

Efek *Lactobacillus plantarum* terhadap Immunoglobulin E Serum Total dan Indeks *Scoring Atopic Dermatitis* (SCORAD) Pasien Dermatitis Atopik Anak

(Effect of *Lactobacillus plantarum* on Total Immunoglobulin E Serum and *Scoring Atopic Dermatitis* (SCORAD) Index in Children With Atopic Dermatitis)

Renata Prameswari, Linda Astari, Afif Nurul Hidayati, Cita Rosita Sigit Prakoeswa

Departemen/Staf Medik Fungsional Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Soetomo/Rumah Sakit Universitas Airlangga, Surabaya

ABSTRAK

Latar Belakang: Prevalensi dermatitis atopik (DA) anak menunjukkan peningkatan selama beberapa dekade terakhir. Ketidakseimbangan sel *T-helper* (Th)1 dan Th2 diduga memengaruhi kadar imunoglobulin (Ig) E, yang juga memengaruhi indeks *Scoring Atopic Dermatitis* (SCORAD). Pendekatan terapi yang ada hanya meredakan gejala DA, probiotik diharapkan dapat memperbaiki ketidakseimbangan tersebut. *Lactobacillus plantarum* (LP) merupakan probiotik yang memenuhi kriteria probiotik dan aman digunakan pada manusia. **Tujuan:** Mengevaluasi efek terapi *Lactobacillus plantarum* (LP) terhadap Ig E serum total dan indeks SCORAD dalam pengobatan DA anak. **Metode:** Uji klinis acak terkontrol tersamar ganda terhadap 22 pasien, dilakukan randomisasi untuk mendapatkan LP atau plasebo selama 12 minggu ditambah 2 minggu periode *wash-out* di Divisi Dermatologi Anak Unit Rawat Jalan (URJ) Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Kadar IgE serum total dan indeks SCORAD dievaluasi sebelum dan sesudah intervensi. **Hasil:** Dua belas (12) subjek kelompok LP dan 10 subjek kelompok plasebo dapat menyelesaikan studi. Tidak didapatkan perbedaan bermakna rerata kadar IgE total kelompok LP dan plasebo pada akhir studi, masing-masing $504,533 \pm 415,686$ IU/ml dan $909,580 \pm 885,051$ IU/ml ($p=0,117$). Rerata penurunan indeks SCORAD pada kelompok LP lebih besar dibandingkan plasebo dengan perbedaan bermakna, masing-masing $36,784 \pm 8,705$ dan $26,860 \pm 5,021$ ($p=0,000$). **Simpulan:** Pemberian LP tidak menunjukkan perbedaan bermakna dalam hal penurunan kadar IgE serum total dibandingkan kelompok kontrol, namun menyebabkan penurunan indeks SCORAD yang lebih besar pada kelompok yang menerima LP dibandingkan kelompok kontrol. LP dapat dipertimbangkan sebagai terapi tambahan pada DA.

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

ABSTRACT

Background: The prevalence of atopic dermatitis (AD) has been increased for several decades. T-helper cell (Th)1 and Th2 dysregulation influence the level of immunoglobulin (Ig)E and interfere *Scoring Atopic Dermatitis* (SCORAD) index. Management approachment only relieved the symptoms, therapy with probiotic are potentially improve this dysregulation. *Lactobacillus plantarum* (LP) has been fulfilled as probiotic criteria and it's safely used in human. **Methods:** In a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, twenty (22) patients were randomized to take LP or placebo for 12 weeks with 2 weeks wash-out period in Pediatric Division, Dermatology and Venereology Outpatient Clinic. Total IgE serum level and SCORING indeks were evaluated before and after intervention. **Results:** Twelve (12) patients in probiotic group and 10 patient in placebo group completed the study. Our findings revealed that there is no significant different in total IgE serum between LP (504.533 IU/ml \pm 415.686 IU/ml) and placebo (909.580 ± 885.051 IU/ml) respectively ($p=0.117$). Mean decreased difference of SCORAD index in LP group (36.784 ± 8.705) significant greater than placebo (26.860 ± 5.021) respectively ($p= 0.000$). **Conclusion:** Total IgE serum in both group not significantly different. However, SCORAD indeks in LP group showed a significantly greater reduction. LP is beneficial in the treatment of children with AD.

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

Alamat korespondensi: Afif Nurul Hidayati, 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: +6231-5501609, e-mail: afif-nurulhidayati@fk.unair.ac.id

PENDAHULUAN

Dermatitis atopik (DA) adalah suatu penyakit inflamasi kulit kronis dan kambuh-kambuhan, paling sering terjadi selama awal masa bayi dan masa anak-anak, serta berkaitan dengan gejala atopik lainnya seperti rinitis alergik, konjungtivitis alergi, dan asma.^{1,2} Prevalensi DA menunjukkan peningkatan selama beberapa dekade terakhir. Prevalensi di seluruh dunia berkisar antara 1-20%. Survei para ahli dermatologi di Asia Tenggara menunjukkan bahwa prevalensi DA bervariasi pada setiap negara, di Indonesia 1,1% pada usia 13-14 tahun dan 17,9% pada usia 12 tahun di Singapura.^{3,4}

Berdasarkan imunologi, pasien DA ditandai dengan ekspresi profil sitokin sel *T-helper* (Th)-2 yang kuat. Lesi kulit DA menunjukkan infiltrat sel T yang jelas. Sel T tersebut dapat menginduksi apoptosis keratinosit dan berpengaruh pada fungsi sawar kulit yang dapat mengarah kepada infeksi lebih lanjut dan terjadinya komplikasi.⁵ Sebagian besar pasien DA mengalami peningkatan eosinofil dan *immunoglobulin E* (IgE) di dalam sirkulasi. Sebanyak 80% anak dengan DA akan mengalami rinitis alergi dan asma, hal itu 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 meningkatkan regulasi IgE, sedangkan sel Th1 terutama akan memproduksi IFN- γ dan IL-12 yang akan menekan produksi IgE serta meningkatkan regulasi antibodi IgG.⁶ Telah dijelaskan bahwa terdapat peningkatan IgE pada pasien DA, walaupun kadar IgE serum 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. Sebaliknya, IFN- γ dapat menghambat sintesis IgE. Penelitian yang dilakukan oleh Vakirlis E dan kawan-kawan menunjukkan bahwa IgE berkorelasi kuat dengan *tumor necrosis factor* (TNF), IL-4, eosinofil serta berkaitan dengan derajat keparahan penyakit yang ditunjukkan melalui indeks *scoring atopic dermatitis* (SCORAD).⁷

Peningkatan prevalensi DA masih belum dapat dijelaskan, namun beberapa penelitian menitikberatkan pada suatu "*hygiene hypothesis*" (HH), yang membuktikan adanya mikroflora pada usus yang dapat menjelaskan kemungkinan hal itu.⁸ Hipotesis ini juga menyimpulkan bahwa paparan terhadap mikroba di lingkungan akan mencegah terjadinya alergi. Jumlah keluarga yang sedikit, higiene yang semakin membaik, vaksinasi,

penggunaan antibiotik, dan mengonsumsi makanan yang steril akan mengurangi paparan terhadap mikroba. Tidak adanya paparan mikroba dapat menjadi masalah dalam perkembangan sistem imun pada masa anak-anak.⁹

Beberapa pendekatan terapi DA telah dibuat. Terapi tersebut meliputi hidrasi kulit, emolien, menghindari alergen dan bahan iritan, dan penggunaan antihistamin atau kortikosteroid selama fase eksaserbasi. Pendekatan terapi ini dapat meredakan gejala DA, namun sering tidak cukup efektif sehingga dibutuhkan penelitian lebih lanjut untuk pengobatan alternatif terutama pada penyakit sedang dan berat. Terapi potensial probiotik dapat dipertimbangkan setelah adanya postulat HH, diperkuat oleh literatur yang mengungkapkan bahwa adanya antigen bakterial dapat mengubah respons imun imatur pada fenotip antialergi.¹⁰ *The United Nations Food and Agricultural Organization dan World Health Organization* (WHO) mendefinisikan probiotik sebagai suatu mikroorganisme hidup, bila diberikan dalam jumlah cukup akan memberikan manfaat kesehatan pada pejamu. Penelitian yang dilakukan oleh para ahli pediatri menunjukkan bahwa penggunaan probiotik pada anak dengan kondisi atopik seperti DA dapat meningkatkan produksi IFN- γ dan menurunkan kadar IgE serta menurunkan sekresi TNF *alpha* (TNF- α), IL-5, dan IL-10.¹¹ *Lactobacillus* dan *Bifidobacterium* merupakan dua genus bakteri paling penting yang dapat digunakan sebagai probiotik.¹² Penelitian yang dilakukan oleh Han Y dan kawan-kawan juga menunjukkan adanya penurunan *Scoring Atopic Dermatitis* (SCORAD) pasien DA yang mendapatkan probiotik *Lactobacillus plantarum* (LP) selama 14 minggu dibandingkan kelompok plasebo.¹³

Beberapa pendekatan terapi telah disebutkan diatas dan konsensus telah dibuat untuk mengobati DA, namun terkadang pengobatan ini tidak efektif dan dapat menimbulkan efek samping yang tidak diinginkan bila digunakan dalam jangka waktu yang lama. Disregulasi imunitas seluler akibat ketidakseimbangan sel Th1 dan Th2 merupakan dasar terjadinya penyakit DA. Probiotik dapat menjadi pengobatan yang menjanjikan untuk memperbaiki disregulasi ini, sehingga dapat menjadi terapi alternatif maupun adjuvan pada DA, karena probiotik memiliki efek imunomodulator baik pada anak-anak maupun dewasa.

Sejauh ini belum ada penelitian tentang penggunaan probiotik pada DA di Departemen Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Soetomo Surabaya, sehingga inilah yang mendorong dilakukan penelitian ini. Penelitian ini merupakan penelitian

eksperimental analitik dengan menggunakan metode uji klinis acak terkontrol tersamar ganda dan desain paralel yang membandingkan terapi probiotik dan plasebo pada pasien DA dengan berbagai derajat keparahan. Pemberian probiotik pada penelitian ini diharapkan dapat menekan produksi IgE, serta akan memperbaiki lesi kulit pada DA yang dalam hal ini dievaluasi melalui SCORAD. Penelitian ini bertujuan mengetahui efikasi penggunaan probiotik pada DA anak dengan berbagai derajat keparahan di RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Probiotik yang digunakan adalah probiotik golongan *Lactobacillus sp*, yaitu *L plantarum*. LP merupakan bakteri anaerob fakultatif yang dapat bertahan dengan atau tanpa oksigen, dapat bertahan pada pH rendah di dalam saluran pencernaan serta tahan terhadap asam empedu di usus kecil bagian atas dan dapat berkolonisasi sementara di dalam saluran pencernaan melalui ikatan dengan mukosa kolon dan intestinal. Penelitian ini juga diharapkan dapat berguna sebagai dasar untuk penelitian lebih jauh selanjutnya.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan uji klinis acak terkontrol tersamar ganda menggunakan plasebo yang dilakukan selama satu tahun yaitu mulai bulan Desember 2014 sampai Desember 2015 di Divisi Dermatologi Anak Unit Rawat Jalan (URJ) Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Populasi penelitian adalah semua pasien DA anak (baik pasien lama maupun baru) yang datang berobat ke Divisi Dermatologi Anak URJ Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD. Dr. Soetomo Surabaya. Subjek penelitian adalah pasien DA anak usia 0-14 tahun yang memenuhi kriteria diagnosis DA menurut kriteria Hanifin-Rajka, kadar IgE serum 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 immunosupresi dalam 3 bulan terakhir, mengonsumsi probiotik dan produknya dalam 4 minggu terakhir, pasien dengan kondisi immunosupresi maupun penyakit berat yang lain serta yang secara klinis terdapat penyakit kulit maupun penyakit sistemik lain. Besar sampel yang digunakan adalah sebanyak 22 orang yang diambil secara *consecutive sampling* serta dibagi menjadi dua kelompok secara acak untuk mendapatkan terapi LP (12 subjek) atau plasebo (10 subjek). Dilakukan randomisasi sederhana untuk menentukan kelompok LP dan kelompok kontrol.

Alur penelitian diawali dengan tahap penerimaan pasien DA anak yang datang diperiksa kadar IgE

serum total menggunakan ELISA. Pasien dengan kadar IgE serum total > 100 IU/L akan dilanjutkan penentuan indeks SCORAD. Setelah seluruh data dasar pasien dicatat, dilakukan tahap alokasi untuk membagi pasien ke dalam kelompok LP 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 1 x 1 sehari per oral pada kelompok LP dan plasebo 1 x 1 sehari pada kelompok plasebo. Obat diberikan selama 12 minggu, ditambah 2 minggu periode *wash-out* sebelum akhirnya dilakukan pemeriksaan kadar IgE serum total dan penentuan indeks SCORAD paska terapi.

Pengemasan dan randomisasi obat dilakukan oleh Bagian Farmasi URJ RSUD Dr. Soetomo Surabaya. 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. Setelah *follow-up* sampai 14 minggu dan setelah dilakukan analisis hasil pada kedua kelompok penelitian, catatan randomisasi dibuka dan akan diketahui obat apa yang diberikan kepada subjek penelitian.

LP yang digunakan pada penelitian ini berupa serbuk dengan dosis 1,120 gram (10^{10} CFU) dalam setiap kemasannya. Plasebo terdiri atas campuran susu skim dan *avicel* (selulose) yang dibuat sedemikian rupa menyerupai LP baik dalam hal bentuk, kemasan, bau, warna, maupun rasanya. LP maupun plasebo disediakan oleh Fakultas Teknik, Departemen Teknologi Pangan, Universitas Bina Nusantara Jakarta.

HASIL

Tabel 1 menunjukkan bahwa terdapat distribusi yang merata antara subjek laki-laki dan wanita (54,5% vs 45,5%). Seluruh subjek pada penelitian ini berusia antara 0-14 tahun. Rentang usia sesuai dengan fase DA, dengan pasien termuda berusia 3 bulan dan pasien tertua berusia 13 tahun. Rerata usia pada kedua kelompok penelitian ini adalah $5,85 \pm 4,13$ tahun, dengan onset penyakit didapatkan sebesar $21 \pm 27,77$ bulan (probiotik LP dan plasebo masing-masing $12,5 \pm 2,70$ bulan dan $31,2 \pm 26,76$ bulan). Tabel 1 juga menunjukkan bahwa lama keluhan adalah < 6 minggu pada 14 pasien (63,6%) dan antara 6-24 minggu pada 8 pasien (36,4%). Derajat keparahan pada penelitian ini dinilai melalui indeks SCORAD, yaitu terlihat bahwa pada kelompok plasebo, 50% subjek menunjukkan derajat keparahan berat, 40% derajat sedang dan hanya 10% menunjukkan derajat

keparahan ringan. Kelompok probiotik LP masing-masing adalah sebesar 50% dan tidak menunjukkan derajat keparahan sedang dan berat didapatkan derajat keparahan ringan.

Tabel 1. Karakteristik dasar subjek penelitian pasien dermatitis atopik anak di Divisi Dermatologi Anak Unit Rawat Jalan (URJ) Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Soetomo Surabaya tahun 2014 - 2015

Variabel	Jumlah		Jumlah (n=22)
	Probiotik LP (n=12)	Plasebo (n=10)	
Jenis kelamin			
Laki-laki, n (%)	5 (41,7)	7 (70,0)	12 (54,5)
Wanita, n (%)	7 (58,3)	3 (30,0)	10 (45,5)
Usia			
0-1 thn, n (%)	3 (25,0)	1 (10,0)	4 (18,2)
> 1-4 thn, n (%)	1 (8,3)	4 (40,0)	5 (22,7)
> 4-14 thn, n (%)	8 (66,7)	5 (50,0)	13 (59,1)
Rerata ± SD	5,70 ± 4,06	6,02 ± 4,42	5,85 ± 4,13
Onset (bln) Rerata ± SD	12,5 ± 2,70	31,2 ± 26,76	21 ± 27,77
Lama sakit (minggu)			
< 6 mgg, n (%)	8 (66,7)	6 (60,0)	14 (63,6)
> 6 -24 mgg, n (%)	4 (33,3)	4 (40,0)	8 (36,4)
> 24 mgg, n (%)	0	0	0
Rerata ± SD	6,67 ± 6,57	6,24 ± 7,34	6,47 ± 6,76
SCORAD			
Ringan (<25), n (%)	0	1 (10,0)	1 (4,5)
Sedang (25-50), n (%)	6 (50,0)	4 (40,0)	10 (45,5)
Berat (>50), n (%)	6 (50,0)	5 (50,0)	11 (50,0)

Keterangan: LP= *Lactobacillus plantarum*; SD= standar deviasi; SCORAD: *Scoring Atopic Dermatitis*

Tabel 2. Uji komparasi kadar IgE serum total pasien dermatitis atopik antar kelompok perlakuan Divisi Dermatologi Anak Unit Rawat Jalan (URJ) Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Soetomo Surabaya tahun 2014 - 2015

Variabel	Probiotik LP (n=12) Rerata ± SD (IU/ml)	Plasebo (n=10) Rerata ± SD (IU/ml)	Nilai p=0,05
IgE pre	1009,100 ± 1102,251	1792,220 ± 3209,473	0,895
IgE post	504,533 ± 415,686	909,580 ± 885,051	0,391
*Rerata selisih	504,567 ± 686,565	882,64 ± 2324,422	0,200

Keterangan: LP= *Lactobacillus plantarum*; SD= standar deviasi; IgE= Imunoglobulin E

Tabel 2 menunjukkan perbandingan kadar serum IgE serum total sebelum dan sesudah pengobatan antar kelompok perlakuan. Terlihat bahwa perubahan rerata kadar IgE serum total sebelum pengobatan antar kelompok perlakuan tidak didapatkan perbedaan bermakna (probiotik LP dan plasebo masing-masing 1009,100 ± 1102,251 dan 1792,220 ± 3209,473; p= 0,895). Rerata kadar IgE serum total pada kelompok LP lebih rendah dibandingkan dengan kelompok plasebo pada akhir penelitian, meskipun tidak didapatkan perbedaan yang bermakna (504,533 ± 415,686 IU/ml dan 909,580 ± 885,051 IU/ml; p=0.391), meskipun demikian rerata selisih kadar IgE

serum total sebelum dan sesudah terapi terlihat lebih baik pada kelompok plasebo dibandingkan dengan kelompok probiotik LP dengan perbedaan yang tidak bermakna (882,64 ± 2324,422 IU/ml dan 504,567 ± 686,565 IU/ml, p=0,200).

Tabel 3 menunjukkan bahwa rerata indeks SCORAD menunjukkan tren penurunan pada setiap kunjungan pada masing-masing kelompok. Rerata SCORAD pada awal penelitian, minggu ke-2, minggu ke-8 didapatkan lebih tinggi pada kelompok LP, namun pada minggu ke-14 rerata SCORAD pada kelompok LP didapatkan lebih rendah dibandingkan kelompok plasebo (18,533 ± 14,200 dan 22,040 ±

8,817). Tidak didapatkan perbedaan bermakna pada indeks SCORAD diantara kedua kelompok ini (SCORAD awal $p=0,448$, SCORAD minggu ke-2 $p=0,572$, SCORAD minggu ke-8 $p=0,901$, SCORAD minggu ke-14 $p=0,506$). Tren penurunan nilai SCORAD minggu ke-14 pada kelompok probiotik LP

terlihat lebih baik (LP dan plasebo masing-masing $18,533 \pm 14,200$ dan $22,040 \pm 8,817$, $p=0,506$), dengan rerata selisih yang berbeda bermakna dibandingkan kelompok plasebo (masing-masing $36,784 \pm 8,705$ dan $26,860 \pm 5,021$, $p=0,000$).

Tabel 3. Uji komparasi terhadap indeks SCORAD pasien dermatitis atopik pada tiap kelompok perlakuan di Divisi Dermatologi Anak Unit Rawat Jalan (URJ) Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Soetomo Surabaya tahun 2014 – 2015

Variabel	Probiotik LP Rerata \pm SD	Plasebo Rerata \pm SD	Nilai $p = 0,005$
SCORAD awal	$55,317 \pm 22,905$	$48,900 \pm 13,838$	0,448
SCORAD mg 2	$33,583 \pm 17,512$	$29,880 \pm 11,348$	0,572
SCORAD mg 8	$25,641 \pm 17,720$	$24,800 \pm 12,674$	0,901
SCORAD mg 14	$18,533 \pm 14,200$	$22,040 \pm 8,817$	0,506
Rerata selisih**	$36,784 \pm 8,705$	$26,860 \pm 5,021$	0,000*

Keterangan:

*berbeda bermakna

**Rerata selisih SCORAD awal dengan SCORAD minggu ke-14

LP= *Lactobacillus plantarum*, SD: standar deviasi, SCORAD: *scoring atopic dermatitis*

PEMBAHASAN

Penelitian ini merupakan uji klinis acak, terkontrol tersamar ganda menggunakan plasebo yang melibatkan 22 subjek penelitian (12 orang pada kelompok LP dan 10 orang pada kelompok plasebo). Seluruh subjek dapat menyelesaikan studi tanpa didapatkan kasus *drop-out*, subjek yang sakit maupun subjek yang mengalami efek samping obat baik pada kelompok probiotik LP maupun plasebo.

Tabel 1 mengenai data karakteristik dasar menunjukkan bahwa secara keseluruhan subjek laki-laki lebih banyak dibandingkan wanita (54,5% dan 45,5%) dengan rerata usia $5,85 \pm 4,13$ tahun. Rerata onset pada penelitian ini adalah $21 \pm 27,77$ bulan. Studi epidemiologi global menunjukkan bahwa baik laki-laki maupun wanita memiliki kesempatan yang sama terhadap terjadinya DA hingga usia 6 tahun. Setelah usia 6 tahun, prevalensi DA pada wanita lebih besar dibandingkan dengan laki-laki.^{4,14} Prevalensi DA di pulau Jeju - Korea Selatan menunjukkan prevalensi DA pada wanita lebih tinggi dibandingkan laki-laki (masing-masing 11,1% dan 8,1%, $p<0,005$), dengan usia 6-9 tahun lebih banyak dibandingkan usia 9-12 tahun (masing-masing 11,9% dan 7,5%, $p<0,00001$).¹⁵ Prevalensi dalam satu negara dapat menunjukkan hasil yang berbeda-beda, menandakan adanya interaksi antara lingkungan, genetik, dan faktor imunologi (kelainan Th2 dan IgE). Kelemahan penelitian ini adalah jumlah subjek yang terlalu sedikit, sehingga hasil ini tidak dapat mewakili populasi dan tidak dapat digeneralisasikan.

Hasil pemeriksaan kadar IgE serum total dapat dilihat pada Tabel 2. Uji komparasi terhadap kadar IgE serum total antar kelompok perlakuan tidak menunjukkan perubahan bermakna baik sebelum maupun sesudah terapi masing-masing kelompok perlakuan (nilai $p= 0,895$ dan $p= 0,391$). Penelitian ini menunjukkan rerata kadar IgE serum total kedua kelompok perlakuan didapatkan tren penurunan dengan rerata kadar IgE serum total pada kelompok LP menunjukkan hasil yang lebih rendah dibandingkan dengan plasebo ($504,533 \pm 415,686$ dan $909,580 \pm 885,051$), meskipun demikian rerata selisih kadar IgE pada kelompok plasebo ternyata menunjukkan hasil yang lebih rendah dibandingkan kelompok probiotik LP ($882,64 \pm 2324,422$ dan $504,567 \pm 686,565$, $p=0,200$). Hasil serupa didapatkan pada penelitian Yesilova Y pada tahun 2007, pemberian probiotik campuran (*B. bifidum*, *L. acidophilus*, *L. casei* dan *L. salivarius*) selama 8 minggu dapat menurunkan kadar IgE serum total pada 40 anak dengan DA usia 1-13 tahun (dari 427 ± 500 IU/ml menjadi 281 ± 405 IU/ml) dibandingkan plasebo (dari $337,3 \pm 298$ menjadi $347,7 \pm 271,3$ dengan nilai $p=0,0035$).¹⁶ Penelitian oleh Han Y menunjukkan hasil kadar IgE minggu ke-14 tidak didapatkan perubahan bermakna bila dibandingkan dengan minggu ke-2 pada kelompok probiotik dan plasebo ($p=0,054$ dan $p=0,800$).¹³ Kadar normal IgE sangat bervariasi pada suatu populasi. Faktor yang memengaruhi regulasi kadar IgE meliputi usia, interaksi gen dan lingkungan, faktor genetik (misal adanya polimorfism tertentu), ras, jenis kelamin, dan

musim.¹⁷ Hasil penelitian ini, meskipun kadar IgE kedua kelompok perlakuan menunjukkan tren yang menurun, namun rerata selisih kadar IgE serum total pada kelompok plasebo ternyata lebih rendah dibandingkan dengan LP walaupun perbedaan ini tidak bermakna. Penurunan kadar IgE total pada kelompok plasebo kemungkinan juga disebabkan karena pengaruh obat-obatan standar yang tetap diberikan selama studi berlangsung. Kemungkinan kedua, penurunan kadar IgE pada kedua kelompok dapat disebabkan karena subjek penelitian telah menghindari paparan antigen seperti tungau debu rumah, makanan, hewan peliharaan dan sebagainya yang secara tidak langsung dapat menurunkan kadar IgE serum total. Selain itu, sulit dibuktikan apakah IgE yang tinggi pada setiap subjek memang merupakan kondisi alergi yang murni ataukah ada penyebab lain seperti infeksi parasit maupun kondisi non-alergi yang lain, mengingat kadar IgE tinggi hanya salah satu kriteria minor Hanifin-Rajka.

Uji komparasi indeks SCORAD antar kelompok perlakuan dapat dilihat pada Tabel 3 menunjukkan bahwa perubahan SCORAD didapatkan tidak berbeda bermakna, meskipun demikian penurunan SCORAD pada akhir penelitian didapatkan lebih baik pada kelompok probiotik LP (plasebo dan LP masing-masing, $22,040 \pm 8,817$ dan $18,533 \pm 14,200$, $p=0,506$). Rerata selisih penurunan SCORAD pada akhir penelitian juga didapatkan lebih besar pada kelompok LP dibandingkan kelompok plasebo dan perbedaan ini didapatkan bermakna (LP dan plasebo masing-masing $36,784 \pm 8,705$ dan $26,860 \pm 5,021$, $p=0,000$). Penelitian dengan hasil yang sama juga ditunjukkan oleh Han Y dan kawan-kawan, pemberian *L. plantarum* CJLP133 selama 12 minggu dapat menurunkan indeks SCORAD lebih baik pada probiotik dibandingkan plasebo ($p=0,044$), dengan rerata SCORAD probiotik dan plasebo masing-masing 9,1 dan 1,8 dengan $p=0,004$.¹³ Rosenfeldt dan kawan-kawan, pada penelitian *crossover* tersamar ganda dengan membandingkan plasebo, mengevaluasi efek klinis dan efek antiinflamasi suplemen probiotik pada anak dengan DA. Probiotik yang digunakan disini adalah *L. rhamnosus* dan *L. reuteri*. Kelompok probiotik pada penelitian ini sebagian besar mengalami perbaikan klinis DA berdasarkan gejala subjektif pada masing-masing kunjungan setelah perawatan aktif (56%) dibandingkan kelompok plasebo (15%), namun SCORAD tidak didapatkan perubahan yang bermakna. Perubahan SCORAD yang bermakna hanya didapatkan pada pasien yang disertai gejala alergi lain ($p=0,04$). Kesimpulan yaitu bahwa efikasi strain *lactobacillus* pada DA anak lebih terlihat

pada subjek yang disertai uji tusuk kulit positif dan kadar IgE serum total tinggi.¹⁸ Salah satu kepustakaan menyebutkan bahwa histamin berperan sebagai pruritogen melalui reseptor H4 pada pasien DA dan melalui mediator lain seperti IL-31. Antihistamin generasi pertama dosis rendah sekalipun (seperti klorfeniramin 2 mg) berpotensi menyebabkan sedasi, perubahan kognisi, gangguan belajar, penurunan perhatian dan penurunan respon kewaspadaan.¹⁹

Penelitian ini menunjukkan baik kelompok plasebo maupun kelompok probiotik menunjukkan penurunan SCORAD meskipun tidak bermakna, tetapi SCORAD pada kelompok probiotik menunjukkan lebih baik dibandingkan kelompok plasebo setelah 14 minggu. Tren penurunan SCORAD pada kelompok LP juga terlihat lebih baik pada akhir penelitian dibandingkan kelompok plasebo dengan rerata selisih yang juga lebih besar. Hal ini menunjukkan efek terapi probiotik lebih terlihat dibandingkan plasebo, meskipun demikian sulit untuk membuktikan efek probiotik LP dalam memperbaiki gejala klinis DA oleh karena pada penelitian kami, terapi standar dengan menggunakan antibiotik, antihistamin, emolien maupun kortikosteroid topikal tetap diberikan, sehingga perbaikan gejala klinis pada penelitian ini dapat juga oleh karena obat-obatan tersebut. Penelitian lebih lanjut untuk membuktikan hal ini perlu dilakukan. Perbaikan klinis pada kelompok plasebo pada akhir penelitian juga mungkin disebabkan oleh perjalanan alami DA yang cenderung akan membaik seiring bertambahnya usia, selain terapi standar yang kami berikan.

Simpulan penelitian ini adalah kadar IgE serum total pasien DA anak yang diterapi LP maupun plasebo tidak didapatkan perbedaan bermakna. Penurunan indeks SCORAD pada kelompok LP didapatkan lebih besar dibandingkan plasebo dengan perbedaan yang bermakna. Penelitian ini masih banyak kekurangan dan keterbatasan, sehingga di masa mendatang diharapkan adanya pengembangan penelitian eksperimental analitik lain mengenai terapi probiotik pada DA dengan mengendalikan faktor perancu dan dengan sampel yang lebih banyak.

Kepustakaan

1. Leung DYM, Eichenfield LF, Boguniewicz M. Atopic dermatitis. In: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K, editors. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 8th ed. New York: Mc Graw Hill; 2012.p.351-80.
2. Remitz A, Reitamo S. The clinical manifestations of atopic dermatitis. In: Reitamo

- S, Luger TA, Steinhoff M, editors. Textbook of atopic dermatitis. United Kingdom: Informa Healthcare; 2008.p.1-11.
3. Rubel D, Thirumoorthy, Soebaryo RW, Weng SCK, Gabriel TM, Villafuerte LL, et al. Consensus guidelines for management of atopic dermatitis: an Asia-Pasifik perspective. *J Dermatol* 2013; 40 (3): 160-71.
 4. DaVeiga S. Epidemiology of atopic dermatitis: a review. *Allergy Asthma Proc* 2012; 33 (3): 227-34.
 5. Rahman S, Collins M, Williams C, Ma H. The pathology and immunology of atopic dermatitis. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2011; 10(6): 486-96.
 6. Bieber T. Mechanism of disease. atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2008; 358:1483-94.
 7. Vakirlis E, Lazaridou E, Tzellos T, Gerou S, Chatzidimitriou D, Ioannides D. investigation of cytokine level and their association with SCORAD index in adult with acute atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25(4): 409-16.
 8. Boguniewicz M. Update on atopic dermatitis: insights into pathogenesis and new treatment paradigms. *Allergy Asthma Proc* 2004; 25(5): 279-82.
 9. Gerasimov S, Vasjuta V, Myhovych O, Bondarchuk L. Probiotic supplement reduces atopikc dermatitis in preschool children: a randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *Am J Clin Dermatol* 2010; 11(5): 351-61.
 10. Ouwehand A. Antiallergic effect of probiotics. *J Nutr* 2014; 137 (3 Suppl 2): 794S-7S.
 11. Mikhail S. The role of probiotics in allergic disease. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2009; 5 (1): 1-7.
 12. Meneghin F, Fabiano V, Mameli C, Zuccotti G. Probiotics and atopic dermatitis in children. *Pharmaceuticals* 2012; 5:727-44.
 13. Han Y, Kim B, Ban J, Lee J, Kim B, Kim J, et al. A randomized trial of *Lactobacillus reuteri* CJLP133 for the treatment of atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2012; 23 (7): 667-73.
 14. Verboom P, Hakkaart-Van L, Sturkenboom M, De Zeeuw R, Menke H, Rutten F. The cost of atopic dermatitis in the Netherlands: an international comparison. *Br J Dermatol* 2002; 147(4): 716-24.
 15. Kim D, Lee J, Lee K, Lee M. Prevalence and severity of atopic dermatitis in Jeju Island: a cross-sectional study of 4,028 Korean elementary schoolchildren by physical examination utilizing the three-item severity score. *Acta Derm Venereol* 2012; 92(5): 472-4.
 16. Yesilova Y, Calka O, Akdeniz N, Berktas M. Effect of probiotics on the treatment of children with atopic dermatitis. *Ann Dermatol* 2012; 24(2): 189-93.
 17. Pate MB, Smith JK, Chi DS, Krishnaswamy G. Regulation and dysregulation of immunoglobulin E: a molecular and clinical perspective. *Clin Mol Allergy* 2010; 8:1-13.
 18. Rosenfeldt V. Effect of probiotics *Lactobacillus* strain in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111 (2): 389-95.