



Akreditasi PP IAI-2 SKP

# Probiotik dan Peranannya pada Penyakit Alergi Anak

**Kezia Berlian Kusuma**

Dokter Umum, RSU Bunda Jakarta, Indonesia

## ABSTRAK

Probiotik adalah mikroorganisme hidup yang bermanfaat bagi manusia. Probiotik diketahui berperan dalam pembentukan dan modulasi sistem imun pada masa awal kehidupan, sehingga diduga dapat bermanfaat untuk mencegah penyakit alergi berdasarkan 'hipotesis higienitas'. Probiotik telah lama digunakan dengan tingkat keamanan yang baik. Studi manfaat probiotik dalam mencegah serta mengobati penyakit alergi masih menunjukkan hasil yang berbeda-beda. Tulisan ini menjabarkan peran probiotik pada penyakit alergi berdasarkan literatur terbaru, agar dapat membuka wawasan dalam mempertimbangkan probiotik sebagai alternatif atau terapi adjuvan penyakit alergi, khususnya pada pasien anak atau ibu hamil.

**Kata kunci:** Anak, atopi, penyakit alergi, probiotik, sistem imun

## ABSTRACT

Probiotics are living microorganisms that are beneficial to their host. Probiotic has been hypothesized to play an important role in the formation and modulation of the immune system in early life, thus it might be useful to prevent allergic disease based on the 'hygiene hypothesis'. Probiotics have been used for a long time and show a good safety. Studies assessing the capabilities and benefits of probiotics in preventing and treating allergic diseases still show variable results. This paper reviews the role of probiotics in allergic disease based on recent literatures, as evidence to be considered in using probiotics as an alternative or adjuvant therapy in allergic disease, particularly in pediatric patients or pregnant women. **Kezia Berlian Kusuma. Probiotics and its Role in Pediatric Allergic Diseases.**

**Keywords:** Allergic disease, atopy, child, immune system, probiotics

## PENDAHULUAN

Definisi probiotik menurut *The Joint Food and Agriculture Organization (FAO) and World Health Organization (WHO)* tahun 2002 adalah mikroorganisme hidup yang jika diberikan kepada inang manusia dalam jumlah adekuat dapat memberikan manfaat kesehatan kepada inangnya.<sup>1</sup> *The Joint FAO and WHO* pada tahun 2006<sup>2</sup> membuat beberapa kriteria agar suatu mikroorganisme dapat diterima sebagai suatu probiotik antara lain:

- Penentuan *genus* dan spesies mikroorganisme
- Tes *in-vitro* untuk menentukan potensi probiotik, seperti resistensi terhadap asam lambung, kemampuan antimikrobal probiotik untuk menghadapi bakteri patogen, atau kemampuan probiotik untuk mengurangi adhesi bakteri patogen ke permukaan sel

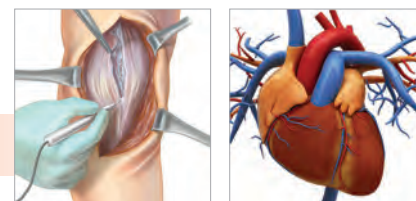
- *Strain* probiotik tersebut terbukti aman dikonsumsi dan tidak terdapat kontaminasi pada bentuk sediaan pemberiannya
- Telah dilakukan percobaan *in-vivo* untuk menentukan peran dan manfaatnya pada inang hewan atau manusia sehat.

Manfaat probiotik pada manusia dapat dibagi ke dalam beberapa kategori berdasarkan mekanisme kerjanya, antara lain fungsi mikrobiologi, fungsi nutrisi, fungsi fisiologi, dan fungsi imunologi.<sup>1</sup> Fungsi mikrobiologi probiotik berperan mencegah perlekatan atau invasi agen patologis pada tubuh inang. Probiotik berperan menempati daerah atau lingkungan hidup agen patologis atau bersifat antagonis terhadap agen patologis secara langsung dengan cara menghasilkan zat bakteriostatik atau bakterisida. Beberapa

probiotik memiliki kemampuan mensintesis sejumlah zat nutrisi seperti biotin, folat, asam nikotinat, dan tiamin yang bermanfaat bagi tubuh.<sup>1</sup> Probiotik juga diketahui dapat mempengaruhi fisiologi tubuh dan memberikan manfaat bagi inangnya, seperti meningkatkan absorpsi ion oleh sel epitelial saluran cerna dan mengurangi toksisitas akibat garam empedu.<sup>1</sup>

## Peran Probiotik dalam Pembentukan Sistem Imun Anak

Berbagai bukti telah menunjukkan bahwa paparan eksternal pada masa pre-natal dan awal post-natal mempengaruhi ekspresi genetik dan kerentanan terhadap penyakit.<sup>3</sup> Mikroflora pertama kali diperkenalkan ke saluran pencernaan anak dari ibu pada saat persalinan per vaginam dan pengaruh luar seperti penggunaan antibiotik selama



kehamilan.<sup>4,5</sup> Pentingnya pengenalan probiotik terhadap sistem imun anak, diketahui dari kerentanan bayi yang lahir melalui operasi *caesar* terhadap penyakit imunologi, seperti *celiac disease* dan asma, yang diduga dipengaruhi oleh kelainan respons dan fungsi sel T *helper*.<sup>5</sup> Hubungan antara probiotik dan sistem imun diduga melalui kemampuan probiotik melekat pada permukaan sel epitel intestinal dan kemampuannya melakukan stabilisasi mikroflora usus, probiotik berperan penting dalam regulasi imunitas intestinal dan sistemik.<sup>6</sup> Adhesi probiotik, terutama bakteri asam laktat, pada dinding epitel intestinal mempercepat pengenalan bakteri ini kepada plak Peyer yang kemudian mengaktifkan proliferasi sel dendritik.<sup>6</sup> Keberadaan bakteri asam laktat juga diketahui menstimulasi sekresi IL-10 dan IL-12 oleh sel dendritik yang kemudian merangsang polarisasi Th-1 dan mencegah penyakit yang dimediasi Th-2. Beberapa probiotik juga diketahui dapat langsung mempengaruhi aktivitas sel B dan meningkatkan sistem imun humoral berupa IgA yang berperan meningkatkan imunitas mukosa saluran cerna. Peran probiotik terhadap perkembangan sistem imun menguatkan teori 'hipotesis higienitas'. Hipotesis higienitas menjelaskan bahwa berkurangnya paparan saluran cerna terhadap antigen mikrobiologi pada masa awal kehidupan dapat menyebabkan kelainan imunitas yang mencetuskan kejadian atopi.<sup>4</sup>

Hubungan erat antara mikroflora usus dan perkembangan sistem imun, khususnya dalam menjaga keseimbangan respons Th-1 dan Th-2 menjadi dasar pemikiran pemberian suplemen probiotik untuk mencegah atau mengatasi penyakit alergi dan atopi. Tulisan ini menunjukkan beberapa bukti terbaru efektivitas dan peran probiotik dalam mengurangi gejala atau mencegah penyakit atopi, terutama pada anak-anak.

#### Probiotik dan Penyakit Alergi Kulit

Peran probiotik dalam mencegah penyakit alergi kulit telah didukung oleh beberapa penelitian. Analisis feses anak dan hubungannya dengan penyakit atopi menunjukkan bahwa rendahnya jumlah *Bifidobacterium* (probiotik) dan tingginya jumlah *Enterobacteriaceae* dan *Clostridium* pada tinja berhubungan dengan kejadian dermatitis pada anak.<sup>7</sup> Sebuah meta-analisis terhadap *Randomized Clinical Trials* (RCTs)

yang dipublikasi pada tahun 2012 untuk menilai manfaat suplementasi probiotik pada ibu hamil atau anak-anak dalam mencegah penyakit atopi kulit menunjukkan penurunan insidens dermatitis atopi dan dermatitis atopi terkait IgE sekitar 20% pada anak yang pada masa awal kehidupan atau masa pre-natal atau keduanya mendapat suplementasi probiotik.<sup>8</sup> Meta-analisis ini menjelaskan bahwa berkurangnya kemampuan probiotik untuk menurunkan insidens penyakit atopi kulit pada anak-anak diduga berhubungan dengan peningkatan prevalensi penyakit atopi kulit pada anak di mana pada masa awal kehidupan anak terjadi penurunan paparan mikroflora normal kemampuan koloni mikroflora untuk mempengaruhi sistem imun. Studi lebih lanjut pada 130 bayi dari ibu hamil yang mendapat suplementasi probiotik *Bifidobacterium* mendapatkan insidens dermatitis atopi signifikan lebih sedikit pada observasi bulan ke-10 dan ke-18 postpartum dibandingkan 36 bayi dari ibu hamil yang tidak mendapat suplementasi probiotik (kontrol).<sup>9</sup> Penurunan insidens ini mungkin disebabkan oleh ingesti *bifidobacterium* yang mensekresi sejumlah enzim yang dapat mempengaruhi jalur metabolisme.<sup>9</sup> Selain itu, penelitian Yap juga menunjukkan pada tinja anak dermatitis atopi didapatkan kadar *bifidobacterium* rendah bermakna dibandingkan pada anak tanpa dermatitis atopi.<sup>7</sup>

Penelitian terkait peran probiotik sebagai terapi penyakit atopi kulit menunjukkan hasil yang beragam. Beberapa penelitian menunjukkan manfaat nyata probiotik dalam menurunkan gejala, sedangkan penelitian lain menunjukkan tidak terdapat manfaat yang bermakna.<sup>10</sup> Pemberian kombinasi probiotik *Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, dan *Lactobacillus salivarius* selama 8 minggu pada anak yang menderita dermatitis atopi menghasilkan penurunan gejala dermatitis berdasarkan *SCORing Atopic Dermatitis* (SCORAD) *index*, penurunan kadar IgE serum, interleukin (IL)-5, IL-6, dan interferon  $\gamma$  secara bermakna dibandingkan kelompok plasebo.<sup>11</sup> *Literature review* yang menilai efektivitas beberapa probiotik seperti *Lactobacillus sp.* dan *Bifidobacterium sp.* mendukung pemberian probiotik sebagai terapi adjuvan untuk mengatasi dermatitis atopi,<sup>12</sup> sebagian besar literatur yang ditelaah menunjukkan manfaat bermakna probiotik pada penyakit

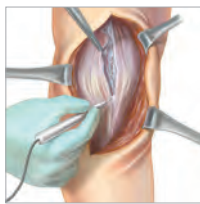
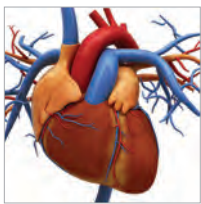
dermatitis atopi, terutama dalam perbaikan parameter inflamasi, meski tidak ada bukti efektivitas probiotik dalam menurunkan beratnya gejala.<sup>12</sup>

*Lactobacillus rhamnosus GG* (LGG) dan *Bifidobacteria sp* adalah jenis probiotik yang paling banyak diteliti manfaatnya untuk mengatasi dermatitis atopi pada anak.<sup>10</sup> Pada studi literatur,<sup>12</sup> dosis probiotik paling sering untuk pasien dermatitis atopi anak adalah  $5 \times 10^9$  cfu (*colony forming unit*), terendah  $10^8$  cfu dan tertinggi  $10^{10}$  cfu. Konsentrasi probiotik yang dianjurkan adalah lebih dari  $10^9$  cfu.<sup>10</sup>

#### Probiotik dan Penyakit Alergi Saluran Napas

Keberagaman mikroflora usus pada masa awal kehidupan diketahui berperan dalam perkembangan kejadian alergi dan asma di kemudian hari.<sup>13</sup> Keberadaan *Bacteroides fragilis subgroup* atau *Clostridium coccoides subcluster XIVa* pada feses anak usia 3 minggu merupakan prediktor kejadian asma di kemudian hari.<sup>14</sup> Sebuah studi meta-analisis mendapatkan bahwa pemberian probiotik pre- dan post-natal mengurangi kadar total IgE dan sensitisasi atopi (hasil *skin prick test* positif) pada anak, tetapi tidak mengurangi risiko asma.<sup>15</sup> Beberapa penelitian lain belum menemukan manfaat nyata pencegahan penyakit alergi pernapasan dari pemberian probiotik kepada ibu hamil atau anak dengan risiko alergi di kemudian hari.<sup>16,17</sup>

Probiotik telah banyak diteliti dan diketahui berperan mengurangi gejala rinitis alergi.<sup>13</sup> Dua penelitian acak dan tersamar ganda menjelaskan manfaat *Lactobacillus sp.* dalam mengurangi gejala rinitis alergi secara bermakna baik pada dewasa maupun anak-anak.<sup>18,19</sup> Pada studi acak dan tersamar ganda, pemberian probiotik *Lactobacillus paracasei* bersama *levocetirizine* pada anak-anak tidak memberikan perubahan bermakna pada mediator inflamasi, namun menurunkan gejala secara bermakna berdasarkan *Physical examinations and Pediatric Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaires* (PRQLQs) dibandingkan *levocetirizine* saja.<sup>20</sup> Studi meta-analisis menyimpulkan bahwa probiotik bermanfaat memperbaiki kualitas hidup pasien rinitis alergi, meski masih diperlukan penelitian dengan kualitas lebih baik untuk menentukan rekomendasi terkait penggunaan probiotik sebagai terapi rinitis alergi.<sup>21</sup> Terapi probiotik untuk penyakit asma



belum menunjukkan hasil signifikan. Meta-analisis atas 12 penelitian acak dan tersamar ganda belum menunjukkan manfaat signifikan terapi probiotik pada penyakit asma, meski diketahui bahwa probiotik memperpanjang masa bebas serangan asma.<sup>22</sup>

### Probiotik dan Penyakit Alergi karena Makanan

Atopi sering disebabkan sensitisasi bahan pangan. Oleh karena itu, perbaikan kondisi mukosa saluran cerna diduga dapat membantu mengurangi kejadian atopi.<sup>23</sup> Probiotik seperti *Lactobacillus* dan *Bifidobacterium* dapat mencegah alergi makanan melalui kemampuannya merangsang sintesis IgA dan IL-10 untuk meningkatkan pertahanan saluran pencernaan.<sup>23</sup> Namun, penelitian peran probiotik untuk mencegah atau mengobati alergi karena makanan sangat terbatas.<sup>24</sup> Meta-analisis 17 studi terkait menemukan bahwa pemberian probiotik pre-natal dan post-natal menurunkan risiko atopi dan hipersensitivitas makanan pada anak, terutama pada yang memiliki riwayat alergi di keluarga.<sup>25</sup>

Sebuah penelitian menunjukkan bahwa anak yang mendapat EHCF (*Extensively Hydrolyzed Casein Formula*) ditambah probiotik menunjukkan toleransi yang lebih cepat terhadap alergi susu sapi dibandingkan yang mendapat EHCF saja.<sup>26</sup> Studi lain mendapatkan bahwa pemberian *Lactobacillus* dan *Bifidobacterium* pada pasien anak alergi susu sapi tidak menghasilkan perbedaan bermakna dalam hal *outcome* toleransi susu sapi pada bulan ke-6 dan 12.<sup>27</sup>

### Keamanan Probiotik

Probiotik telah lama digunakan sebagai produk makanan dan susu, dan tingkat keamanannya baik.<sup>28</sup> Sebuah studi meta-analisis skala besar oleh *Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)* (2001) menelaah 677 studi keamanan penggunaan probiotik menjelaskan bahwa tidak ada efek samping bermakna seperti infeksi atau gangguan gastrointestinal dibandingkan kelompok kontrol.<sup>29</sup>

Beberapa efek samping penggunaan

probiotik pada anak yang pernah dilaporkan:

- Septikemia akibat *Bifidobacterium* pada anak dengan *omfalocoele*<sup>30</sup>
- Gangguan gastrointestinal, seperti kram perut, mual, diare, atau flatulensi<sup>28</sup>
- Transfer gen yang menyebabkan resistensi bakteri patogen terhadap antibiotik<sup>31</sup>

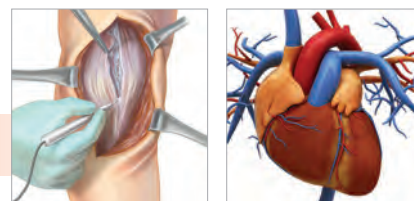
Selain itu, diketahui pula bahwa efek samping probiotik sering ditemukan terutama pada pasien dengan imunodefisiensi.<sup>28,29</sup>

### SIMPULAN

Penelitian menunjukkan bukti manfaat suplementasi probiotik dalam mencegah dan mengatasi penyakit alergi, terutama pada penyakit dermatitis atopi dan rinitis alergi. Keamanan probiotik sebagai suplementasi pada ibu hamil ataupun anak usia dini cukup baik. Namun, risiko efek samping tetap perlu dipertimbangkan terhadap manfaat yang mungkin didapat.

### DAFTAR PUSTAKA

1. Vandenplas Y, Huys G, Daube G. Probiotics: An update. *Jornal de pediatria*. 2015;91(1):6-21.
2. Food and Agriculture Organization of the United Nations, World Health Organization. Probiotics in food: Health and nutritional properties and guidelines for evaluation. Rome: Food and Agriculture Organization of the United Nations: World Health Organization; 2006. viii, 50 p. p.
3. West CE, D'Vaz N, Prescott SL. Dietary immunomodulatory factors in the development of immune tolerance. *Curr Allerg Asthma Rep*. 2011;11(4):325-33.
4. Vael C, Desager K. The importance of the development of the intestinal microbiota in infancy. *Curr Opin Pediatr*. 2009;21(6):794-800.
5. Matamoros S, Gras-Leguen C, Le Vacon F, Potel G, de La Cochetiere MF. Development of intestinal microbiota in infants and its impact on health. *Trends Microbiol*. 2013;21(4):167-73.
6. Castellazzi AM, Valsecchi C, Caimmi S, Licari A, Marseglia A, Leoni MC, et al. Probiotics and food allergy. *Italian J Pediatr*. 2013;39:47.
7. Yap GC, Loo EX, Aw M, Lu Q, Shek LP, Lee BW. Molecular analysis of infant fecal microbiota in an Asian at-risk cohort-correlates with infant and childhood eczema. *BMC Res Notes*. 2014;7:166.
8. Pelucchi C, Chatenoud L, Turati F, Galeone C, Moja L, Bach JF, et al. Probiotics supplementation during pregnancy or infancy for the prevention of atopic dermatitis: A meta-analysis. *Epidemiology* 2012;23(3):402-14.
9. Enomoto T, Sowa M, Nishimori K, Shimazu S, Yoshida A, Yamada K, et al. Effects of bifidobacterial supplementation to pregnant women and infants in the prevention of allergy development in infants and on fecal microbiota. *Allergology Internat*. 2014;63(4):575-85.
10. Meneghin F, Fabiano V, Mameli C, Zuccotti GV. Probiotics and atopic dermatitis in children. *Pharmaceuticals*. 2012;5(7):727-44.
11. Yesilova Y, Calka O, Akdeniz N, Bertkas M. Effect of probiotics on the treatment of children with atopic dermatitis. *Ann Dermatol*. 2012;24(2):189-93.
12. da Costa Baptista IP, Accioly E, de Carvalho Padilha P. Effect of the use of probiotics in the treatment of children with atopic dermatitis; A literature review. *Nutricion hospitalaria*. 2013;28(1):16-26.
13. Azad MB, Kozyrskyj AL. Perinatal programming of asthma: The role of gut microbiota. *Clinical & Developmental Immunol*. 2012;2012:932072.
14. Vael C, Vanheirstraeten L, Desager KN, Goossens H. Denaturing gradient gel electrophoresis of neonatal intestinal microbiota in relation to the development of asthma. *BMC Microbiol*. 2011;11:68.
15. Elazab N, Mendy A, Gasana J, Vieira ER, Quizon A, Forno E. Probiotic administration in early life, atopy, and asthma: A meta-analysis of clinical trials. *Pediatrics*. 2013;132(3):666-76.
16. Dotterud CK, Storro O, Johnsen R, Oien T. Probiotics in pregnant women to prevent allergic disease: A randomized, double-blind trial. *Br J Dermatol*. 2010;163(3):616-23.
17. Ahanchian H, Jones CM, Chen YS, Sly PD. Respiratory viral infections in children with asthma: Do they matter and can we prevent them? *BMC Pediatr*. 2012;12:147.
18. Lin TY, Chen CJ, Chen LK, Wen SH, Jan RH. Effect of probiotics on allergic rhinitis in Df, Dp or dust-sensitive children: A randomized double blind controlled trial. *Indian Pediatr*. 2013;50(2):209-13.
19. Perrin Y, Nutten S, Audran R, Berger B, Bibiloni R, Wassenberg J, et al. Comparison of two oral probiotic preparations in a randomized crossover trial highlights a potentially beneficial effect of *Lactobacillus paracasei* NCC2461 in patients with allergic rhinitis. *Clin.Translational Allerg*. 2014;4(1):1.



20. Lin WY, Fu LS, Lin HK, Shen CY, Chen YJ. Evaluation of the effect of *Lactobacillus paracasei* (HF.A00232) in children (6-13 years old) with perennial allergic rhinitis: A 12-week, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Pediatr Neonatol.* 2014;55(3):181-8.
21. Zajac AE, Adams AS, Turner JH. A systematic review and meta-analysis of probiotics for the treatment of allergic rhinitis. *International Forum of Allergy & Rhinology* 2015;5(6):524-32.
22. Das RR, Naik SS, Singh M. Probiotics as additives on therapy in allergic airway diseases: A systematic review of benefits and risks. *BioMed Res Internat.* 2013;2013:231979.
23. Nowak-Węgrzyn A, Sampson HA. Future therapies for food allergies. *J Allerg Clin Immunol.* 2011;127(3):558-73;74-5.
24. Fiocchi A, Burks W, Bahna SL, Bielory L, Boyle RJ, Cocco R, et al. Clinical use of probiotics in pediatric allergy (CUPPA): A World Allergy Organization position paper. *The World Allergy Organization J.* 2012;5(11):148-67.
25. Zhang GQ, Hu HJ, Liu CY, Zhang Q, Shakya S, Li ZY. Probiotics for prevention of atopy and food hypersensitivity in early childhood: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine* 2016;95(8):2562.
26. Berni Canani R, Nocerino R, Terrin G, Coruzzo A, Cosenza L, Leone L, et al. Effect of *Lactobacillus GG* on tolerance acquisition in infants with cow's milk allergy: A randomized trial. *J Allerg Clin Immunol.* 2012;129(2):580-2, 2 e1-5.
27. Hol J, van Leer EH, Elink Schuurman BE, de Ruiter LF, Samsom JN, Hop W, et al. The acquisition of tolerance toward cow's milk through probiotic supplementation: A randomized, controlled trial. *J Allerg Clin Immunol.* 2008;121(6):1448-54.
28. Doron S, Snyderman DR. Risk and safety of probiotics. *Clin Infect Dis.* 2015;60(Suppl 2):129-34.
29. Hempel S, Newberry S, Ruelaz A, Wang Z, Miles JN, Suttrop MJ, et al. Safety of probiotics used to reduce risk and prevent or treat disease. Evidence report/technology assessment. 2011(200):1-645.
30. Ohishi A, Takahashi S, Ito Y, Ohishi Y, Tsukamoto K, Nanba Y, et al. *Bifidobacterium* septicemia associated with postoperative probiotic therapy in a neonate with omphalocele. *J Pediatr.* 2010;156(4):679-81.
31. Dai M, Lu J, Wang Y, Liu Z, Yuan Z. In vitro development and transfer of resistance to chlortetracycline in *Bacillus subtilis*. *J Microbiol.* 2012;50(5):807-12.