

# Efektivitas *Lactobacillus plantarum* terhadap Serum Immunoglobulin E Total dan Indeks Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD) Pasien Dermatitis Atopik Dewasa

## (The efficacy of *Lactobacillus plantarum* on Total Immunoglobulin E Serum and Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD) Index in Adult with Atopic Dermatitis)

Laissa Bonita, Cita Rosita Sigit Prakoeswa, Afif Nurul Hidayati

Departemen/Staf Medik Fungsional Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin

Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Soetomo Surabaya

### ABSTRAK

**Latar Belakang:** Dermatitis Atopik (DA) dapat disebabkan oleh ketidakseimbangan sel *T-helper* (Th) 1 dan Th2 yang diduga memengaruhi kadar imunoglobulin (Ig) E, yang juga memengaruhi indeks *Scoring Atopic Dermatitis* (SCORAD). Studi mengenai efek terapi probiotik pada DA telah dilakukan, namun hanya sedikit dilakukan pada dewasa dan hasilnya bervariasi. *Lactobacillus plantarum* IS-10506 (LP IS-10506) adalah probiotik *indigenous* asal Indonesia yang telah diuji secara *in vitro* maupun *in vivo*. **Tujuan:** Mengevaluasi efek terapi probiotik LP IS-10506 terhadap serum Ig E total dan indeks SCORAD dalam pengobatan DA. **Metode:** Uji klinis acak terkontrol tersamar ganda terhadap 30 pasien, dilakukan randomisasi untuk mendapatkan probiotik atau plasebo selama 8 minggu. Kadar serum Ig E total dan indeks SCORAD dievaluasi sebelum dan sesudah intervensi. **Hasil:** Lima belas subjek kelompok probiotik dan 15 subjek kelompok plasebo telah menyelesaikan studi. Tidak didapatkan perbedaan bermakna rerata kadar Ig E total kelompok probiotik dan plasebo pada akhir studi, masing-masing  $470,833 \pm 751,329$  IU/ml dan  $222,826 \pm 181,681$  IU/ml ( $p=0,350$ ). Rerata penurunan indeks SCORAD pada kelompok probiotik lebih besar dibandingkan plasebo dengan perbedaan bermakna pada akhir studi, masing-masing  $9,6133 \pm 2,552$  dan  $13,133 \pm 5,029$  ( $p=0,022$ ). **Simpulan:** Tidak didapatkan perbedaan bermakna pemberian probiotik dalam hal penurunan kadar serum Ig E total dibandingkan kelompok kontrol. Penurunan indeks SCORAD bermakna pada kelompok probiotik dibandingkan kelompok kontrol.

**Kata kunci:** dermatitis atopik, imunologi, probiotik, *Lactobacillus plantarum*.

### ABSTRACT

**Background:** Atopic dermatitis (AD) can be caused by dysregulation of T-helper cell (Th)1 and Th2 that influence the level of immunoglobulin (Ig) E and interfere Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD) index. The therapeutic effects of probiotic in atopic dermatitis (AD) has demonstrated, but there were only few studies in adults and the results were inconsistent. *Lactobacillus plantarum* IS-10506 (LP IS-10506) is an indigenous lactobacillus originated from Indonesia that has been tested *in vitro* and also *in vivo*. **Purpose:** To evaluate the efficacy of LP IS-10506 on total IgE serum and SCORAD index in the treatment of AD. **Methods:** This was a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, 30 patients were randomized to take probiotic or placebo for 8 weeks. Total IgE serum level and SCORAD index were evaluated before and after intervention. **Results:** Fifteen patients in probiotic group and 15 patients in placebo group completed the study. Our findings revealed that there is no significant difference in total IgE serum between probiotic and placebo,  $470.833 \pm 751.329$  IU/ml and  $222.826 \pm 181.681$  IU/ml ( $p=0,350$ ). The mean SCORAD index reduction in the probiotic group was greater than placebo with significant difference in the end of study,  $9.6133 \pm 2.552$  and  $13.133 \pm 5.029$  ( $p=0.022$ ). **Conclusion:** There were no significant differences in the administration of probiotics in the level of total serum Ig E compared to the control group. However, SCORAD index in probiotic group showed a significantly greater reduction compared to the control group.

**Key words:** atopic dermatitis, immunology, probiotic, *Lactobacillus plantarum*.

Alamat korespondensi: Cita Rosita Sigit Prakoeswa, Departemen/Staf Medik Fungsional Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Soetomo, Jl. Mayjen Prof. Dr. Moestopo No. 6-8 Surabaya 60131, Indonesia. Telepon: +62315501609, e-mail: cita-rosita@fk.unair.ac.id

### PENDAHULUAN

Dermatitis atopik (DA) adalah penyakit keradangan kulit yang bersifat kronis residif, dan umumnya terkait riwayat atopi pasien atau keluarganya

seperti asma serta rinitis alergi. Penyakit ini sering berkaitan dengan gangguan fungsi sawar kulit, sensitisasi alergen, dan infeksi kulit yang rekuren.<sup>1</sup> Studi epidemiologi menunjukkan prevalensi DA di seluruh dunia berkisar antara 1-20%.<sup>2</sup> Patofisiologi DA kompleks dan dipengaruhi oleh berbagai faktor termasuk faktor imunologi, DA dapat disebabkan oleh ketidakseimbangan T *helper* (Th)-1 dan Th2. Peran Th2 dalam respons imun seluler terhadap antigen lingkungan atau alergen pada imunopatogenesis DA telah dijelaskan berupa ekspresi sitokin, interleukin (IL) -4, IL-5, IL-9, dan IL-13. Sebagian besar pasien DA mengalami peningkatan eosinofil dan *immunoglobulin E* (IgE) di dalam sirkulasi. Sebesar 80% anak dengan DA pada akhirnya akan mengalami rinitis alergi dan asma, hal ini menunjukkan bahwa alergi pada sistem pernapasan dan DA memiliki hubungan sistemik yang sama. Peningkatan respons IgE dan eosinofil itu mencerminkan peningkatan ekspresi sitokin sel Th2. Sel Th2 akan memproduksi IL-4, IL-5, dan IL-3 yang akan meningkatkan regulasi IgE, sedangkan sel Th1 akan memproduksi interferon  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) dan IL-12 yang akan menekan produksi IgE serta meningkatkan regulasi antibodi IgG.<sup>6</sup> kadar IgE meningkat pada pasien DA, namun kadar serum IgE yang normal tidak menyingkirkan DA. Produksi IgE dari sel B tergantung pada produksi sitokin yang dihasilkan oleh sel T, terutama yang berkaitan dengan IL-4. Beberapa pendekatan terapi DA telah dibuat, meliputi hidrasi kulit, emolien, menghindari alergen, dan penggunaan antihistamin atau kortikosteroid selama fase eksaserbasi. Terapi ini dapat meredakan gejala, namun sering tidak cukup efektif. Pasien DA sering membutuhkan pengobatan sistemik jangka panjang yang dapat menimbulkan efek samping.<sup>5</sup> Probiotik dapat menjadi pengobatan yang menjanjikan dalam memperbaiki disregulasi ini, sehingga dapat menjadi terapi tambahan pada DA karena memiliki efek imunomodulator baik pada anak maupun dewasa.<sup>6,7</sup>

Probiotik merupakan mikroorganisme hidup yang jika diberikan dalam jumlah yang tepat, memberikan manfaat kesehatan pada *host*. Mikroflora usus normal memainkan peran penting dalam pengembangan dan pemeliharaan fungsi kekebalan tubuh. Hanya beberapa spesies *Lactobacillus* yang terdapat pada usus manusia, salah satunya adalah *Lactobacillus plantarum*. Manfaat *L. plantarum* sangat banyak serta didapatkan pada produk harian, daging, dan sayuran fermentasi.<sup>8,9</sup> Penelitian ini menggunakan *L. plantarum* IS-10506 (LP IS-10506) yang merupakan probiotik yang diisolasi dari dadih, yaitu fermentasi susu kerbau tradisional Indonesia. Paparan agen mikrob ini pada awal kehidupan menginduksi pematangan respons

imun sel T dan produksi antibodi alergi IgE. Probiotik memiliki sifat immunomodulasi tambahan, dengan memiliki efek stimulasi pada sistem kekebalan *innate* (bawaan) dan adaptif, meningkatkan fungsi *barrier* mukosa, menginduksi produksi metabolit antiinflamasi dan memainkan peran penting dalam pengembangan toleransi kekebalan.<sup>10</sup>

Penelitian sebelumnya oleh Prakoeswa dan kawan-kawan, menggunakan probiotik serupa dengan penelitian ini yaitu LP IS-10506 namun pada pasien DA anak (0-14 tahun) menunjukkan peningkatan Foxp3 dan IL-10 yang signifikan pada kelompok probiotik ( $p = 0,001$ ) dan kecenderungan penurunan pada kelompok plasebo, sedangkan Th17 yang diamati melalui rasio limfosit IL-17 dan sel T CD4 berkurang secara signifikan pada kelompok probiotik dan plasebo ( $p = 0,000$ ).<sup>11</sup>

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental analitik dengan menggunakan metode uji klinis acak terkontrol tersamar ganda dan desain paralel yang membandingkan terapi probiotik *L. plantarum* dan plasebo pada pasien DA dewasa derajat keparahan ringan dan sedang di Divisi Alergi Imunologi Unit Rawat Jalan (URJ) Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Pemberian probiotik diharapkan dapat menurunkan kadar IgE dan dievaluasi melalui *Scoring Atopic Dermatitis* (SCORAD). Penelitian ini juga diharapkan dapat berguna sebagai acuan perbaikan pedoman praktik klinis (PPK) DA dan dasar penelitian lebih jauh selanjutnya.

## METODE

Penelitian ini merupakan uji klinis acak terkontrol tersamar ganda menggunakan probiotik LP IS-10506 dan plasebo di Divisi Alergi Imunologi URJ Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD Dr Soetomo Surabaya. Populasi penelitian adalah semua pasien DA yang datang berobat ke Divisi Alergi Imunologi URJ Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD. Dr. Soetomo Surabaya. Subjek penelitian adalah pasien DA dewasa usia >14 tahun yang memenuhi kriteria diagnosis DA menurut kriteria Hanifin-Rajka, kadar serum IgE total >100 IU/L, keadaan umum baik, dan bersedia untuk mengikuti penelitian. Kriteria penolakan sampel yaitu pasien yang menggunakan kortikosteroid sistemik maupun fototerapi dalam 1 bulan terakhir dan obat sistemik imunosupresan dalam 3 bulan terakhir, mengonsumsi probiotik dan produknya dalam 4 minggu terakhir, pasien dengan kondisi imunosupresi maupun penyakit berat yang lain serta yang secara klinis terdapat penyakit kulit maupun penyakit sistemik lain. Besar sampel yang digunakan adalah sebanyak 30 orang yang diambil secara *consecutive sampling* serta

dibagi menjadi dua kelompok secara acak untuk mendapatkan terapi probiotik LP IS-10506 (15 subjek) atau plasebo (15 subjek). Dilakukan randomisasi sederhana untuk menentukan kelompok probiotik dan kelompok kontrol. Alur penelitian dimulai dengan tahap penerimaan pasien DA dewasa yang datang diperiksa kadar serum IgE total menggunakan *Enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA). Pasien dengan kadar serum IgE total > 100 IU/L akan dilanjutkan dengan penentuan indeks SCORAD. Seluruh data dasar pasien dicatat, kemudian dilakukan tahap alokasi untuk membagi pasien ke dalam kelompok probiotik atau plasebo. Pembagian kelompok dilakukan secara acak dan tersamar ganda, baik peneliti maupun subjek penelitian tidak mengetahui obat apa yang akan diberikan kepada subjek penelitian. Tahap intervensi dilakukan dengan memberikan LP IS-10506 2 kali sehari per oral pada kelompok probiotik dan plasebo 2 kali sehari pada kelompok plasebo selama 8 minggu, kemudian dilakukan pemeriksaan kadar serum IgE total dan penentuan indeks SCORAD pada akhir minggu ke 8.

Pengemasan (kapsul) dan randomisasi dilakukan oleh farmasi URJ, probiotik dan plasebo diberikan dalam bentuk bubuk oleh Fakultas Teknik Pangan Universitas Bina Nusantara, Jakarta. Catatan randomisasi ada pada pihak farmasi dan tidak dibuka

hingga penelitian selesai. Peneliti maupun subjek penelitian tidak mengetahui obat apa yang diberikan kepada subjek penelitian tersebut. *Lactobacillus plantarum* IS-10506 yang digunakan pada penelitian ini berupa serbuk dengan dosis  $2 \times 1,120$  gram ( $2 \times 10^{10}$  CFU) dalam setiap kemasannya. Plasebo terdiri atas campuran susu skim dan *avicel* (selulose) yang dibuat sedemikian rupa menyerupai LP IS-10506 baik dalam hal bentuk, kemasan, bau, warna, maupun rasanya. *Lactobacillus plantarum* IS-10506 maupun plasebo disediakan oleh Fakultas Teknik, Departemen Teknologi Pangan, Universitas Bina Nusantara Jakarta.

Penelitian ini telah dinyatakan laik etik pada tanggal 5 Mei 2017 oleh komite etik penelitian kesehatan RSUD DR. Soetomo Surabaya dengan nomor 329/Panke.KKE/V/2017.

## HASIL

Hasil menunjukkan bahwa subjek penelitian ini melibatkan lebih banyak pasien wanita daripada pasien laki-laki, tetapi jenis kelamin pasien antara kelompok probiotik dan plasebo homogen ( $p=1,000$ ) dengan pasien termuda berusia 15 tahun dan pasien tertua berusia 66 tahun. Gambaran karakteristik dasar subjek penelitian dari masing-masing kelompok perlakuan dipaparkan dalam Tabel 1.

**Tabel 1.** Karakteristik dasar subjek penelitian pasien dermatitis atopik dewasa

Variabel	Jumlah		Jumlah (n=30)	Nilai p
	Probiotik LP IS- 10506 (n=15)	Plasebo (n=15)		
Jenis kelamin				
Laki-laki, n (%)	4 (26,7)	5 (33,3)	9 (30,0)	1,000
Wanita, n (%)	11 (73,3)	10 (66,7)	21 (70,0)	
Usia (Tahun) Rerata $\pm$ SD	37,67 $\pm$ 15,92	38,07 $\pm$ 12,837	37,87 $\pm$ 14,214	0,940
Riwayat Atopi				
Ya, n (%)	12 (80,0)	12 (80,0)	24 (80,0)	0,674
Tidak, n (%)	3 (20,0)	3 (20,0)	6 (20,0)	
Onset (Tahun) Rerata $\pm$ SD	2,46 $\pm$ 1,45	2,5 $\pm$ 1,11	2,4 $\pm$ 1,27	0,944
Lama Sakit (hari) Rerata $\pm$ SD	14,4 $\pm$ 9,04	16,5 $\pm$ 14,53	15,4 $\pm$ 11,94	0,633

Keterangan: LP IS-10506= *Lactobacillus plantarum* IS-10506 ; SD: Standar deviasi

\*Homogen jika nilai  $p > 0.05$

Rerata usia pada kedua kelompok penelitian ini adalah  $37,87 \pm 14,214$  tahun, tidak ada perbedaan usia bermakna antara kelompok probiotik dan kelompok plasebo ( $p = 0,940$ ). Anamnesis dilakukan untuk menggali riwayat atopi pada diri pasien sendiri maupun pada keluarga, yaitu riwayat asma bronkial, rinitis

alergika, dan dermatitis atopik. Terdapat masing-masing 12 pasien yang memiliki riwayat atopi pada kelompok probiotik dan plasebo. Rata-rata lama sakit adalah  $15,4 \pm 11,94$  hari, tidak berbeda antara kelompok probiotik dengan kelompok plasebo. Hasil uji analisis bivariat menggunakan *Chi-square*

menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna pada jenis kelamin ( $p=1,000$ ), usia ( $p=0,940$ ), riwayat atopi ( $p=0,674$ ), onset penyakit ( $p=0,944$ ), dan lama sakit ( $p=0,633$ ) dari kedua kelompok perlakuan.

**Tabel 2.** Distribusi derajat keparahan pasien dermatitis atopik dewasa berdasarkan indeks SCORAD

Variabel	Jumlah		Jumlah (n=30)	Nilai p
	Probiotik LP IS-10506 (n=15)	Plasebo (n=15)		
SCORAD				
Ringan (<25), n (%)	4 (26,7)	6 (40,0)	10 (33,3)	0,700
Sedang (25-50), n (%)	11 (73,3)	9 (60,0)	20 (66,7)	

Keterangan : LP IS-10506= *Lactobacillus plantarum* IS-10506 ; SCORAD= *Scoring Atopic Dermatitis*

\*Homogen jika nilai  $p > 0.05$

Penilaian derajat keparahan pada penelitian ini menggunakan indeks SCORAD. Pada kelompok probiotik didapatkan derajat ringan sebanyak 26,7% dan derajat sedang sebanyak 73,3%. Pada kelompok plasebo didapatkan 40% derajat ringan dan 60% derajat sedang dengan nilai  $p = 0,700$  pada kedua kelompok.

Kadar serum IgE total pada masing-masing kelompok diukur menggunakan metode ELISA.

Analisis uji normalitas *Kolmogorov-Smirnov test* digunakan untuk serum IgE total, didapatkan nilai  $p < 0.05$  pada kelompok probiotik dan plasebo, namun beberapa data tidak terdistribusi normal, sehingga analisis data menggunakan statistik nonparametrik untuk membuktikan hipotesis penelitian.

**Tabel 3.** Uji analisis kadar serum IgE total pasien dermatitis atopik dewasa pada kelompok probiotik dan plasebo

Variabel	Probiotik Rerata ± SD	Plasebo Rerata ± SD	Nilai $p = 0,05$
IgE Pra (IU/ml)	522,713 ± 832,648	260,793 ± 206,098	0,340
IgE Pasca (IU/ml)	470,833 ± 751,329	222,826 ± 181,681	0,350
*Delta IgE Pra-Pasca (IU/ml)	51,880 ± 99,857	37,966 ± 50,976	0,950

Keterangan: IgE=Immunoglobulin E ; SD: Standar deviasi

Rerata selisih IgE awal dengan IgE minggu ke-8

\*Berbeda bermakna  $p < 0,05$

**Tabel 4.** Uji analisis terhadap indeks SCORAD pasien dermatitis atopik dewasa antar kelompok perlakuan

Variabel	Probiotik Rerata ± SD	Plasebo Rerata ± SD	Nilai $p = 0,05$
SCORAD awal	34,786 ± 12,411	31,546 ± 12,764	0,487
SCORAD mg 4	17,206 ± 6,7997	23,560 ± 9,2091	0,040*
SCORAD mg 8	9,6133 ± 2,552	13,133 ± 5,029	0,022*
Delta SCORADawal-mg 4	17,580 ± 10,578	15,9867 ± 6,5196	0,090
Delta SCORAD mg4-mg8	23,560 ± 6,782	12,7833 ± 6,190	0,041*
Delta SCORADawal-mg 8	25,173 ± 11,828	18,413 ± 9,006	0,006*

Keterangan: SCORAD=*Scoring atopic dermatitis*; mg=minggu; SD= Standar Deviasi

\*berbeda bermakna jika Nilai  $p < 0.05$

Perbandingan kadar serum IgE total sebelum dan sesudah terapi antar kelompok perlakuan dihitung menggunakan uji *Mann-Whitney*. Rerata kadar serum IgE total sebelum terapi antar kelompok perlakuan tidak didapatkan perbedaan bermakna ( $p= 0,340$ ). Rerata selisih kadar serum IgE total sebelum dan

sesudah terapi didapatkan tren penurunan, namun tidak didapatkan perbedaan yang bermakna ( $p=0,350$ ).

Rerata indeks SCORAD menunjukkan penurunan pada setiap kunjungan baik pada kelompok plasebo maupun kelompok probiotik yang dapat dilihat pada tabel 4. Rerata SCORAD pada awal penelitian lebih tinggi pada kelompok probiotik, kemudian pada

minggu ke 4 dan ke 8 rerata SCORAD pada kelompok probiotik didapatkan lebih rendah dibandingkan dengan kelompok plasebo. Didapatkan juga perbedaan bermakna pada indeks SCORAD diantara kedua kelompok ini yaitu SCORAD pada minggu ke 4 ( $p=0,040$ ) dan SCORAD minggu ke 8 ( $p=0,022$ ). Penurunan nilai SCORAD minggu ke 4 pada kelompok probiotik terlihat lebih baik dibandingkan kelompok plasebo (probiotik dan plasebo masing-masing  $17,206 \pm 6,7997$  dan  $23,560 \pm 9,2091$ ,  $p=0,040$ ). Rerata selisih (delta) SCORAD awal dengan minggu ke 8 yang berbeda bermakna dibandingkan kelompok plasebo (masing-masing  $25,173 \pm 11,828$  dan  $18,413 \pm 9,006$ ,  $p=0,006$ ).

## PEMBAHASAN

Dermatitis atopik diklasifikasikan menjadi 2 tipe yaitu tipe ekstrinsik dan intrinsik. Pasien dengan DA ekstrinsik menunjukkan peningkatan serum IgE spesifik terhadap alergen lingkungan atau makanan, sedangkan intrinsik atau DA *nonallergic* ditandai dengan kadar IgE spesifik yang normal dan tidak terdapat hubungan dengan penyakit pernapasan, namun dua kondisi ini sama-sama disertai dengan adanya eosinofilia.<sup>12</sup> Sel T memori pada DA ekstrinsik mengekspresikan *skin homing receptor*, *cutaneous lymphocyte-associated antigen* (CLA) sehingga terjadi peningkatan kadar sitokin dari Th2. Sitokin dari respons Th2 ini meliputi IL-4, IL-5, dan IL-13 yang menginduksi sintesis IgE, serta IL-5 yang berperan pada perkembangan dan ketahanan hidup eosinofil. Sel T CLA ini juga menghasilkan IFN- $\gamma$  yang abnormal, yaitu suatu sitokin Th1 yang dapat menghambat fungsi sel Th2.<sup>13</sup>

Suatu studi meta analisis yang menganalisis berbagai uji klinis menyimpulkan pemberian probiotik pada awal kehidupan efektif dalam menurunkan kadar IgE dan menurunkan risiko sensitisasi atopi pada anak usia dini. Sekitar 60% kasus DA dewasa merupakan DA tipe ekstrinsik yang menunjukkan peningkatan serum IgE spesifik terhadap alergen lingkungan atau makanan.<sup>14</sup>

Yoshida dan kawan-kawan melakukan studi pada pasien DA dewasa untuk mengevaluasi efektivitas *Bifidobacterium breve* terhadap derajat keparahan dengan menggunakan indeks SCORAD, *quality of life* (QOL) menggunakan skindex-29, IgE, dan hitung eosinofil. Didapatkan perbaikan pada indeks SCORAD ( $p=0,034$ ) maupun skindex-29 ( $0,019$ ) pada kelompok probiotik dibanding plasebo pada akhir minggu ke 8, namun tidak didapatkan perubahan signifikan pada serum IgE dan hitung eosinofil.<sup>15</sup>

Hasil analisis rerata kadar serum IgE total kedua kelompok perlakuan pada penelitian ini didapatkan

tren penurunan dan rerata kadar serum IgE total pada kelompok probiotik menunjukkan hasil yang lebih tinggi dibandingkan dengan plasebo sebelum perlakuan ( $522,713 \pm 832,648$  dan  $260,793 \pm 206,098$ ) dan rerata selisih kadar IgE pada kelompok probiotik LP ternyata menunjukkan hasil yang lebih baik dibandingkan kelompok plasebo, namun tidak berbeda bermakna ( $51,880 \pm 99,857$  dan  $37,966 \pm 50,976$ ,  $p=0,95$ ).

Kadar normal IgE sangat bervariasi pada suatu populasi, faktor yang memengaruhi regulasi kadar IgE meliputi faktor genetik (misal adanya polimorfisme tertentu), interaksi gen dan lingkungan usia, ras (keturunan Amerika-Afrika dan Filipina memiliki kadar IgE lebih tinggi), jenis kelamin (laki-laki cenderung lebih tinggi), dan musim (kadar IgE cenderung lebih tinggi pada musim gugur pada individu alergik).<sup>16</sup> Kadar IgE pada penelitian ini didapatkan penurunan pada kedua kelompok perlakuan, namun tidak didapatkan perbedaan bermakna.

Indeks SCORAD dievaluasi dan dicatat pada tiap kunjungan pasien yaitu sebelum dilakukan perlakuan pada minggu ke 1, minggu ke 4, dan ke 8. Hasil uji analisis antar kelompok perlakuan secara umum didapatkan penurunan indeks SCORAD di setiap interval waktu kunjungan baik pada kelompok plasebo maupun kelompok probiotik. Hasil uji analisis pada minggu ke 4 dan ke 8 menunjukkan perbedaan bermakna indeks SCORAD antar kelompok perlakuan.

Studi meta analisis yang mengevaluasi efek klinis probiotik dan sinbiotik dalam penatalaksanaan DA pada berbagai usia termasuk dewasa menilai perbedaan indeks SCORAD. Empat studi acak terkontrol menunjukkan hasil berupa penurunan indeks SCORAD setelah mendapat terapi pada DA dengan berbagai derajat keparahan.<sup>8</sup> Studi oleh Yoshida dan kawan-kawan mengenai efektivitas pemberian *Bifidobacterium* selama 8 minggu pada pasien DA dewasa menunjukkan penurunan indeks SCORAD yang signifikan pada kelompok probiotik dibanding plasebo ( $p=0,034$ ).<sup>15</sup>

Penelitian ini menunjukkan penurunan bermakna, baik pada kelompok probiotik maupun plasebo, namun pada kelompok probiotik menunjukkan penurunan lebih baik dibandingkan kelompok plasebo pada minggu ke 4 dan ke 8 dengan rerata selisih yang lebih besar pada akhir penelitian. Hal ini dapat menunjukkan bahwa probiotik memberikan efek terapi lebih baik bila digunakan sebagai terapi tambahan dibandingkan plasebo. Terapi standar sesuai pedoman dengan menggunakan antihistamin, kortikosteroid topikal, dan emolien tetap diberikan sehingga perbaikan gejala klinis pada penelitian ini juga dapat dipengaruhi obat-

obatan tersebut pada kedua kelompok. Pengobatan standar yang digunakan pada penelitian ini sesuai dengan PPK RSUD Dr. Soetomo yaitu antihistamin 1 generasi pertama yaitu klorfeniramin maleat (CTM) dan generasi ke 2, setirizin hidroklorida (HCL) atau loratadin. Histamin pada pasien DA berperan sebagai pruritogen yang menimbulkan keluhan gatal melalui reseptor H4 dan melalui mediator lain seperti IL-31. Antihistamin generasi pertama bekerja untuk mengurangi gatal dan gejala subjektif lain juga memengaruhi penilaian SCORAD, yaitu gangguan tidur. Antihistamin generasi pertama dosis rendah sekalipun (seperti klorfeniramin 2 mg) berpotensi menyebabkan sedasi, perubahan kognisi, gangguan belajar, penurunan perhatian dan penurunan respons kewaspadaan.<sup>2</sup> Pemberian kortikosteroid topikal dapat mengurangi tampilan klinis yaitu eritema dan keluhan gatal. Pemberian emolien akan memperbaiki kerusakan sawar kulit, sehingga terapi standar yang tetap diberikan akan memengaruhi penilaian indeks SCORAD. Hal ini menunjukkan bahwa terapi standar sesuai pedoman seperti emolien, kortikosteroid topikal, dan antihistamin merupakan modalitas penting dalam penanganan DA. Edukasi untuk menghindari bahan iritan dan lain-lain adalah faktor penting mencegah terjadinya kekambuhan.

Beberapa faktor dapat memengaruhi hasil yaitu kepekaan setiap individu terhadap pengobatan probiotik dipengaruhi oleh predisposisi genetik terhadap respons probiotik maupun suseptibilitas gen yang mengkode reseptor sitokin tertentu, variasi mikrobiota dalam setiap individu juga akan memengaruhi kolonisasi bakteri probiotik dalam usus.<sup>8</sup> Dibutuhkan lebih banyak lagi studi mengenai efektifitas probiotik pada pasien DA dewasa karena hasil sangat bervariasi dibandingkan pada anak-anak. Hal ini disebabkan sistem imun masih berkembang sehingga masih ada kemungkinan terjadinya *immune tolerance* pada bayi atau anak, sedangkan pada dewasa fenotip alergi sistem imun telah terbentuk sehingga probiotik mungkin hanya meredakan gejala alergi saja.<sup>17,18</sup>

Berbagai faktor dari probiotik juga dapat memengaruhi hasil studi. Mekanisme kerja bakteri probiotik sangat bergantung pada strain bakteri tersebut, dan harus diketahui bahwa 2 spesies bakteri yang sama pun belum tentu akan memberikan hasil yang sama mengingat susunan gen setiap bakteri pun berbeda. Banyaknya variasi dosis, lama pemberian probiotik, jenis strain yang digunakan, satu atau beberapa strain probiotik, pemberian kombinasi probiotik dan prebiotik atau pemberian probiotik dalam formula *whey* dan susu sapi juga sangat memengaruhi hasil studi.

Berdasarkan hasil monitoring dan evaluasi selama penelitian ini, tidak ditemukan adanya efek samping pada semua perlakuan. Semua pasien menyelesaikan perlakuan selama 8 minggu tanpa ada *dropout*. Beberapa studi *randomized controlled trial* (RCT) pernah melaporkan beberapa efek samping setelah mengonsumsi probiotik, meliputi flatulen, rasa tidak nyaman yang ringan pada perut, mual, diare yang semuanya dapat membaik dengan sendirinya.

Pada penelitian ini tidak didapatkan perbedaan yang bermakna pada penurunan kadar serum IgE total pasien DA dewasa antar kelompok dan perlakuan. Rerata selisih perubahan kadar serum IgE total sebelum dan sesudah pengobatan antar kedua kelompok juga tidak didapatkan perbedaan yang bermakna, hal ini dapat disebabkan karena waktu yang digunakan untuk mengevaluasi penurunan IgE terlalu singkat. Penurunan indeks SCORAD didapatkan pada pasien DA dewasa dengan perbedaan bermakna pada masing-masing kelompok. Rerata selisih penurunan indeks SCORAD awal dengan SCORAD minggu ke 8 pada kelompok probiotik didapatkan lebih besar dibandingkan kelompok plasebo dengan perbedaan yang bermakna.

#### KEPUSTAKAAN

1. Leung DYM, Eichenfield LF, Boguniewicz M. Atopic dermatitis (Atopic eczema). In: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffel DJ, Wolff K, editors. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 8<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill; 2012. p.165-82.
2. Blome C, Radtke A, Eissing L, Augustin M. Quality of life in patients with atopic dermatitis: disease burden, measurement, and treatment benefit. *Am J Clin Dermatol* 2016;17(2):163-9.
3. Gerasimov S, Vasjuta V, Myhovykh O, Bondarchuk L. Probiotic supplement reduces atopic dermatitis in preschool children: a randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *Am J Of Clin Derm* 2012;11: 351-61.
4. Rahman S, Collins M, Williams C, Ma H. The pathology and immunology of atopic dermatitis. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2011; 10(6):
5. Chang YS, Trivedi MK, Jha A, Lin YF, Dimaano L, Garcia-Romero MT. Synbiotics for prevention and treatment of atopic dermatitis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA Pediatr* 2016;170(3):236-42.
6. Roekevisch E, Spuls PI, Kuester D, Limpens J, Schmitt J. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe atopic dermatitis: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133(2):429-38.

7. Pandey K, Naik S, Vakil B. Probiotics, prebiotics and synbiotics- a review. *J Food Sci Technol* 2015; 52(12):7577–87.
8. Kim SO, Ah YM, Yu YM, Choi KY, Shin WG, Lee JY. Effects of probiotics for the treatment of atopic dermatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Allergy, Asthma Immunol* 2014; 11(3): 217-26.
9. Rather IA, Bajpai VK, Kumar S, Lim J, Paek WK, Park YH. Probiotics and atopic dermatitis: an overview. *Front Microbiol* 2016; 7: 507-14.
10. Kalliomaki M, Antoine JM, Herz U, Rijkers GT, Wells JM, Mercenier A. Guidance for substantiating the evidence for beneficial effects of probiotics: prevention and management of allergic diseases by probiotics. *The Journal of nutrition* 2015; 715-21.
11. Prakoeswa CRS, Herwanto N, Prameswari R, Astari L, Sawitri, Hidayati AN, et al. *Lactobacillus plantarum* IS-10506 supplementation reduced SCORAD in children with atopic dermatitis. *Benef Microbes* 2017; 8(5): 833-40.
12. Iemoli E, Trabattini D, Parisotto S, Borgonovo L, Toscano M. Probiotics reduce gut microbial translocation and improve adult atopic dermatitis. *J Clin Gastroenterol* 2012; 46(1): 36-40.
13. James WD, Berger TG, Elston DM, Neuhaus IM. Atopic dermatitis, eczema, and noninfectious immunodeficiency disorders. In: James WD, Berger TG, Elston DM, Neuhaus IM. *Andrew's diseases of the skin*. 12<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier, 2016.p.62-89.
14. Inoue Y, Kambara T, Murata N, Yamaguchi JK, Matsukura S, Takahashi Y, et al. Effects of oral administration of *Lactobacillus acidophilus* 1-92 on the symptoms and serum cytokines of atopic dermatitis in Japanese adults: a double-blind, randomized, clinical trial. *Int Arch Allergy Immunol* 2014; 165:247–54.
15. Yoshida Y, Seki T, Matsunaka H, Watanabe T, Shindo M, Yamada N, et al. Clinical effect of probiotic *Bifidobacterium breve* supplementation in adult with atopic dermatitis. *Yonago Acta Med* 2010; 53:37-45.
16. Rubel D, Thirumoorthy, Soebaryo RW, Weng SCK, Gabriel TM, Villafuerte LL, et al. Consensus guidelines for management of atopic dermatitis: an Asia-Pacific perspective. *J Dermatol* 2013; 40 (3): 160-71.
17. Nutten S. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors. *Ann Nutr Metab* 2015; 66(suppl 1): 8-16.
18. Kim HW, Rira H, Eun YC, Keeshun Yu, Narae Kim. A probiotic mixture regulates T Cell balance and reduces atopic dermatitis symptoms. *Front Microbiol* 2018; 9: 2414-19.