

**HALAMAN JUDUL**

**KARYA AKHIR**

**“EFEKTIVITAS MIKROBIOM TOPIKAL YANG MENGANDUNG  
LACTOBACILLUS PLANTARUM TERHADAP KADAR INTERLEUKIN 4  
DAN KADAR IgE PADA DERMATITIS ATOPIK”**

*“EFFECTIVENESS OF TOPICAL MICROBIOM CONTAINING  
LACTOBACILLUS PLANTARUM ON INTERLEUKIN 4 LEVELS  
AND IgE LEVELS IN ATOPIC DERMATITIS”*

**AMELIA ROSA**

**C115191004**



**Pembimbing I : Dr. dr. Faridha Ilyas, Sp.KK(K), FINSDV, FAADV**

**Pembimbing II : Dr. dr. Anni Adriani, Sp.KK(K), FINSDV, FAADV**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)  
PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN KULIT DAN KELAMIN**

**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2023**

**“EFEKTIVITAS MIKROBIOM TOPIKAL YANG MENGANDUNG  
*LACTOBACILLUS PLANTARUM* TERHADAP KADAR INTERLEUKIN 4  
DAN KADAR IgE PADA DERMATITIS ATOPIK”**

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Spesialis

Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis

**Disusun dan diajukan oleh**

**AMELIA ROSA**

**Kepada**

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER  
SPECIALIS-1 (Sp.1) DEPARTEMEN  
DERMATOLOGI DAN VENEREOLOGI  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2023

**LEMBAR PENGESAHAN TESIS**

**“EFEKTIVITAS MIKROBIOM TOPIKAL YANG MENGANDUNG *LACTOBACILLUS PLANTARUM* TERHADAP KADAR INTERLEUKIN 4 DAN KADAR IgE PADA DERMATITIS ATOPIK”**

Disusun dan diajukan oleh:

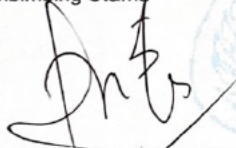
**AMELIA ROSA**

**Nomor Pokok: C115191004**

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Spesialis Program Studi Dermatologi dan Venereologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 25 Juli 2023 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

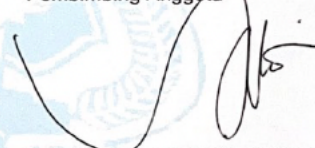
**Menyetujui,**

Pembimbing Utama




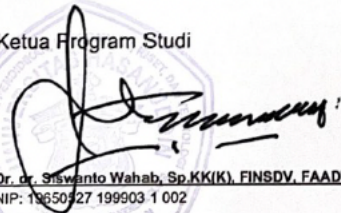
Dr. dr. Faridha Ilyas, Sp.KK(K), FINSDV, FAADV  
NIP: 19641231 199103 2 004

Pembimbing Anggota



Dr. dr. Anni Adriani, Sp.KK(K), FINSDV, FAADV  
NIP: 19650510 200312 2001

Ketua Program Studi



Dr. dr. Siswanto Wahab, Sp.KK(K), FINSDV, FAADV  
NIP: 19650427 199903 1 002

Dekan Fakultas Kedokteran



Prof. DR.dr. Haerani Rasvid, M.Kes, Sp.PD, K-GH, FINASIM  
NIP: 19680530 199603 2 001

## PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : AMELIA ROSA  
No. Stambuk : C115191004  
Program Studi : Dermatologi dan Venereologi

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, Juli 2023

Yang menyatakan

AMELIA ROSA

## PRAKATA

Segala hormat, puji, dan syukur bagi Allah SWT atas seluruh berkat dan karunia-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan tesis. Saya mengucapkan terima kasih kepada berbagai pihak yang telah berperan selama saya menjalani program Pendidikan Dokter Spesialis I dan tesis ini.

Kepada Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan Ketua Program Pendidikan Dokter Spesialis I Fakultas Kedokteran Universitas HasanuddinMakassar, saya mengucapkan banyak terima kasih atas izin dan kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti dan menyelesaikan pendidikan dokter spesialis di Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Saya mengucapkan terima kasih kepada Dr. dr. Khaeruddin Djawad, Sp.KK(K), FINS DV, FAADV, selaku Kepala Departemen Dermatologi dan Venereologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, kepada Ketua Program Studi Departemen Dermatologi dan Venereologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Dr. dr. Siswanto Wahab, Sp.KK(K), FINS DV, FAADV, kepada Dr. dr. Faridha Ilyas, Sp.KK(K), FINS DV, FAADV selaku pembimbing 1 tesis saya, dan kepada Dr. dr. Anni Adriani, Sp.KK(K), FINS DV, FAADV selaku pembimbing 2 tesis saya atas segala perhatian, bimbingan,

arahan, didikan, kebaikan, nasehat serta masukan selama saya menempuh pendidikan sampai tersusunnya tesis ini.

Saya juga mengucapkan terima kasih kepada yang terhormat dr. Suryani Tawali, MPH selaku pembimbing statistik/metode penelitian saya serta kepada penguji I dan penguji 2, penguji 3 tesis saya, Dr. dr. Khairuddin Djawad, Sp.KK(K), FINSADV,FAADV dan dr. Rizalinda Syahril, M.sc, Ph.D, SPMK atas segala masukan, kebaikan, didikan, arahan, inspirasi, dan umpan balik yang disampaikan selama penyusunan tesis ini. Semoga segala kebaikan beliau sekalian dibalas berkah yang berlimpahan dari Allah SWT.

Kepada yang terhormat seluruh Staf pengajar dan guru-guru saya di Departemen Dermatologi dan Venereologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, terima kasih atas segala bimbingan dan kesabaran dalam mendidik sehingga saya dapat menyelesaikan pendidikan ini dengan lancar, semoga ilmu yang telah diberikan dapat menjadi bekal dalam menghadapi era globalisasi mendatang.

Terima kasih tak terhingga saya haturkan kepada orang tua saya yang tercinta Bapak Alm. H. Edi Singgalang (Wanadi) dan ibu saya Hj. Alimasni atas segala cinta, kasih sayang, doa, dukungan baik moril maupun materil, semangat, pengorbanan, dan nasehat, dari saya lahir hingga sekarang. Saya panjatkan doa kepada Allah SWT agar orang tua tercinta saya senantiasa dilimpahkan keberkahan, kesehatan, rezeki yang baik, dan kebaikan yang tak pernah putus. Kepada suami tercinta Kopol Yusrizal dan anak saya tercinta Naila Almahyra, kakak saya Desi Lawati dan adek saya Winda Fatwinata serta seluruh keluarga

besar saya yang telah mendampingi saya serta memberikan dukungan doa serta ketulusan, kesabaran dan kasih sayang yang begitu berarti dalam menyelesaikan pendidikan ini. Saya ucapkan banyak terima kasih atas support dan semangatnya hingga saya sampai pada titik ini. Penghargaan dan terima kasih yang sebesar-besarnya juga saya berikan kepada yang tersayang atas kasih sayang, pengorbanan, kesabaran, pengertian, bantuan, dukungan, dan doanya selama saya menjalani pendidikan ini.

Kepada seluruh teman-teman Peserta Program Pendidikan Spesialisasi Dermatologi dan Venereologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin saya ucapkan terima kasih atas segala bantuan, dorongan dan doa selama bersama-sama menjalani pendidikan ini. Kepada teman-teman seperjuangan saya dan serta orang-orang yang baik yang telah memberikan perhatian, dukungan, semangat, persahabatan, dan masukan sehingga memudahkan saya menyelesaikan tesis ini.

Terima kasih kepada semua pihak yang namanya tidak tercantum tapi telah membantu dalam proses pendidikan penulis dan telah menjadi inspirasi dan peajaran berharga bagi penulis. Doa terbaik terpanjatkan agar kiranya Allah SWT memberi balasan untuk setiap amalan dan masukan dalam proses pendidikan ini. Semoga Allah SWT Yang Maha Pengasih dan Maha Penyayang selalu melimpahkan berkah dan karunia-Nya bagi kita.

Makassar, Juli 2023

**AMELIA ROSA**



## ABSTRAK

### **AMELIA ROSA: EFEKTIVITAS MIKROBIOM TOPIKAL YANG MENGANDUNG *LACTOBACILLUS PLANTARUM* TERHADAP KADAR INTERLEUKIN 4 DAN KADAR IgE PADA DERMATITIS ATOPIK**

Dermatitis atopik (DA) merupakan penyakit kulit inflamasi yang umum dihasilkan dari kecenderungan genetik dan faktor lingkungan yang menyebabkan gangguan penghalang kulit dan respon imun tipe 2 yang dominan. Dalam kebanyakan penelitian, efek yang terlihat setelah konsumsi probiotik oral pada pasien DA adalah adanya penurunan nilai *Scoring Atopic Dermatitis Index* (SCORAD), yaitu salah satu metode untuk menilai tingkat keparahan DA. Saat ini sudah banyak studi yang telah meneliti peran probiotik sistemik dalam pengobatan DA, salah satunya ialah *Lactobacillus plantarum*. *L. plantarum* merupakan organisme probiotik penghasil asam laktat yang memiliki sifat antibakteri sehingga dapat menghambat perkembangbiakan mikroorganisme patogen. Penelitian sebelumnya telah banyak meneliti efektivitas penggunaan probiotik oral *L. plantarum* untuk mengatasi DA, namun sampai saat ini sepengetahuan penulis belum ada penelitian mengenai penggunaan probiotik topikal *L. plantarum* pada DA. Oleh karena itu, peneliti ingin meneliti mengenai efektivitas probiotik topikal yang mengandung *Lactobacillus plantarum* dalam menurunkan kadar interleukin 4 (IL-4) dan IgE spesifik pada DA. Penelitian ini menggunakan metode *double blind clinical trial* untuk menentukan kadar IL-4 dan IgE pada penderita DA sebelum dan setelah pemberian mikrobiom topikal yang mengandung *Lactobacillus plantarum*. Uji Wilcoxon digunakan untuk membandingkan rerata data sebelum dan setelah perlakuan, dimana hasil uji signifikan jika nilai  $p$  uji  $<0,05$ . Jumlah subjek yang berpartisipasi pada penelitian ini ialah 23 orang. Hasil pengolahan data menunjukkan kadar IL-4 dan IgE mengalami peningkatan setelah empat minggu pemberian terapi (masing-masing  $p=0.715$  dan  $p=0.248$ ). Sedangkan rerata indeks SCORAD setelah diberikan terapi topikal *L. plantarum* menurun secara signifikan ( $p=0.000$ ). Beberapa faktor yang dapat mempengaruhi perbedaan hasil akhir variabel-variabel ini ialah perbedaan tingkat keparahan DA pada masing-masing subjek, tidak adanya variabel kontrol sebagai pembanding hasil penelitian, serta tidak dapat dipungkiri adanya *human error* selama intervensi penelitian berlangsung. Meskipun demikian, krim *Lactobacillus plantarum* dapat dipertimbangkan sebagai salah satu terapi topikal yang efektif untuk mengatasi keluhan DA.

Kata kunci: *Dermatitis atopik, Lactobacillus plantarum, topikal, interleukin 4, IgE*

## ABSTRACT

### **AMELIA ROSA: EFFECTIVENESS OF TOPICAL MICROBIOM CONTAINING LACTOBACILLUS PLANTARUM ON INTERLEUKIN 4 AND IGE LEVELS IN ATOPIC DERMATITIS**

Atopic dermatitis (AD) is a common inflammatory skin disease resulting from a genetic predisposition and environmental factors that lead to impaired skin barrier and predominant type 2 immune response. In most studies, the effect seen after taking oral probiotics in AD patients is a decrease in the Scoring Atopic Dermatitis Index (SCORAD) value, which is a method for assessing the severity of AD. Currently there have been many studies examining the role of systemic probiotics in the treatment of AD, one of which is *Lactobacillus plantarum*. *L. plantarum* is a probiotic organism that produces lactic acid which has antibacterial properties so it can inhibit the growth of pathogenic microorganisms. Previous studies have examined the effectiveness of using oral *L. plantarum* probiotics to treat AD, however, to the authors' knowledge, there has been no research on the use of *L. plantarum* topical probiotics in AD. Therefore, researchers wanted to examine the effectiveness of topical probiotics containing *Lactobacillus plantarum* in reducing levels of interleukin 4 (IL-4) and specific IgE in AD. This study used a double blind clinical trial method to determine IL-4 and IgE levels in AD patients before and after topical microbiome containing *Lactobacillus plantarum*. The Wilcoxon test is used to compare the average data before and after treatment, where the test results are significant if the p-value test is  $<0.05$ . The number of subjects participating in this study were 23 people. The results of data processing showed that IL-4 and IgE levels had increased after four weeks of therapy ( $p=0.715$  and  $p=0.248$ , respectively). While the mean SCORAD index after being given *L. plantarum* topical therapy decreased significantly ( $p = 0.000$ ). Some of the factors that can influence the difference in the final results of these variables are the difference in the severity of AD in each subject, the absence of a control variable to compare the results of the study, and human error cannot be excluded during the research intervention. Even so, *Lactobacillus plantarum* cream can be considered as an effective topical therapy to treat AD complaints.

Keywords: Atopic dermatitis, *Lactobacillus plantarum*, topical, interleukin 4, IgE

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL .....	i
LEMBAR PENGESAHAN .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR.....	iii
PRAKATA .....	iv
Abstrak.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Abstract.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
DAFTAR ISI .....	x
DAFTAR GAMBAR.....	xiii
DAFTAR TABEL .....	xiv
BAB I PENDAHULUAN .....	15
1.1. Latar Belakang .....	15
1.2. Rumusan Masalah.....	4
1.3. Tujuan Penelitian .....	5
1.3.1. Tujuan Umum .....	5
1.3.2. Tujuan Khusus .....	5
1.4. Hipotesis Penelitian .....	5
1.5. Manfaat Penelitian .....	5
1.5.1. Teoritis .....	5
1.5.2. Aplikatif .....	5
1.5.3. Metodologi .....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA .....	6
2.1. Struktur Kulit .....	6
2.2. Dermatitis Atopik .....	8
2.2.1. Definisi .....	8
2.2.2. Etiologi .....	8
2.2.3. Patogenesis .....	9
2.2.4. SCORAD (SCORing Atopic Dermatitis).....	14
2.2.5. Tata Laksana .....	16
2.3. <i>Lactobacillus Plantarum</i> .....	18
2.4. Probiotik, Prebiotik dan Postbiotik .....	20
2.4.1. Probiotik .....	20

2.4.2. Prebiotik .....	22
2.4.3. Postbiotik .....	23
2.5. Probiotik Topikal .....	23
2.6 Interleukin-4 (IL-4) .....	24
2.7 IgE Spesifik.....	25
2.8 Kerangka Teori .....	26
2.9 Kerangka Konsep .....	26
<b>BAB III METODE PENELITIAN .....</b>	<b>27</b>
3.1. Desain Penelitian.....	27
3.2. Waktu Dan Tempat Penelitian .....	27
3.3. Subjek Penelitian .....	27
3.3.1. Populasi Penelitian .....	27
3.3.2. Sampel Penelitian .....	27
3.3.3. Kriteria Inklusi .....	28
3.3.4. Kriteria Eksklusi.....	28
3.4. Jenis Intervensi.....	29
3.5. Identifikasi Variabel .....	29
3.6. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif.....	29
3.6.1. Umur .....	29
3.6.2. Jenis kelamin .....	30
3.6.3. Dermatitis Atopik.....	30
3.6.4. Kadar IL4 .....	31
3.6.5. Indeks SCORAD .....	31
3.6.6. Pemeriksaan IgE Spesifik .....	31
3.6.7. Pemeriksaan darah rutin .....	32
3.7. Alat dan Bahan Penelitian .....	32
3.7.1. Alat yang digunakan adalah:.....	32
3.7.2. Bahan yang digunakan adalah: .....	33
3.8. Izin Penelitian dan Kelayakan Etik .....	33
3.9. Prosedur Penelitian .....	33
3.9.1. Persiapan .....	33
3.9.2. Rekrumen Subjek .....	33
3.9.3. Teknis Pelaksanaan.....	33

3.10. Analisis Data dan Uji Statistik.....	34
3.11. Alur Penelitian .....	34
BAB IV HASIL PENELITIAN.....	35
4.1. Karakteristik Subjek Penelitian .....	35
4.2. Kadar IL-4 Pada Pemberian Mikrobiom Topikal yang Mengandung <i>Lactobacillus Plantarum</i> .....	35
4.3. Kadar IgE Pada Pemberian Mikrobiom Topikal yang Mengandung ( <i>Lactobacillus Plantarum</i> ).....	37
4.4. Indeks Scrad pada Pemberian Mikrobiom Topikal Yang Mengandung ( <i>Lactobacillus Plantarum</i> ).....	39
BAB V PEMBAHASAN .....	41
5.1. Karakteristik Pasien .....	41
5.2. Kadar IL-4 ( <i>Interleukin-4</i> ).....	41
5.3. IgE Spesifik.....	45
5.4. Mekanisme Peningkatan IL-4 dan IgE pada Dermatitis Atopik ...	47
5.5. Mekanisme <i>Lactobacillus plantarum</i> dalam Mencegah Peningkatan IL-4 dan IgE pada Dermatitis Atopik.....	48
5.6. Analisis Perbedaan Hasil Penelitian dengan Tinjauan Pustaka ..	49
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN .....	50
6.1. Kesimpulan Penelitian .....	50
6.1.1. Kesimpulan Umum.....	50
6.1.2. Kesimpulan Khusus .....	50
6.2. Saran Penelitian.....	50
DAFTAR PUSTAKA.....	51

## DAFTAR GAMBAR

<b>Gambar 1.</b> Struktur Anatom Kulit .....	7
<b>Gambar 2.</b> Stratum Korneum. ....	7
<b>Gambar 3.</b> Hubungan Disfungsi Sawar Kulit dan Patogenesis DA.....	9
<b>Gambar 4.</b> Mekanisme sederhana DA dan peran IgE. ....	11
<b>Gambar 5.</b> Patogenesis dan Manifestasi Klinis DA.....	12
<b>Gambar 6.</b> Indeks SCORAD .....	16
<b>Gambar 7.</b> Alur Penelitian .....	34

## DAFTAR TABEL

<b>Tabel 1.</b> Beberapa strain dari <i>Lactobacillus plantarum</i> .....	19
<b>Tabel 2.</b> Spesies bakteri probiotik yang digunakan pada dermatitis atopik .....	21
<b>Tabel 3.</b> Sumber Prebiotik .....	22
<b>Tabel 4.</b> Karakteristik Subjek Penelitian .....	35
<b>Tabel 5.</b> Pengaruh Pemberian Mikrobiom Topikal yang Mengandung <i>Lactobacillus plantarum</i> Terhadap Perubahan Kadar IL-4 .....	36
<b>Tabel 6.</b> Pengaruh Pemberian Mikrobiom Topikal yang Mengandung <i>Lactobacillus plantarum</i> Terhadap Perubahan Kadar IgE .....	38

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

Dermatitis atopik (ekzema atopik, DA) adalah penyakit inflamasi kronis kulit terutama dimulai pada masa kanak-kanak dengan perjalanan alamiah yang bervariasi. Gatal adalah gejala khas penyakit ini dan menyebabkan gangguan tidur dan ekskoriasi, kulit yang rentan terhadap infeksi (Simpson *et al.*, 2019). Prevalensi DA mencapai 10-20% pada populasi anak-anak dan hingga 3% pada orang dewasa, umumnya timbul pada tahun pertama kehidupan. Berbagai faktor turut berperan pada patogenesis DA, antara lain faktor genetik terkait dengan kelainan sawar kulit, kelainan imunologik, dan faktor lingkungan. Mekanisme faktor risiko dalam DA termasuk disfungsi proteksi kulit, disregulasi imun, peranan mikrobiom, peranan makanan, dan obat, lingkungan serta genetik (Rusu *et al.*, 2019).

Keparahan DA dapat dinilai dengan menggunakan metode yang telah divalidasi seperti *Scoring Atopic Dermatitis Index* (SCORAD). Terjadinya DA menyebabkan munculnya manifestasi klinis yang dapat dikategorikan menjadi tiga, yaitu tanpa lesi, akut, dan kronis. Manifestasi kulit akut yang dapat ditemukan adalah papul dan vesikel dengan dasar eritematosa, kadang berupa krusta *pinpoint*. Lesi kronis dapat berupa sisik, ekskoriasi dan likenifikasi. Dari patogenesis dan manifestasi klinis yang sudah diketahui, pengobatan berfokus kepada edukasi pasien dan pengurangan gejala gatal dengan kortikosteroid topikal dan emolien. Pada kasus lain dapat diberikan inhibitor kalsineurin, dan pada kasus yang lebih parah dapat diberikan obat sistemik (Kim, Kim and Leung, 2019).

Dermatitis atopik merupakan penyakit kulit inflamasi yang umum dihasilkan dari kecenderungan genetik dan faktor lingkungan yang menyebabkan gangguan penghalang kulit dan respon imun tipe 2 yang dominan. Ciri khas DA adalah peradangan tipe 2 yang mencakup aktivasi sel T helper-2 (TH2), sel T sitotoksik-2, sel limfoid *innate* (ILC) 2, sel  $\gamma/\Delta$  T,



eosinofil, dan sel mast. Kekebalan tipe 2 didorong oleh beberapa sitokin, termasuk interleukin (IL) -4, IL-5, IL-9, IL-13, IL-25, IL31, IL-33 dan limfopoietin stroma thymik (TSLP). Secara khusus, IL-4 dan IL-13 dianggap sebagai pusat patogenesis DA dan target terapi utama (Chiricozzi, Maurelli and Peris, 2020). Sel TH2 menghasilkan sitokin proinflamasi yang terlihat pada fase awal dari respon adaptif akut, yaitu, IL-4, IL-5, IL-13, dan IL-31. IL-4 memiliki urutan yang sangat mirip dengan IL-13 sehingga 2 sitokin ini diharapkan memiliki fungsi yang tumpang tindih. Interleukin 4 menginduksi diferensiasi sel TH2 dan sel B yang diubah isotipe-IgE. Itu siklus umpan balik positif dari siklus ini mendorong produksi IL-4 lebih lanjut, yang selanjutnya mengatur produksi sel TH1 (Gavrilova, 2018).

Mikrobiom mencakup berbagai macam organisme termasuk jamur, virus, gen dan metabolitnya, serta lingkungan sekitarnya. Mikrobiota berperan penting pada imunologi, hormonal, dan keseimbangan metabolisme dari host. Mikroba kulit menstabilkan barrier *host*, melawan patogen, aktivasi, dan modifikasi sistem imun *host*. Pada pasien DA, terdapat ketidakseimbangan mikrobiom yang menyebabkan disbiosis pada salah satu mikroba, yaitu *Staphylococcus aureus* disertai berkurangnya variasi mikrobiom normal pada kulit. *S. aureus* memicu inflamasi kulit dan reaksi alergi dengan mengganggu respon imun innate dan adaptif. Berbagai mikroorganisme komensal pada kulit bersifat kompetitif terhadap *S. aureus* (Pothmann *et al.*, 2019). Dalam kebanyakan penelitian, efek terlihat pada DA setelah konsumsi probiotik oral menunjukkan penurunan nilai SCORAD (Li *et al.*, 2019).

Probiotik adalah sekelompok mikroorganisme hidup yang diberikan biasanya sebagai suplemen oral atau topikal berperan dalam meningkatkan fungsi barrier, menurunkan jumlah bakteri yang seharusnya tidak ada pada sistem, meregulasi sistem imun, serta menurunkan inflamasi pada kulit (Sie, Ling and Kurniawan, 2021). Saat ini sudah banyak studi yang telah meneliti peran probiotik sistemik dalam pengobatan DA. Salah satu strain mikroorganisme yang banyak diteliti efeknya pada kulit adalah *Lactobacillus plantarum*. Pemberian *L. plantarum* berkontribusi dalam memperbaiki kerusakan barrier kulit, mengurangi kulit sensitif, dan aktivasi sistem

kekebalan *host*. Salah satu penelitian *randomised controlled trial* yang dilakukan oleh Prakoeswa et al. pada tahun 2017 yang menilai fungsi probiotik *L. plantarum* IS-10506 di anak-anak dengan DA ringan dan sedang. Percobaan pada 22 anak DA dibagi menjadi intervensi dan kontrol kelompok n=12 dan n=10 pasien, masing-masing. *Scoring Atopic Dermatitis Index* (SCORAD) dan serum immunoglobulin E (IgE), interleukin (IL)-4, interferon gamma (IFN- $\gamma$ ), forkhead box P3 (Foxp3+)/IL-10, dan level IL-17 dinilai. SCORAD dan level IL-4, IFN- $\gamma$ , dan IL-17 secara signifikan lebih rendah pada kelompok probiotik dibandingkan kelompok placebo (Prakoeswa et al., 2017).

Pemberian probiotik topikal dapat meningkatkan seramid kulit, memperbaiki eritema, scaling dan pruritus, serta menurunkan konsentrasi *S. aureus* patogen. Probiotik topikal yang mengandung strain *L. plantarum* juga dapat membantu mengurangi sitokin proinflamasi (Magnifico et al., 2020). *L. plantarum* merupakan organisme probiotik penghasil asam laktat, produk ini memiliki sifat antibakteri yang dapat menghambat perkembangbiakan mikroorganisme patogen seperti *S. aureus*. *L. plantarum* adalah mikroorganisme komensal yang tidak menghasilkan faktor virulensi dan terdapat efek gel *L. plantarum* terhadap penyembuhan luka pada kulit (Salaran et al., 2019).

Salah satu penelitian yang dilakukan Karim et al. pada tahun 2019 menggunakan probiotik oral *Lactobacillus plantarum* (LP) IS-10506 terhadap Indeks *Scoring Atopic Dermatitis* (SCORAD) Pasien Dermatitis Atopik Dewasa Derajat Ringan-Sedang dengan kesimpulan nilai SCORAD pada kelompok LP lebih rendah dibanding plasebo dengan rerata selisih yang berbeda bermakna pada minggu ke-4 ( $p = 0,040$ ) dan minggu ke-8 ( $p = 0,022$ ) sehingga pemberian LP IS-10506 dapat dipertimbangkan sebagai terapi tambahan pada DA dewasa derajat ringan-sedang karena memiliki efek imunomodulator (Karim, Setyaningrum and Prakoeswa, 2019).

Penelitian lain yang menggunakan probiotik topikal *L. plantarum* pada beberapa penyakit sudah menjadi pilihan terapi seperti pada acne vulgaris (AV) sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Kim et al. pada tahun 2021 didapatkan individu dengan AV yang diobati dengan probiotik

topikal mengalami penurunan konsentrasi lesi, eritema dan beban bakteri patogen dengan peningkatan *barrier* kulit. (Kim *et al.*, 2021).

Sekitar 80% DA pada dewasa dikaitkan dengan peningkatan kadar IgE serum (>150 kUI-1), sensitisasi alergen hirup dan alergen makanan dan/atau alergi makanan yang terjadi bersamaan, rinitis alergi, dan asma. Data epidemiologis saat ini menunjukkan kontribusi IgE terhadap awitan dan perjalanan DA, khususnya pada pasien dengan kondisi yang parah. Antibodi IgE spesifik terhadap antigen lingkungan dapat dideteksi pada sebagian besa pasien DA (Danarti, 2016).

Penelitian Vaneckovaa dan Bukač dari 296 pasien diperiksa didapatkan tiingkat IgE total di atas 200 IU/ml tercatat pada 93% pasien yang menderita bentuk parah dan data positif tentang atopi dalam riwayat keluarga tercatat pada 66% pasien dengan bentuk DA yang parah.(Vaneckova and Bukač, 2016)

Namun, sampai saat ini sepengetahuan penulis belum ada penelitian mengenai penggunaan probiotik topikal *L. plantarum* pada DA. Efek probiotik topikal ini diharapkan dapat memberikan perbaikan klinis melalui mekanisme penurunan sitokin proinflamsi pada DA. Oleh karena itu, berdasarkan permasalahan serta peluang pengembangan terapi yang ada pada pasien DA, peneliti ingin meneliti mengenai efektivitas probiotik topikal yang mengandung *Lactobacillus plantarum* dalam menurunkan kadar interleukin 4 dan kadar IgE spesifik pada dermatitis atopik.

## 1.2. Rumusan Masalah

1. Apakah pemberian probiotik topikal yang mengandung *Lactobacillus plantarum* dapat menurunkan *Scoring Atopic Dermatitis Index* (SCORAD) pada dermatitis atopik?
2. Apakah pemberian mikrobiom topikal yang mengandung *Lactobacillus plantarum* dapat menurunkan kadar interleukin 4 pada dermatitis atopik?
3. Apakah pemberian mikrobiom topikal yang mengandung *Lactobacillus plantarum* dapat menurunkan kadar IgE spesifik pada dermatitis atopik?

### **1.3. Tujuan Penelitian**

#### **1.3.1. Tujuan Umum**

Menilai efektifitas probiotik topikal yang mengandung *Lactobacillus plantarum* pada dermatitis atopik.

#### **1.3.2. Tujuan Khusus**

1. Menilai penurunan *Scoring Atopic Dermatitis Index* (SCORAD) setelah pemberian probiotik topikal yang mengandung *Lactobacillus plantarum*.
2. Menilai penurunan kadar interleukin 4 pada dermatitis atopik setelah pemberian probiotik topikal yang mengandung *Lactobacillus plantarum*.
3. Menilai penurunan kadar IgE spesifik pada dermatitis atopik setelah pemberian probiotik topikal yang mengandung *Lactobacillus plantarum*.

#### **1.4. Hipotesis Penelitian**

1. Probiotik topikal *Lactobacillus plantarum* dapat memberikan perbaikan
2. Probiotik topikal *Lactobacillus plantarum* dapat memberikan penurunan kadar interleukin 4 pada dermatitis atopik.
3. Probiotik topikal *Lactobacillus plantarum* dapat memberikan penurunan kadar IgE spesifik pada dermatitis atopik.

### **1.5. Manfaat Penelitian**

#### **1.5.1. Teoritis**

1. Hasil penelitian ini dapat digunakan untuk menjadi bahan acuan terhadap penanganan kasus dermatitis atopik.
2. Data efektifitas penggunaan probiotik topikal terhadap dermatitis atopik.
3. Menambah pengetahuan terhadap agen baru yang dapat digunakan sebagai penanganan dermatitis atopik.

#### **1.5.2. Aplikatif**

1. Hasil penelitian ini dapat digunakan untuk meningkatkan pelayanan masyarakat dalam penanganan kasus dermatitis atopik.
2. Pasien mendapatkan tambahan obat yang diaplikasikan untuk dermatitis atopik.

#### **1.5.3. Metodologi**

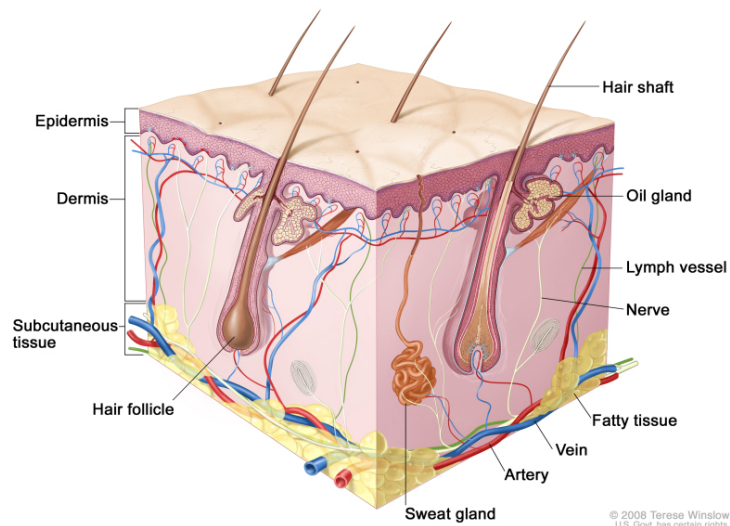
Hasil penelitian ini dapat menjadi bahan dasar untuk penelitian selanjutnya.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

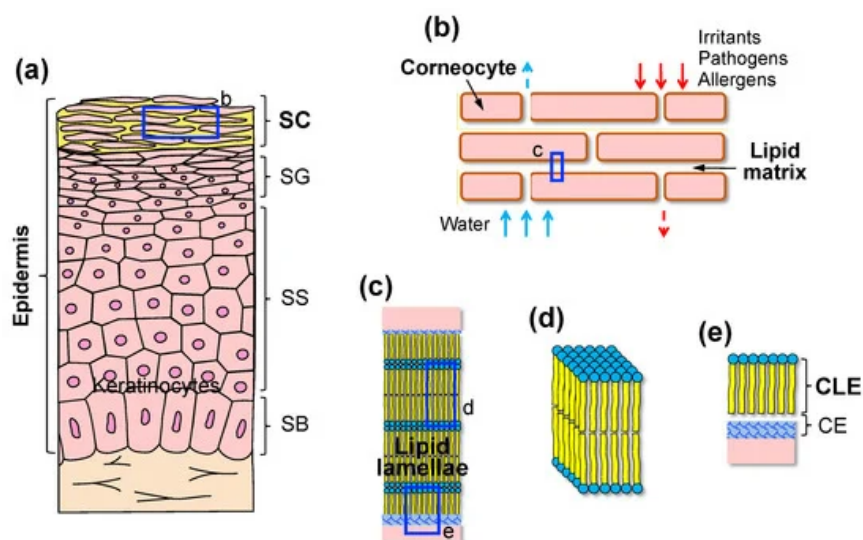
#### **2.1. Struktur Kulit**

Kulit merupakan organ terbesar yang menjadi pertahanan pertama antara interaksi lingkungan dengan tubuh organisme serta memberi organisme integritas dan identitas. Fungsi kulit yang paling penting adalah untuk memberikan penghalang yang efektif antara lingkungan internal dan eksternal suatu organisme. Secara struktural, kulit terdiri atas lapisan epidermis, dermis, dan hipodermis/subkutan. Epidermis menjadi penghalang luar dalam yang berkontribusi pada tiga fungsi utama: membatasi kehilangan air pasif, melindungi terhadap agresi lingkungan (misalnya, bahan kimia, sinar ultraviolet, allergen), dan mencegah infeksi mikroba. Selain itu, epidermis harus mampu melakukan respon regeneratif yang efektif setelah cedera, karena integritas sawar kulit diperlukan untuk memenuhi fungsinya. fungsi. Oleh karena itu, lima aspek fungsional penghalang kulit dapat dibedakan, termasuk fisik, kimia, mikroba, saraf, dan tingkat kekebalan (Lefèvre-Utile *et al.*, 2021). Epidermis sebagai lapisan terluar kulit terdiri dari beberapa lapisan yaitu stratum korneum (SC), stratum granulosum (SG), stratum spinosum (SS), dan stratum basal (SB). Sel utama penyusun epidermis adalah keratinosit. Sel ini akan berproliferasi pada lapisan basal dan berdiferensiasi menuju ke permukaan (Fujii, 2021).



**Gambar 1.** Struktur Anatom Kulit

Stratum korneum (SC) berperan penting dalam sawar kulit yang mampu mencegah kehilangan cairan serta melindungi tubuh dari iritan, patogen, serta alergen. SC terdiri atas korneosit yang merupakan diferensiasi akhir keratinosit dan sel ini bersifat mati. Sel-sel korneosit terletak didalam matriks lipid ekstraselular yang mengandung komposisi berupa 50% seramid, 25% kolesterol, 15% asam lemak bebas, serta fosfolipid dan kolesterol sulfat dalam jumlah sedikit. Komponen lipid ini tesusun dalam *multiple bilayers* yang disebut lamellae diantara korneosit (Fujii, 2021).



**Gambar 2.** Stratum Korneum.

(a) Struktur epidermis. (b) SC terdiri dari korneosit tertanam dalam matriks lipid dan berfungsi sebagai penghalang permeabilitas. (c) Antar sel lipid diatur dalam beberapa bilayers (lamellae). (d) Dalam lamela lipid, kelompok kepala lipid mengasumsikan sangat padat, memerintahkan organisasi lateral ortorombik. (e) Lipid mengikat secara kovalen dengan residu glutamat dari amplop kornifikasi (CE) protein, seperti involucrin dan loricrin, membentuk monolayer lipid yang disebut *cornified lipid envelope* (CLE).

## 2.2. Dermatitis Atopik

### 2.2.1. Definisi

Dermatitis atopik (ekzema atopik, DA) adalah peradangan kulit berupa dermatitis yang kronis residif, disertai rasa gatal, dan mengenai bagian tubuh tertentu terutama di wajah pada bayi (fase infantil) dan bagian fleksural ekstremitas (pada fase anak). Dermatitis atopik sering terjadi pada bayi dan anak, sekitar 50% menghilang pada saat remaja, kadang dapat menetap, atau bahkan baru mulai muncul saat dewasa (Boediardja, 2016).

Istilah dermatitis atopik pertama kali diciptakan pada tahun 1933 oleh Sulzberger dan Wise dan menggantikan istilah awal yang sesuai dengan kemungkinan DA seperti *tinea muquese*, *porrigo larvalis*, dan *prurigo Hebra*. Istilah atopi pertama kali diperkenalkan oleh Coca dan Cooke pada tahun 1923 untuk menggambarkan kecenderungan berkembangnya hipersensitivitas alergi yang dimanifestasikan oleh asma dan *hay fever*. Istilah atopi berasal dari kata Yunani *atopos* yang berarti “tanpa tempat”, yang mencerminkan dasar patogen misterius dari penyakit hipersensitivitas alergi. Wise dan Sulzberger menciptakan istilah dermatitis atopik pada tahun 1933 untuk menggambarkan penyakit kulit eksim berulang yang ditemukan pada pasien dengan riwayat keluarga penyakit atopik (Simpson *et al.*, 2019).

### 2.2.2. Etiologi

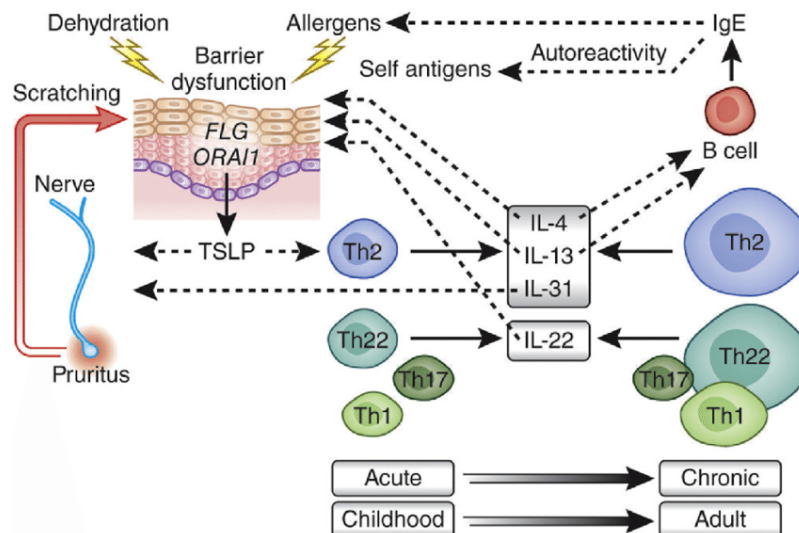
Timbulnya inflamasi dan rasa gatal merupakan hasil interaksi berbagai faktor internal dan eksternal. Faktor internal adalah faktor predisposisi

genetik (melibatkan banyak gen) yang menghasilkan disfungsi sawar kulit serta perubahan pada sistem imun, khususnya hipersensitivitas terhadap berbagai alergen dan antigen mikroba. Faktor psikologis dapat merupakan penyebab atau sebagai dampak DA. Hubungan disfungsi sawar kulit dan patogenesis DA meliputi perubahan pada sistem imun (imunopatologik), alergen dan antigen, predisposisi genetik, mekanisme pruritus, dan faktor psikologis. Faktor higiene akhir-akhir ini diduga merupakan salah satu faktor risiko DA di dalam keluarga (Boediardja, 2016).

### 2.2.3. Patogenesis

#### Disfungsi sawar kulit

Dermatitis atopik erat kaitannya dengan gangguan fungsi sawar kulit akibat menurunnya fungsi gen yang meregulasi amplop keratin (filaggrin dan lorikrin), berkurangnya volume seramid serta meningkatnya enzim proteolitik dan *trans-epidermal-water loss* (TEWL). Sawar kulit dapat juga menurun akibat terpajan protease eksogen yang berasal dari tungau debu rumah (*house dust mite*) dan superantigen *Staphylococcus aureus* serta kelembaban udara (Boediardja, 2016).



**Gambar 3.** Hubungan Disfungsi Sawar Kulit dan Patogenesis DA

Disfungsi sawar kulit dan reaksi imun yang menyimpang dari Th2/Th22 adalah kelainan mendasar pada DA. Mutasi genetik pada filaggrin (FLG) menyebabkan gangguan penghalang dan dehidrasi, yang



membuat alergen eksternal permeabel. Epidermis yang terganggu penghalang banyak melepaskan *thymic stromal lymphopoietin* (TSLP), yang memicu respon imun Th2/Th22. Deviasi Th2/Th22 selanjutnya dipercepat selama perkembangan penyakit, misalnya, dari DA akut ke kronis atau masa kanak-kanak ke dewasa. Pada fase akut sel T-helper 2 (Th2) melepaskan sitokin (IL4 dan IL 13) yang menginduksi pembentukan IgE dan ekspresi molekul adhesi sel endotel, sedangkan IL-5 menginduksi dan memelihara sel eosinofil pada lesi kronik DA. Beberapa IgE bereaksi terhadap self-antigen. Autoreaktivitas IgE juga berkontribusi terhadap aktivitas penyakit. Selain itu, IL-4, IL-13 dan IL-22 adalah penekan kuat ekspresi FLG. Pada fase kronik sitokin yang berperan adalah IL-12 dan IL-18 yang dihasilkan oleh sel T helper-1 (TH-1 ), IL-11 , dan *transforming growth factors*  $\beta$ 1. Pruritus ditimbulkan oleh TSLP dan IL-31 yang diturunkan dari Th2, dan garukan selanjutnya semakin memperburuk disfungsi sawar kulit. Pelepasan TSLP dari keratinosit bergantung pada masuknya kalsium yang diatur oleh saluran ORAI1. Menargetkan jalur TSLP/Th2/Th22 serta ORAI1 adalah strategi yang menjanjikan untuk mengatasi peradangan atopik (Furie *et al.*, 2017).

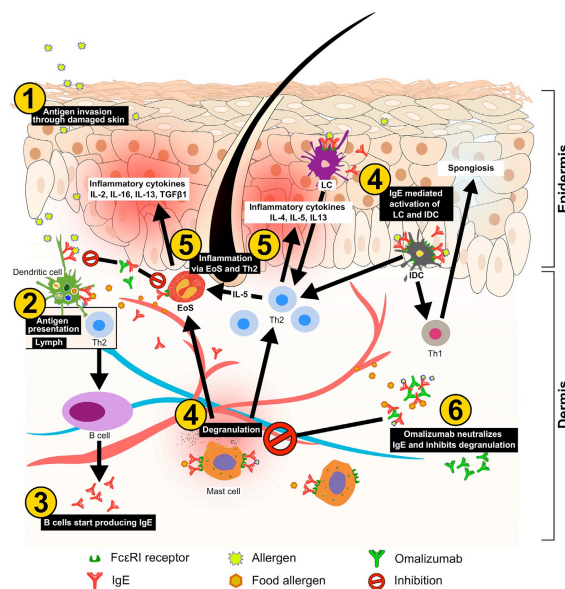
### **Alergen**

IgE memainkan peran sentral dalam proses inflamasi yang diinduksi alergen pada berbagai penyakit atopik dan merupakan target terapi yang layak. IgE berikatan dengan berbagai sel imun oleh reseptor IgE afinitas tinggi (Fc $\epsilon$ RI), yang berbeda dengan ada atau tidaknya rantai beta, dan bertindak sebagai efektor untuk pelepasan mediator kimia dan pengatur produksi sitokin (Wollenberg *et al.*, 2021). Faktor eksogen, terutama alergen hirup (debu rumah, tungau debu rumah) berperan penting pada terjadinya DA. Alergen hirup lainnya yang sering memengaruhi adalah human dander, animal dander, molds, grasses, trees, ragweed, dan pollen (Boediardja, 2016).

Beberapa penelitian membuktikan peningkatan kadar IgE spesifik (IgE RAST) terhadap tungau debu rumah (*D. pteronyssinus*) lebih tinggi pada pasien DA dibandingkan dengan kondisi lain (OR>20). Kadar IgE spesifik meningkat terhadap debu rumah , bulu anjing, bulu kucing, bulu kuda, dan

jamur. Hasil uji tempel terhadap alergen tungau debu rumah menginduksi perubahan histopatologik berupa pembentukan infiltrat selular yang diperantarai sel T (Th-2) serta ditemukan eosinofil dan basofil. Bukti lain adalah berkurangnya reaksi alergi bila menghindari alergen. Penelitian Ridhawati Muchtar tahun 2000 di Divisi Kulit Anak, Poliklinik Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin RSCM, pada 20 DA anak kelompok usia 4-7 tahun didapatkan hasil uji tusuk terhadap TDR positif pada 14 (70%) DA anak, dan uji atopic patch test (APT) positif pada 10 (50%) DA anak, IgE spesifik terhadap TDR positif pada 12 (60%) DA anak (Boediardja, 2016).

Penetrasi antigen melalui kulit yang rusak dan presentasi melalui APC menyebabkan respons Th2. Produksi IgE yang dihasilkan antigen dapat menyebabkan degranulasi sel mast dengan adanya antigen eksternal atau alergen makanan yang menyebabkan respon inflamasi lokal dan perekrutan sel inflamasi lain seperti EoS, LC dan IDC diaktifkan melalui pengenalan antigen yang diturunkan dari patogen, mempromosikan respons imun yang digerakkan oleh Th1 dan Th2 pada lesi AD akut. Dengan menetralkan IgE, dapat menghambat degranulasi sel mast dan aktivasi sel dendritik (Wollenberg *et al.*, 2021).

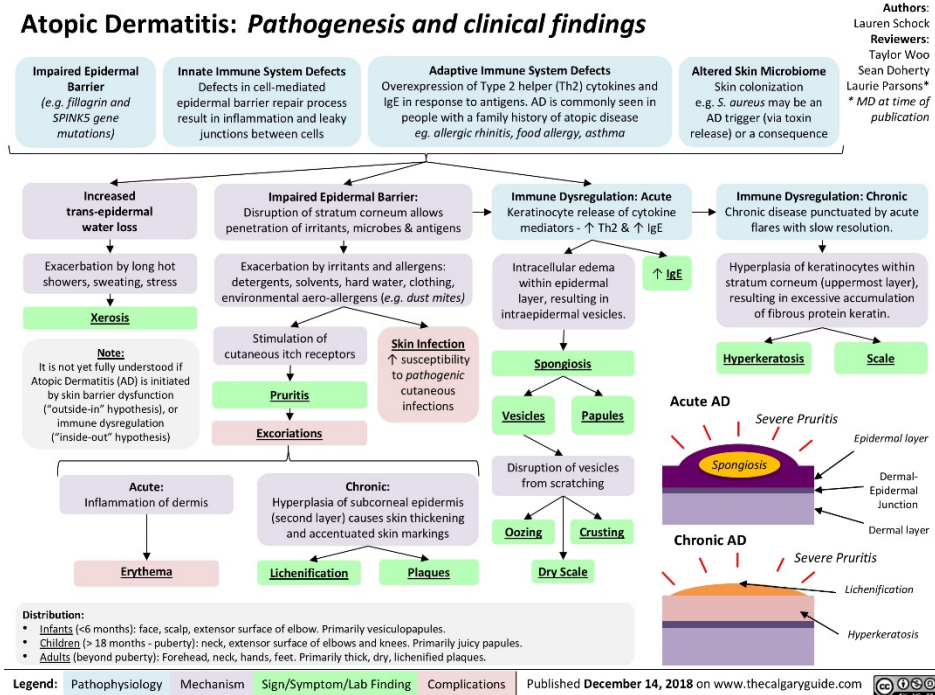


**Gambar 4.** Mekanisme sederhana DA dan peran IgE.

### Superantigen

Berbagai hasil penelitian pada lesi DA menunjukkan peningkatan kolonisasi *Staphylococcus aureus* (SA). Walaupun demikian sangat jarang

terjadi komplikasi sepsis. Hasil intervensi antibiotic menurunkan jumlah kolonisasi tersebut. Yang menarik adalah jumlah kolonisasi SA tersebut juga menurun setelah pemberian kortikosteroid topikal poten atau trakolimus topikal. *Stapylococcus aureus* mampu melekat di kulit karena interaksi antara protein A2 dan asam teikoik (*teichoic acid*) pada dinding sel dengan fibronektin, laminin, dan fibrinogen. Pada DA perubahan komposisi lipid serta berkurangnya sfingosin dan natural antimicrobial agent memungkinkan SA tumbuh dan berkolonisasi.



**Gambar 5. Patogenesis dan Manifestasi Klinis DA.**

### Predisposisi Genetik

Penelitian genetik berdasarkan silsilah keluarga menyatakan, bahwa risiko DA pada kembar monozigot sebesar 77% dan pada kembar dizigot 25%. Dermatitis atopik sering dijumpai pada sebuah keluarga, namun penurunannya tidak mengikuti hukum Mendel. Ada kecenderungan lebih banyak terjadi pada perempuan dan ditemukan banyak gen yang terlibat pada DA, sehingga dapat disimpulkan bahwa pola warisan DA bersifat multifaktorial. Uehara dan Kimura (1993) menyatakan bahwa 60% pasien DA mempunyai anak atopik. Jika kedua orangtuanya menderita DA, maka 81% anaknya berisiko menderita DA. Apabila hanya salah satu orangtuanya menderita DA maka risiko menderita DA menjadi 59%. Peneliti

lain menemukan pada ibu berpenyakit DA menunjukkan rasio Odds (RO) anak kandung sebesar 2,66; sedangkan bila ayah yang menderita DA maka risikonya menjadi 1,29. Penelitian tersebut menyimpulkan bahwa penurunan DA cenderung bersifat maternal (Boediardja, 2016).

## **Imunologi**

Imunitas adaptif adalah sistem khusus sel yang berfungsi dalam sensitisasi terhadap antigen dan pemasangan efektor dan memori respon terhadap antigen ini. Sel B, sel TH2, basofil, eosinofil, dan sel mast adalah beberapa sel anggotanya, dan IL-4, IL-5, IL-9, dan IL-13 adalah sitokin utama dari sistem kekebalan ini, sebagai serta IL-25, IL-31, IL-33, dan TSLP. Sel dendritik (DC) adalah APC primer yang menginternalisasi antigen dan mengangkutnya ke kelenjar getah bening. Setelah di kelenjar getah bening, antigen diproses dan disajikan pada kompleks histokompatibilitas utama molekul kelas II menjadi sel CD4+ TH2, yang kemudian menghasilkan IL-4 dan IL-13. Kaskade ini mempromosikan imunoglobulin E (IgE) Yisotype pergantian kelas sel B, dan ekspansi klon ini memastikan pengembangan sel memori spesifik antigen TH2 dan B (Gavrilova, 2018). Limfopoietin stroma timus dan IL-33 adalah pemain penting dalam memulai respon imun adaptif, menghubungkan bawaan dan sistem imun adaptif. Limfopoietin stroma timus mendorong migrasi DC ke epidermis, yang kemudian menginduksi polarisasi TH2. Sel Langerhans adalah DC khusus dari epidermis yang mengekspresikan reseptor TLRs, FcDRI, dan FcFRIII/CD16. Sementara TLR mengenali antigen, FcDRI dan FcFRIII/CD16 merespons antibodi yang digerakkan oleh antigen yang mengikat silang IgE dan IgG, masing-masing. Ini menjelaskan bagaimana patogenesis AD melibatkan keduanya Jalur IgE dan non-IgE (Gavrilova, 2018). Sel T, dan khususnya sel T helper CD4+, memainkan peran kunci dalam kelanjutan dari respons AD, yang bertanggung jawab atas keduanya akut dan fase kronis. Sel TH2, TH22, dan TH17 adalah yang utama penggerak AD akut, sedangkan sel TH1, TH2, dan TH22 mendorong fase kronis penyakit (Gavrilova, 2018).

Sel TH2 menghasilkan sitokin proinflamasi yang terlihat pada fase awal dari respon adaptif akut, yaitu, IL-4, IL-5, IL-13, dan IL-31. Gen interleukin 4, IL-13, dan IL-5 adalah terletak di 5q31 chromosome. Interleukin 4 memiliki urutan yang sangat mirip dengan IL-13; karenanya, 2 sitokin ini diharapkan memiliki fungsi yang tumpang tindih. Interleukin 4 menginduksi diferensiasi sel TH2 dan sel B yang diubah isotype-IgE. Itu siklus umpan balik positif dari siklus ini mendorong produksi IL-4 lebih lanjut, yang pada gilirannya mengatur produksi sel TH1 (Gavrilova, 2018). IL-4 juga melemahkan ekspresi gen yang mengkode FLG, loricin, dan involucrin.<sup>35</sup> Polimorfisme gen interleukin 4 dikaitkan dengan AD. Polimorfisme nukleotida tunggal dari IL-4 gen, menghasilkan substitusi kodon basa C Y T, adalah terdeteksi di wilayah promotor gen pada pasien dengan AD. Ini varian dikaitkan dengan peningkatan produksi IgE. TT homozigot lebih cenderung untuk AD daripada CT dan CC varian. Tingkat serum IL-4 secara signifikan lebih tinggi pada CT dan pembawa TT dibandingkan dengan kelompok kontrol, dan TT varian tertinggi pada kelompok AD ringan, sedang, dan berat (Gavrilova, 2018). Interleukin 4 dan IL-13 juga telah ditemukan menginduksi periostin ekspresi. Periostin adalah protein matriks ekstraseluler yang memediasi aktivasi sel, proliferasi, dan angiogenesis. Perannya adalah dijelaskan dalam keganasan, serta penyakit inflamasi alergi seperti DA, asma, dan rinokonjungtivitis alergi. Baru-baru ini, IL-4 dan IL-13 telah ditemukan untuk menginduksi ekspresi periostin, yang juga dapat berkontribusi pada remodeling jaringan yang terlihat pada stadium kronis AD (Gavrilova, 2018).

#### **2.2.4. SCORAD (SCORing Atopic Dermatitis)**

Sistem SCORAD telah dikembangkan berdasarkan konsensus oleh *European Task Force on Atopic Dermatitis* (ETFAD). ETFAD terdiri dari kelompok lebih dari 20 dokter kulit dengan banyak keahlian di bidang dermatologi pediatrik. Singkatan SCORAD diusulkan oleh Arnold Oranje, dan merupakan singkatan dari *SCORing Atopic Dermatitis* (Oranje *et al.*, 2007).

## **Indeks SCORAD**

### **Penilaian Luas Penyakit**

Dihitung menggunakan sistem rule of nine. Pada anak di bawah usia 2 tahun, wajah dan kepala masing-masing dihitung 8,5% dan kedua ekstremitas masing-masing 6%. Sedangkan pada orang dewasa, wajah dan kepala masing-masing dinilai 4,5 dan kedua ekstremitas bawah masing-masing dinilai 9% (Boediardja, 2016).

### **Penilaian Intensitas**

Parameter yang dinilai adalah morfologi pada kulit dengan dermatitis, yaitu eritema, edema atau papul, eksudat atau krusta, ekskoriiasi, likenifikasi. Setiap lesi dinilai sebagai berikut: 0 bila tidak ada, 1 bila ringan, 2 bila sedang, 3 bila berat. Tidak ada nilai ~ atau 0,5. Sedangkan untuk kulit kering yang dinilai adalah kulit di luar kelima lesi. Intensitas morfologi dinilai oleh 2 orang pengamat dengan variasi (perbedaan) penilaian yang tidak bermakna. Standar penilaian intensitas pada SCORAD adalah foto atau slide foto pasien (Boediardja, 2016).

### **Penilaian Subjektif**

Dilakukan terhadap rasa gatal dan gangguan tidur. Untuk kedua parameter tersebut pasien diminta menilai dengan menggunakan *visual analog scales* dari 0 sampai dengan 10. Penilaian berdasarkan kesimpulan analogi derajat rasa gatal dan tidak bisa tidur selama 3 hari atau 3 malam terakhir. Untuk anak usia di bawah 7 tahun pemberian nilai tidak dapat dipercaya, sehingga tidak ikut dinilai (Boediardja, 2016).

**SCORAD INDEX**  
**EUROPEAN TASK FORCE**  
**ON ATOPIC DERMATITIS**

Last Name  First Name   
Date of Birth:       DD/MM/YY  
Date of Visit:

Figures in parenthesis for children under two years

**A: EXTENT** Please indicate the area involved

**B: INTENSITY**

**C: SUBJECTIVE SYMPTOMS**  
**PRURITUS + SLEEP LOSS**

**A/5 + 7B/2 + C**

CRITERIA	INTENSITY
Erythema	
Oedema/Papulation	
Oozing/crust	
Excoriation	
Lichenification	
Dryness*	

\* Dryness is evaluated on uninvolved areas

MEANS OF CALCULATION	
INTENSITY ITEMS (average representative area)	
0 = absence	
1 = mild	
2 = moderate	
3 = severe	

Visual analog scale (average for the last 3 days or nights)

PRURITUS (0 to 10)  0 ..... 10

SLEEP LOSS (0 to 10)  ..... 10

**Gambar 6.** Indeks SCORAD

### 2.2.5. Tata Laksana

Masalah pada DA sangat kompleks sehingga dalam penatalaksanaannya perlu dipertimbangkan berbagai faktor yang memengaruhi, upaya preventif atau terapi kausal sesuai etiologi dan sebagian patogenesis penyakit yang telah diketahui (Boediardja, 2016).

1. Efektivitas obat sistemik yang aman bertujuan untuk mengurangi rasa gatal, reaksi alergik dan inflamasi. Sebagai terapi sistemik dapat diberikan antihistamin (generasi sedatif atau non-sedatif sesuai kebutuhan) dan kortikosteroid. Pemberian kortikosteroid sistemik bukan merupakan hal yang rutin, digunakan terutama pada kasus yang parah atau rekalsitrans, dengan memperhatikan efek samping jangka panjang (Boediardja, 2016).

2. Jenis terapi topikal berupa kortikosteroid Menurut pedoman pengobatan DA, kortikosteroid topikal adalah landasan pengobatan antiinflamasi AD. Karena potensi efek samping banyak praktisi perawatan kesehatan menggunakan glukokortikoid topikal hanya untuk mengontrol eksaserbasi akut DA.

Pasien harus diinstruksikan dengan hati-hati dalam penggunaan glukokortikoid topikal untuk menghindari potensi efek samping. Glukokortikoid fluorinasi poten harus dihindari pada wajah, genitalia, dan area intertriginosa. Sediaan glukokortikoid potensi rendah umumnya direkomendasikan untuk area ini dan hanya digunakan sebentar-sebentar untuk penggunaan jangka panjang. Pasien harus diinstruksikan untuk mengoleskan glukokortikoid topikal pada lesi kulit mereka dan menggunakan emolien pada kulit yang tidak terkena. Kegagalan pasien untuk merespon glukokortikoid topikal kadang-kadang sebagian disebabkan oleh pasokan yang tidak memadai atau jumlah penggunaan yang tidak memadai. Penting untuk diingat bahwa dibutuhkan sekitar 30 g krim atau salep untuk menutupi seluruh permukaan kulit orang dewasa satu kali. Untuk merawat seluruh tubuh dua kali sehari selama 2 minggu membutuhkan sekitar 840 g (2 lb) glukokortikoid topikal (Simpson *et al.*, 2019).

3. Emolien (digunakan untuk mengatasi gangguan sawar kulit)

Emolien mewakili landasan pengobatan untuk DA ringan dan berfungsi sebagai terapi pencegahan yang penting untuk semua tingkat keparahan penyakit. Pasien dengan DA memiliki fungsi sawar kulit yang abnormal dengan peningkatan kehilangan air transepidermal dan penurunan kadar air dan kulit kering (xerosis) berkontribusi terhadap morbiditas penyakit dengan perkembangan mikrofisura dan retakan pada kulit (Simpson *et al.*, 2019).

4. Obat penghambat kalsineurin (pimekrolimus atau takrolimus)

5. Fototerapi

Sinar matahari alami sering bermanfaat bagi pasien dengan DA. Namun, jika sinar matahari terjadi di tempat yang panas atau lembap, sehingga memicu keringat dan pruritus, hal itu dapat merugikan pasien.



UVB pita lebar, UVA pita lebar, UVB pita sempit (311 nm), UVA-1 (340 hingga 400 nm), dan fototerapi kombinasi UVAB dapat menjadi tambahan yang berguna dalam pengobatan dari DA. Investigasi mekanisme fotoimunologi yang bertanggung jawab untuk efektivitas terapi menunjukkan bahwa LC epidermal dan eosinofil mungkin menjadi target fototerapi UVA, dengan dan tanpa psoralen, tetapi UVB memberikan efek immunosupresif melalui pemblokiran fungsi LC yang menyajikan antigen dan perubahan produksi sitokin keratinosit. Fotokemoterapi dengan psoralen dan sinar UVA dapat diindikasikan pada pasien dengan DA yang parah dan meluas, meskipun studi membandingkannya dengan mode fototerapi lainnya terbatas. Efek samping jangka pendek dengan fototerapi mungkin termasuk eritema, nyeri kulit, pruritus, dan pigmentasi. Efek samping jangka panjang termasuk: penuaan kulit dini dan keganasan kulit (Simpson *et al.*, 2019).

### 2.3. *Lactobacillus Plantarum*

Genus *Lactobacillus* sangat beragam dan hidup diberbagai habitat ekologis, termasuk lingkungan yang kaya karbohidrat, daging fermentasi, penghuni pertama, substrat yang berasal dari tumbuhan, dan dalam tubuh manusia yaitu saluran pernafasan, saluran cerna dan saluran urogenital. Karena efek menguntungkan yang ditawarkan oleh genus ini sehingga digunakan sebagai standar emas dalam persiapan probiotik. Genus *Lactobacillus* telah dikarakterisasi dengan baik karena kemampuannya untuk menghasilkan protein ekstraseluler, eksopolisakarida, dan asam lipoteichoic, yang mempengaruhi kesehatan dan fisiologi pejamu dengan berinteraksi dengan sel epitel dan meningkatkan sistem kekebalan tubuh inang (Suryavanshi *et al.*, 2017).

*Lactobacilli* umumnya ditemukan dalam produk makanan fermentasi dan sering digunakan dalam industri fermentasi makanan (4), dan banyak anggota genus ini umumnya diakui sebagai aman (*generally recognized as safe/GRAS*). *Lactobacilli* adalah bakteri Gram-positif yang ditemukan di berbagai lingkungan alam. Industri makanan dan kesehatan modern telah menyelidiki dan mengembangkan berbagai strain probiotik yang telah diisolasi dari habitat kaya nutrisi seperti makanan, pakan, tanaman, hewan,

dan manusia. Telah dilaporkan secara substansial bahwa probiotik memberikan efek menguntungkan bagi kesehatan manusia. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa pemberian *lactobacilli* telah mengurangi efek samping yang diinduksi antibiotik, seperti disbiosis usus, diare, dan disregulasi imun. Beberapa probiotik *Lactobacillus spp* yang paling banyak digunakan. antara lain adalah *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, dan *Lactobacillus plantarum (L. plantarum)* (Zhao *et al.*, 2021).

*Lactobacillus plantarum* menghasilkan senyawa antimikroba dikenal sebagai plantaricin yang memiliki mode aksi bakterisida terhadap lainnya yang terkait erat mikroorganisme dengan menghilangkan gaya gerak proton atau dengan menciptakan pori-pori di membran sel yang memungkinkan penghabisan molekul yang relatif besar. Strain yang berbeda dari *L. plantarum* secara genetik beragam berhubungan dengan ukuran genom, jumlah protein dan keragaman di lokus pengkodean plantarisin (Goel, Halami and Tamang, 2020).

**Tabel 1.** Beberapa strain dari *Lactobacillus plantarum*

Strain	Sumber
<i>Lactobacillus plantarum</i> IS-10506	Fermentasi susu kerbau (dahi)
<i>Lactobacillus plantarum</i> E2C2	Kultur tinja manusia
<i>Lactobacillus plantarum</i> E2C5	Kultur tinja manusia
<i>Lactobacillus plantarum</i> Mut-7	Fermentasi susu sapi
<i>Lactobacillus plantarum</i> CS 396	Usus manusia yang sehat
<i>Lactobacillus plantarum</i> 8PA3	Vagina manusia
<i>Lactobacillus plantarum</i> 90TC4	Tumbuhan
<i>Lactobacillus plantarum</i> GKNM 101	Usus manusia yang sehat
<i>Lactobacillus plantarum</i> DHCU70	Fermentasi susu (dahi)
<i>Lactobacillus plantarum</i> DKP1	Fermentasi susu (dahi)
<i>Lactobacillus plantarum</i> WCFS1	Saliva manusia

## 2.4. Probiotik, Prebiotik dan Postbiotik

### 2.4.1. Probiotik

Istilah “probiotik” secara etimologis berasal dari kata “pro bios” yang berarti “seumur hidup” dan efek menguntungkan dari produk fermentasi asam laktat pada kesehatan manusia telah berakar sejak dahulu. Probiotik adalah mikroorganisme hidup yang bila dikonsumsi dalam jumlah yang tepat, bermanfaat bagi kesehatan inangnya. Efek menguntungkan yang terkait dengan probiotik termasuk tindakan anti alergi, peningkatan kesehatan usus (misalnya, eliminasi dysbiosis dan penyegelan epitel usus), peningkatan kekebalan respon, penghambatan intoleransi laktosa, pencegahan kanker, dan dampak menguntungkan pada kesehatan mental. Sebagian besar dari bakteri pertama kali diperoleh saat lahir dan dipelihara dan diperpanjang dengan diet dalam keadaan sehat orang yang menjaga pola makan sehat, ada keseimbangan mikrobiota yang bermanfaat (Chudzik *et al.*, 2021).

Di antara mikroorganisme paling terkenal yang memiliki aktivitas probiotik bakteri dari genus, *Lactobacillus* dan *Bifidobacterium*. Kedua bakteri ini merupakan bakteri anaerobik dan termasuk dalam bakteri gram positif. Untuk dikonsumsi oleh manusia, mikroorganisme probiotik harus tidak beracun dan tidak patogen (Nowicka, Chilicka and Dzieńdziora-Urbińska, 2022).

Probiotik yang sudah melalui uji klinik dan sudah menjadi alternatif terapi yaitu probiotik oral. Probiotik oral juga telah terbukti berkhasiat dalam mengobati penyakit kulit, seperti dermatitis atopik, jerawat, dan rosacea. Beberapa sumber menyebutkan bahwa kulit manusia adalah perantara antara tubuh dan lingkungan dengan perkiraan 1 miliar mikroba per sentimeter persegi. Oleh karena itu, keseimbangan bakteri adalah kunci untuk mempertahankan homeostasis normatif dan meminimalkan gejala sisa patologis (Knackstedt, Knackstedt and Gatherwright, 2020).

Mikroorganisme probiotik harus sesuai (non-patogen dan tidak beracun) untuk konsumsi manusia. Uji toksisitas dilakukan seperti untuk obat-obatan. Probiotik tidak boleh mempengaruhi rasa, tekstur, dan harus bertahan dalam makanan probiotik dalam konsentrasi yang cukup besar

sampai dikonsumsi. Berbagai penelitian yang dilakukan pada pasien dermatitis atopik mengevaluasi probiotik seperti *Lactobacilli*, *bifidobacteria* atau kombinasinya (Knackstedt, Knackstedt and Gatherwright, 2020).

**Tabel 2.** Spesies bakteri probiotik yang digunakan pada dermatitis atopik

<i>Lactobacillus</i>	<i>Bifidobacterium</i>	<i>Saccharomyces</i>
<i>L. rhamnosus GG</i>	<i>B. longum reuter</i>	<i>Saccharomyces</i>
<i>L. rhamnosus LC705</i>	<i>B. longum infantis</i>	<i>boulardii</i>
<i>L. fermentum VRI-033</i>	<i>B. breve</i>	
<i>L. paracasei</i>	<i>B. lactis UABLA-12</i>	
<i>L. plantarum</i>		
<i>L. salivarius</i>		
<i>L. acidophilus</i>		

Probiotik adalah mikroorganisme hidup yang dapat memberikan manfaat kesehatan yang positif dengan meningkatkan mikrobioma gastrointestinal dan dengan mengatur respons sistem kekebalan Th1 dan Th2. Probiotik dapat mengurangi keparahan DA dengan menghambat respon yang dimediasi sel *T-helper tipe-2* (Th2) dan meningkatkan rasio Th1/Th2, menghambat respon sel Th2, sitokin seperti IL-4, IL-5, IL-6 dan IL-13 tidak lagi dilepaskan, penurunan INF- $\gamma$  (sitokin yang dilepaskan oleh sel Th1), fagositosis dirangsang, serum IgA meningkat (Nwanodi, 2018; Rusu *et al.*, 2019). Probiotik juga merangsang sekresi IL-10 dan *transforming growth factor- $\beta$*  (TGF- $\beta$ ) (22). Probiotik dapat mengurangi peradangan dengan mengurangi sitokin proinflamasi, IL-4, IL-6, *tumor necrosis factor- $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ), INF- $\gamma$  dan protein reaktif C sensitivitas tinggi (hsCRP) dan dengan meningkatkan ekspresi IL-10 dan sitokin terkait Treg di kelenjar getah bening mesenterika. Mekanisme baru yang diusulkan untuk menunjukkan efektivitas probiotik adalah penghambatan diferensiasi sel dendritik matang dan transformasi sel T naif menjadi Th2. Imunomodulasi menurunkan kerentanan terhadap faktor inflamasi dan alergi yang memodulasi sumbu usus-kulit. Probiotik juga memodulasi fungsi otak termasuk respons stres pada *gut microbiota axis* (Rusu *et al.*, 2019; Fanfaret *et al.*, 2021)

### 2.4.2. Prebiotik

Prebiotik merupakan substrat yang digunakan secara selektif oleh mikroorganisme inang memberikan manfaat kesehatan. Prebiotik adalah polisakarida yang tidak dapat dicerna yang dapat ditemukan pada produk alami dan bahan makanan Prebiotik yang paling terkenal dan paling sering dipelajari adalah fruktan tipe inulin, termasuk inulin asli, oligofruktosa, fruktooligosakarida sintetis (FOS), galaktooligosakarida (GOS), arabinosa, rafinosa, laktulosa, pirodekstrin, oligosakarida kedelai, dan xylooligosaccharides. (Bustamante *et al.*, 2020).

**Tabel 3.** Sumber Prebiotik

<b>Prebiotik</b>	<b>Sumber</b>
Fructooligosaccharides (FOS)	Asparagus, artichoke Yerusalem, sawi putih, tanaman agave biru, gandum, bawang putih, bawang merah
Inulin	Chicory, artichoke Yerusalem, bawang putih, asparagus, bawang merah, yacon
Galactooligosaccharides (GOS)	Susu, miju-miju, ramuan <i>Lycopus lucidus</i>
Xylooligosaccharide (XOS)	Rebung, madu, susu, nasi, tongkol jagung
Mannooligosaccharides (MOS)	Produk inti sawit
Pati resisten	Biji-bijian sereal, biji-bijian, kacang-kacangan, buah-buahan dan sayuran.
Soybean-oligosaccharide (SOS)	Kedelai
Lactulose	Susu

### 2.4.3. Postbiotik

Istilah postbiotik telah muncul dalam literatur selama lebih dari 20 tahun, namun penelitian tentang efek postbiotik telah meningkat selama lima tahun terakhir. Asosiasi Ilmiah Internasional untuk Probiotik dan Prebiotik (*The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics*) menyebutkan bahwa postbiotik merupakan sediaan mikroorganisme mati dan/atau komponennya yang memberikan manfaat kesehatan pada inangnya. Untuk memberikan definisi yang jelas, panel ahli telah mendefinisikan ruang lingkup postbiotik sebagai sel mikroba yang sengaja dinonaktifkan, dengan atau tanpa metabolit atau komponen sel, yang berkontribusi terhadap manfaat kesehatan yang ditunjukkan. Mekanisme potensial untuk mediasi efek kesehatan oleh postbiotik mirip dengan probiotik dan termasuk peningkatan fungsi penghalang epitel, modulasi host-mikrobiota, modulasi respon imun, modulasi metabolisme sistemik dan sinyal melalui sistem saraf (Chudzik *et al.*, 2021).

### 2.5. Probiotik Topikal

Selama dekade terakhir, minat dalam penggunaan probiotik oral dan topikal untuk perawatan kulit dan pengobatan penyakit kulit semakin meningkat. Sementara produk baru dirilis di pasar, kelompok penelitian telah mencoba untuk menentukan kemanjuran probiotik, mekanisme aksi, keamanan, dan indikasi. Lee *et al.* menjelaskan bahwa probiotik menunjukkan kemanjuran dalam sejumlah uji coba terbatas melibatkan pengobatan acne vulgaris, dermatitis atopik, dan rosacea (França, 2021). Penelitian baru-baru ini telah mulai mengeksplorasi bagaimana terapi topikal dapat meningkatkan mikroflora pasien DA dan menginduksi keseimbangan bioma positif dengan menghilangkan bakteri patogen dan mendukung bakteri menguntungkan. Pada dermatitis atopik probiotik topikal telah menunjukkan kemampuan untuk meningkatkan seramid kulit, memperbaiki eritema, *scaling* dan pruritus, dan menurunkan konsentrasi dari *S. aureus* patogen. Namun, studi yang digunakan probiotik yang berbeda, dengan dosis yang beragam seperti probiotik termasuk *S. thermophiles*, *V. filiformis*, *S. hominis*, *S. epidermidis* dan *L. johnsonii*. Jadi,

sementara semua bakteri ini diketahui komensal, tidak ada mekanisme yang didefinisikan untuk menjelaskan perbaikan klinis yang diamati. Kemampuan probiotik untuk menurunkan konsentrasi bakteri patogen kemungkinan karena antagonisme spesies yang telah diamati di vitro. Karena dermatitis atopik adalah penyakit kulit yang terkait dengan perubahan flora bakteri kulit dan konsentrasi tinggi *S. aureus*, yang secara langsung berkorelasi dengan menyebabkan disfungsi kekebalan tubuh dan mengganggu *barrier* kulit (Knackstedt, Knackstedt and Gatherwright, 2020).

Salah satu penelitian menggunakan probiotik topikal yang dilakukan oleh Blanchet-Réthoré pada tahun 2017 untuk mengetahui pengaruh losion yang mengandung strain probiotik *Lactobacillus johnsonii* NCC 533 yang diberi perlakuan panas pada kolonisasi *Staphylococcus aureus* pada 31 individu dengan DA juga telah diselidiki. Dari hasil penelitian ini ditemukan bahwa mengoleskan lotion selama 3 minggu mengendalikan kolonisasi *S. aureus* dan dikaitkan dengan perbaikan klinis lokal menurut SCORAD (Blanchet-Réthoré *et al.*, 2017).

## **2.6 Interleukin-4 (IL-4)**

Berdasarkan hasil penelitian Kim dkk., diketahui bahwa pada lesi kulit pada pasien dengan dermatitis atopik, sitokin Th2 IL-4 dan IL-13 diekspresikan pada tingkat yang jauh lebih tinggi. Sehingga, terapi untuk dermatitis atopik ini ditujukan untuk menurunkan kadar IL-4 ini dapat menurunkan eksaserbasi dari dermatitis atopik. Penelitian yang dilakukan oleh Yang *et al* menunjukkan tingkat IL-4 tidak berbeda secara signifikan pada minggu ke 6. Peningkatan keparahan klinis pada kelompok intervensi dan plasebo pada 6 minggu. (Yang *et al.*, 2014)

Inhibitor inflamasi tipe 2 terbukti meningkatkan kemanjuran dalam mengobati dermatitis atopik. Antibodi monoklonal pertama yang disetujui, dupilumab, yang memblokir IL-4R $\alpha$  dan dengan demikian aktivitas IL-13 dan IL-4, mengutamakan strategi terapeutik untuk memblokir sitokin tipe 2, reseptornya, atau transduser sinyal intraseluler gabungannya seperti Janus kinases (JAK) - jalur transduser sinyal dan aktivator transkripsi (STAT). Keuntungan terapeutik dari pemblokiran subunit reseptor ini adalah untuk

sementara waktu menetralkan pensinyalan IL-4 dan IL-13 yang menunjukkan fungsi yang tumpang tindih, tetapi tidak berlebihan dalam mempotensiasi peradangan tipe 2. Memang, IL-4, yang mendorong diferensiasi sel T, dianggap memiliki peran patogenik kunci dalam langkah awal patogenesis dermatitis atopik. (Chiricozzi *et al.*, 2020)

## 2.7 IgE Spesifik

Pada dermatitis atopik terdapat 2 tipe sel dendritik dengan afinitas tinggi terhadap IgE (reseptor IgE yang mengandung mieloid) yaitu sel Langerhans (SL) dan sel epidermal dendritik inflamasi (SEDI). SL yang mengandung IgE tampaknya berperan penting pada presentasi alergen kulit pada sel Th2 yang memproduksi IL-4, dimana pada DA akut Th2 yang terlibat dan sitokin terutama IL-4, IL-5 dan IL-13 serta penurunan IFN- $\gamma$ , yang memediasi perubahan isotipe imunoglobulin ke sintesis IgE dan meningkatkan ekspresi molekul adhesi pada sel-sel endotelial. (Pandaleke and Pandaleke, 2014)

Pada populasi pasien dermatitis atopik yang termasuk pada penelitian ini dan diberikan aplikasi topikal *Lactobacillus plantarum*, didapati peningkatan kadar IgE pada sampel sebelum dan sesudah pemberian, akan tetapi tidak signifikan secara statistik. Apabila dibandingkan hasil sebelum dan sesudah pemberian microbiome, didapatkan hasil sebelum pemberian  $1002.81 \pm 104.38$  dan sesudah pemberian sebesar  $346.6 \pm 167.2$  dengan nilai p 0.248.

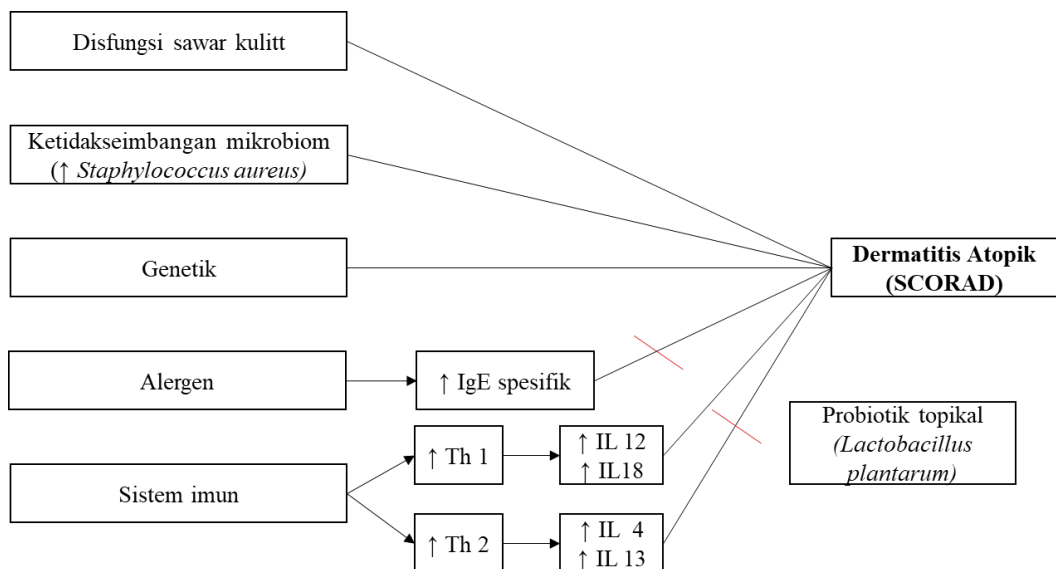
Prakoewa dkk. juga mengemukakan bahwa *L. plantarum* dapat mengurangi terjadinya eksaserbasi pada kasus dermatitis atopik, yang dibuktikan dengan adanya penurunan kadar serum IgE, IL-4, dan IL-17, serta peningkatan kadar Foxp3+ dan IL-10. *L. plantarum* dapat digunakan untuk mencegah eksaserbasi atau transformasi menjadi dermatitis atopik kronis pada anak yang tidak mampu menghindari alergen. (Prakoewa *et al.*, 2022).

Probiotik berfungsi melalui beberapa jalur, dan diyakini bahwa setiap strain probiotik memiliki fungsi atau efek tertentu. Karena terapi antihistamin yang diberikan dalam penelitian ini memengaruhi imunitas humoral, hal itu



dapat berkontribusi pada hasil penelitian. Tidak ada efek samping signifikan yang dilaporkan selama penelitian. Beberapa penelitian tentang *Lactobacillus* sp. telah melaporkan keefektifan dermatitis atopik pada anak-anak, tetapi hanya sedikit laporan yang mempelajari pengaruhnya pada masa dewasa. Strain probiotik ini dapat memainkan peran penting dalam memodulasi profil sitokin Th1 dan Th2 dan karenanya harus dianggap sebagai terapi tambahan yang penting dalam pengobatan dermatitis atopik. (Prakoewa *et al.*, 2022)

## 2.8 Kerangka Teori



## 2.9 Kerangka Konsep

