioid, kebutuhan selang nasogastrik, dan gangguan terapi, sehingga menunjukkan manfaat klinis yang signifikan dalam meringankan dampak mukositis oral akibat radioterapi pada pasien kanker kepala dan leher.(Alsubaie *et al.*, 2021)

Studi dari Tang, *et al* melaporkan hasil yang sama dengan studi dari Alsubaie, *et al.* yang menunjukkan bahwa glutamin secara signifikan menurunkan keparahan mukositis dan insiden mukositis berat. Selain itu, glutamin juga mengurangi kebutuhan penggunaan opioid, pemasangan selang nasogastrik, rawat inap, dan gangguan terapi.(Tang *et al.*, 2022) Dosis glutamin oral pada studi Alsubaie, *et al* bervariasi antar studi, namun umumnya berkisar antara 10–15 gram per hari, sedangkan pada studi Tang, *et al* antara 2–30 g per hari, sehingga menyebabkan perbedaan efek protektif terhadap mukosa. Pemberian glutamin pada kedua studi menggunakan metode langsung ditelan atau kumur untuk efek lokal dan diberikan sebelum atau bersamaan dengan dimulainya radioterapi atau kemoterapi. Rata-rata diberikan setiap hari selama masa terapi, yaitu sekitar 5–7 minggu, tergantung pada protokol terapi kanker masing-masing studi, misalnya studi Tsujimoto *et al.* memberikan 10 g glutamin 3 kali per hari selama radioterapi sedangkan studi Chattopadhyay *et al.* memberikan glutamin 2 jam sebelum radioterapi.(Alsubaie *et al.*, 2021; Tang *et al.*, 2022)

Studi dari Alsubaie, *et al* memiliki kekuatan sebagai meta-analisis terbaru dan komprehensif yang secara khusus meneliti pasien dengan kanker kepala dan leher, serta mengevaluasi berbagai parameter efikasi untuk menyajikan kesimpulan yang holistik. Meskipun hasil *pooled analysis* menunjukkan heterogenitas yang tinggi, peneliti

mengatasinya melalui pendekatan *leave-one-out analysis*. Namun, studi ini memiliki keterbatasan yaitu jumlah RCT yang dianalisis relatif kecil, sehingga tidak memungkinkan dilakukannya analisis subkelompok. Selain itu, terdapat variasi dalam karakteristik pasien dan dosis glutamin antar studi, yang dapat mempengaruhi hasil akhir. Sementara, studi oleh Tang, *et al* menunjukkan kekuatan dalam penerapan kriteria inklusi yang terdefinisi dengan jelas, sehingga meningkatkan validitas hasil. Meta-analisis ini juga dilengkapi dengan strategi pencarian literatur yang sistematis dan komprehensif untuk meminimalkan bias, serta melakukan analisis sensitivitas untuk memperkuat validitas temuan. Namun, penelitian ini tidak melakukan registrasi klinis, dan menunjukkan heterogenitas signifikan pada luaran insiden serta derajat keparahan mukositis oral, yang tetap tinggi meskipun telah dilakukan analisis subkelompok.

Potensi *publication bias* juga perlu diperhatikan, terutama karena sebagian besar studi yang ditemukan cenderung melaporkan hasil yang menguntungkan bagi glutamin, sementara penelitian dengan hasil negatif atau netral lebih jarang dipublikasikan. Tang *et al.* mengevaluasi asimetri *funnel plot* dan menyatakan adanya kemungkinan *publication bias* ringan, meskipun tidak cukup kuat untuk mengubah kesimpulan utama meta-analisis. Selain bias publikasi, ukuran sampel kecil pada beberapa RCT dan ketidakteraturan pelaporan luaran ikut berkontribusi terhadap ketidakpastian data. Hal ini menunjukkan bahwa meskipun bukti yang tersedia konsisten mendukung efektivitas glutamin, variabilitas antar studi tetap menjadi pertimbangan dalam interpretasi dan generalisasi hasil.

Keterbatasan Bukti dan Arah Penelitian Selanjutnya

Dari telaah kritis, didapatkan bahwa glutamin oral mengurangi tingkat keparahan dari mukositis oral yang disebabkan radioterapi dan atau kemoterapi. Selain itu, durasi mukositis

oral pun menjadi lebih singkat sehingga penggunaan analgesik opioid, penggunaan NGT, insidensi rawat inap akibat mukositis oral, dan interupsi radioterapi atau kemoradioterapi juga berkurang. Namun, belum ada konsensus mengenai dosis optimal glutamin dan apakah pemberian lokal (kumur) lebih superior daripada pemberian oral. Mayoritas studi juga dilakukan pada kanker kepala-leher, sedangkan bukti pada kanker lain masih lebih terbatas. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk menentukan formulasi terbaik, waktu pemberian paling efektif, serta kombinasi glutamin dengan nutrisi imunomodulator lainnya.

KESIMPULAN

Konsistensi bukti dari meta-analisis dan berbagai RCT menunjukkan bahwa glutamin oral efektif dan aman sebagai terapi adjuvan mukositis oral, khususnya pada pasien kanker kepala-leher yang menjalani radioterapi atau kemoradioterapi. Mekanisme multimodal glutamin yang meliputi efek antioksidan, antiinflamasi, imunomodulator, dan regenerative mendukung kesimpulan bahwa suplementasi glutamin dapat menjadi bagian penting dari manajemen suportif untuk mengurangi toksisitas terapi kanker dan mempertahankan keberlanjutan pengobatan. Glutamin oral dapat direkomendasikan sebagai terapi mukositis oral pada pasien kanker dengan radioterapi dan atau kemoterapi. Pada pasien kasus, glutamin oral dapat diberikan glutamin oral 30 g per hari, dalam tiga dosis terpisah mulai sebelum hingga sesudah terapi untuk mengurangi derajat keparahan dan durasi mukositis oral.

DAFTAR PUSTAKA

Alsubaie, H.M. *et al.* (2021) 'Glutamine for prevention and alleviation of radiation-induced oral mucositis in patients with head and neck squamous cell cancer: Systematic review and meta-analysis of controlled trials', *Head & Neck*, 43(10), pp. 3199–3213. Available at:

<https://doi.org/10.1002/hed.26798>.

Anderson, P.M. and Lalla, R. V. (2020) 'Glutamine for Amelioration of Radiation and Chemotherapy Associated Mucositis during Cancer Therapy', *Nutrients*, 12(6), p. 1675. Available at: <https://doi.org/10.3390/nu12061675>.

Chattopadhyay, I., Dhar, R. and Roy, B. (2021) 'Immunomodulatory effects of glutamine supplementation in chemotherapy-induced oral mucositis: Systematic review and meta-analysis', *Nutrition Reviews*, 79(9), pp. 1047–1058. Available at: <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuaa128>.

Cheng, K. *et al.* (2021) 'Timing and protocol of oral glutamine supplementation for prevention of mucositis in cancer therapy: A narrative review', *Current Oncology Reports*, 23(11), pp. 1–8. Available at: <https://doi.org/10.1007/s11912-021-01082-2>.

Collo, A. *et al.* (2018) 'Study of efficacy of glutamine in prevention of oral mucositis in head-neck oncological patients undergoing to chemoradiotherapy', *Clinical Nutrition*, 37, pp. S81–S82. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.06.1323>.

Fatima, K. *et al.* (2024) 'Oral glutamine: Is there a role in the amelioration of radiation-induced mucositis? A prospective case-control study at a tertiary care centre in North India', *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 20(3), pp. 858–862. Available at: https://doi.org/10.4103/jcrt.jcrt_2742_22.

Hassanein, F.E.A. *et al.* (2025) 'L-arginine vs. L-glutamine oral suspensions for radiation-induced oral mucositis: a triple-blind randomized trial', *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 151(7), p. 198. Available at:

- <https://doi.org/10.1007/s00432-025-06213-x>.
- Hunter, M. et al. (2020) 'Toxicities Caused by Head and Neck Cancer Treatments and Their Influence on the Development of Malnutrition: Review of the Literature', *European Journal of Investigation in Health, Psychology and Education*, 10(4), pp. 935–949. Available at: <https://doi.org/10.3390/ejihpe10040066>.
- Ibrahim, S.S. et al. (2024) 'Clinical and biochemical assessment of the effect of glutamine in management of radiation induced oral mucositis in patients with head and neck cancer: Randomized controlled clinical trial', *Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery*, 125(3), p. 101827. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jormas.2024.101827>.
- Kim, Y.J. et al. (2022) 'Combined Oral Glutamine, Zinc, and Vitamin B Complex to Prevent Mucositis in Chemoradiotherapy: A Randomized Trial', *Integrative Cancer Therapies*, 21, pp. 1–9.
- Maria, O.M., Eliopoulos, N. and Muanza, T. (2017) 'Radiation-Induced Oral Mucositis', *Frontiers in Oncology*, 7. Available at: <https://doi.org/10.3389/fonc.2017.00089>.
- Naseri, K., Sadeghi, H. and Afshar, S. (2022) 'The Effect of Glutamine Supplementation on Oral Mucositis and Nutritional Status in Cancer Patients Undergoing Chemoradiotherapy: A Randomized Controlled Trial', *Nutrition and Cancer*, 74(3), pp. 898–905. Available at: <https://doi.org/10.1080/01635581.2021.1952448>.
- Papanikolopoulou, A. et al. (2021) 'Use of oral glutamine in radiation-induced adverse effects in patients with thoracic and upper aerodigestive malignancies: Results of a prospective observational study', *Oncology Letters*, 23(1), p. 19. Available at: <https://doi.org/10.3892/ol.2021.13137>.
- Pattanayak, L. et al. (2016) 'Management of Chemoradiation-Induced Mucositis in Head and Neck Cancers With Oral Glutamine', *Journal of Global Oncology*, 2(4), pp. 200–206. Available at: <https://doi.org/10.1200/JGO.2015.000786>.
- Pulito, C. et al. (2020) 'Oral mucositis: the hidden side of cancer therapy', *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 39(1), p. 210. Available at: <https://doi.org/10.1186/s13046-020-01715-7>.
- Silva, R.O., Santos, K.C. and Lopes, R. V. (2020) 'L-glutamine modulates intestinal inflammation and microbiota during mucositis', *Chemico-Biological Interactions*, 316, p. 108919. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2019.108919>.
- Singh, V. and Singh, A. (2020) 'Oral mucositis', *National Journal of Maxillofacial Surgery*, 11(2), pp. 159–168. Available at: https://doi.org/10.4103/njms.NJM_S_10_20.
- Tang, G. et al. (2022) 'Role of Glutamine in the Management of Oral Mucositis in Patients with Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials', *Nutrition and Cancer*, 74(2), pp. 482–495. Available at: <https://doi.org/10.1080/01635581.2021.1889623>.
- Tsujimoto, T. et al. (2023) 'L-Glutamine and Survival of Patients with Locally Advanced Head and Neck Cancer Receiving Chemoradiotherapy', *Nutrients*, 15(19), p. 4117. Available at: <https://doi.org/10.3390/nu15194117>.
- Zheng, Z. et al. (2021) 'The Effects of Early Nutritional Intervention on Oral Mucositis and Nutritional Status of Patients With Head and Neck Cancer Treated With Radiotherapy', *Frontiers in*

Oncology, 10. Available at:
<https://doi.org/10.3389/fonc.2020.595632>.