

**PENGARUH PEMBERIAN PROBIOTIK TERHADAP  
PENURUNAN IMUNOGLOBULIN E PADA ANAK  
DENGAN RISIKO TINGGI ALERGI**

TESIS

Untuk Memenuhi Sebagian Persyaratan Mencapai Derajat Magister

Program Studi Kedokteran Keluarga

Minat Utama : Ilmu Biomedik Kesehatan Anak



Oleh:

**Siti Ariffatus Saroh**

**S500708024**

**PROGRAM PASCASARJANA  
UNIVERSITAS SEBELAS MARET**

**SURAKARTA**

*commit to user*  
**2012**

**PENGARUH PEMBERIAN PROBIOTIK TERHADAP  
PENURUNAN IMUNOGLOBULIN E PADA ANAK  
DENGAN RISIKO TINGGI ALERGI**

TESIS

Untuk Memenuhi Sebagian Persyaratan Mencapai Derajat Magister

Program Studi Kedokteran Keluarga

Minat Utama : Ilmu Biomedik Kesehatan Anak



Oleh:

**Siti Ariffatus Saroh**

**S500708024**

**PROGRAM PASCASARJANA  
UNIVERSITAS SEBELAS MARET**

**SURAKARTA**

*commit to user*  
**2012**

**PENGARUH PEMBERIAN PROBIOTIK TERHADAP  
PENURUNAN IMUNOGLOBULIN E PADA ANAK  
DENGAN RISIKO TINGGI ALERGI**

Disusun oleh :

Siti Ariffatus Saroh

S500708024

Telah disetujui oleh Tim Pembimbing

**Jabatan**

**Nama**

**Tanda tangan**

**Pembimbing I**

Prof. Dr.dr. B. Soebagyo Sp.A (K)

NIP. 19431216 197603 1001

.....

**Pembimbing II**

dr. Harsono, dr, Sp.A(K)

NIP. 19510217 197801 1001

.....

**Mengetahui**

**Ketua Program Studi**

**Magister Kedokteran Keluarga**

**Prof. Dr. Didik Tamtomo, dr, PAK., MM., M.Kes**

**NIP 19480313 197610 1 001**

**PENGARUH PEMBERIAN PROBIOTIK TERHADAP  
PENURUNAN IMUNOGLOBULIN E PADA ANAK  
DENGAN RISIKO TINGGI ALERGI**

Disusun oleh :

**Siti Ariffatus Saroh**

**S500708024**

Telah disetujui dan disahkan oleh Tim Penguji

**Jabatan**

**Nama**

**Tanda tangan**

**Ketua**

**Prof. Dr. Didik Tamtomo, dr., PAK., MM., M.Kes**  
NIP. 19480313 197610 1 001

.....

**Sekretaris**

**Prof. Dr. Harsono Salimo, dr., SpPA(K)**  
NIP. 19441266 197310 1 001

.....

**Anggota**

**Prof. Dr.dr. B. Soebagyo Sp.A (K)**  
NIP. 19431216 197603 1001

.....

**dr. Harsono Sp.A (K)**

**NIP. 19510217 197801 1001**

.....

**Mengetahui**

**Direktur PPS UNS**

**Ketua Program Studi**

**Magister Kedokteran Keluarga**

**Prof. Dr.Ir. Ahmad Yunus M.S.**  
NIP. 19570820 198503 1 004

**Prof. Dr. Didik Tamtomo, dr, PAK., MM.,M.Kes**  
*commit to user*  
NIP : 19480313 197610 1 001

**PERNYATAAN**

Nama : **Siti Ariffatus Saroh**

NIM : **S500708024**

Menyatakan dengan sesungguhnya bahwa tesis berjudul Pengaruh Pemberian Probiotik terhadap Penurunan Immunoglobulin E pada Anak dengan Risiko Tinggi Alergi adalah betul-betul karya sendiri. Hal - hal yang bukan karya saya, dalam tesis tersebut diberi tanda citasi dan ditunjukkan dalam daftar pustaka.

Apabila di kemudian hari terbukti pernyataan saya tidak benar, maka saya bersedia menerima sanksi akademik berupa pencabutan tesis dan gelar yang saya peroleh dari tesis tersebut.

Surakarta, Januari 2012

Yang membuat pernyataan

Siti Ariffatus Saroh

*commit to user*

## KATA PENGANTAR

Berkat rahmat Allah SWT tesis dengan judul Pengaruh Pemberian Probiotik terhadap Penurunan Immunoglobulin E pada anak dengan Risiko Tinggi Alergi dapat penulis selesaikan dengan bantuan dari pembimbing dan berbagai pihak. Tesis ini disusun untuk memenuhi persyaratan sebagai peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis Anak dan mencapai derajat Magister Kedokteran Keluarga.

Rasa hormat dan terima kasih yang tulus saya sampaikan kepada :

1. Prof. Dr. dr. Rayik Karsidi, MS selaku Rektor Universitas Sebelas Maret, yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengikuti program Magister di Program Pascasarjana Universitas Sebelas Maret.
2. Prof. Dr. Ir. Ahmad Yunus M.S selaku Direktur Program Pascasarjana Universitas Sebelas Maret, yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengikuti program Magister di Program Pascasarjana Universitas Sebelas Maret.
3. Prof. Dr. dr. Didik Tamtomo, PAK, MM, M.Kes selaku Ketua Program Studi Magister Kedokteran Keluarga, yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengikuti program Magister di Program Pascasarjana Universitas Sebelas Maret.
4. Prof. Dr. dr. Zainal Arifin Adnan Sp.PD-KR selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret, yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengikuti program Magister di Program Pascasarjana Universitas Sebelas Maret.

*commit to user*

5. drg. Basoeki Soetardjo, MMR selaku Direktur RSUD Dr. Moewardi Surakarta, yang telah memberikan kesempatan kepada penulis sebagai PPDS I Ilmu Kesehatan Anak untuk menggunakan fasilitas dan sarana yang ada di RSUD Dr. Moewardi Surakarta.
6. dr. Endang Dewi Lestari, MPH, Sp.A (K) selaku Kepala Bagian Ilmu Kesehatan Anak FK UNS/RSDM. Terima kasih telah memberikan kesempatan dan dukungan untuk mengikuti program Magister di Program Pascasarjana Universitas Sebelas Maret.
7. dr. Muh. Riza, SpA, M.Kes selaku Ketua Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis FK UNS/RSDM yang telah memberikan kesempatan untuk mengikuti program Magister di Program Pascasarjana Universitas Sebelas Maret dan dorongan semangat serta fasilitas yang diberikan.
8. dr. Harsono, Sp.A (K) selaku pembimbing substansi yang telah memberikan banyak waktu dan tenaga untuk pembuatan proposal penelitian ini.
9. Prof. Dr.dr. B. Soebagyo, Sp.A (K) selaku pembimbing metodologis yang dengan kesabarannya meneliti proposal penelitian ini sehingga menjadi lebih baik.
10. Semua staf pengajar di Program Studi Magister Kedokteran Keluarga, PPDS UNS yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu.
11. Semua staf pengajar Bagian Anak FK UNS/RSDM: Prof. DR. dr. Harsono Salimo, SpA(K); Prof. Dr. dr. B. Soebagyo, SpA(K); dr. Mustarsid, SpA (K); dr. Sunyataningkamto, SpA; dr. Syahrir Dullah, SpA (K); dr. Yulidar Hafidh, SpA (K); dr. Ganung Harsono, SpA(K); dr. Rustam Siregar, SpA; dr. Pudjiastuti, SpA(K); dr. Sri Lilijanti, SpA(K); Dra. Suci Murti Karini, Msi; dr.

*commit to user*

Dwi Hidayah, SpA, MKes; dr. Sri Martuti, SpA, MKes; dr. Muhammad Riza, SpA, MKes; dr. Annang Giri M, SpA, MKes; dr. Ismiranti Andarini, SpA, MKes; dr. Hari WN, SpA, Mkes; dr. Fadhilah TN, SpA, Mkes, terimakasih atas segala bimbingan dan dorongan semangat serta doa semoga Allah SWT membalas segala kebaikan yang telah beliau-beliau berikan.

12. Ungkapan rasa terima kasih dan penghargaan setinggi-tingginya penulis haturkan kepada Bapak penulis Drs. Soegito dan Ibu penulis Dra. Siti Djuriah yang dengan penuh kesabaran dan kasih sayang telah membesarkan, membimbing, mendidik serta senantiasa mendoakan sehingga penulis dapat mencapai jenjang pendidikan seperti sekarang ini. Semoga Allah SWT, memberikan balasan dan senantiasa melimpahkan karuniaNya bagi Bapak dan Ibu.

13. Kepada suami penulis tercinta, H. Suharmanto Wicaksono, ST, penulis sampaikan rasa hormat dan terima kasih yang tak ternilai atas segala pengertian, pengorbanan, kesetiaan, dukungan dan kesabarannya mendorong dan memberi semangat penulis.

14. Kepada anak penulis tersayang Muhammad Ubaydillah Alkahfi Wicaksono yang telah menjadi inspirasi dan membesarkan semangat penulis untuk mencapai jenjang pendidikan yang lebih tinggi.

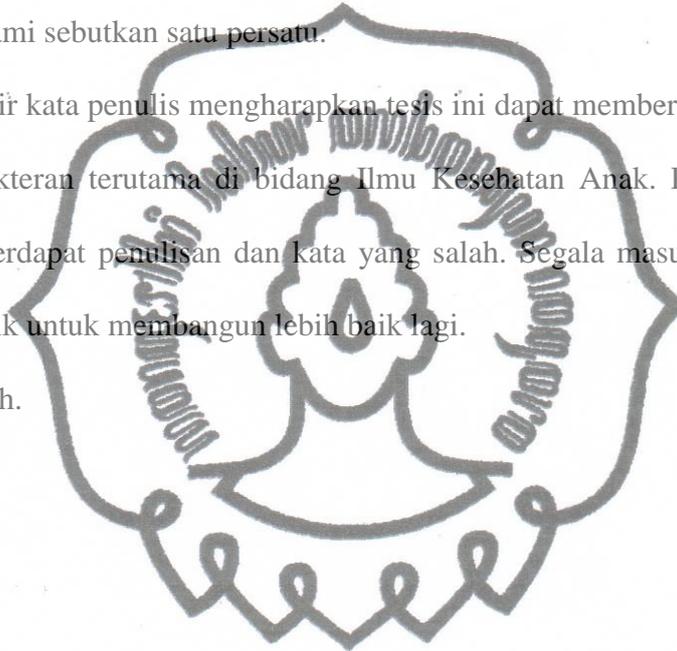
15. Kepada Anggayasti, Wasis Rohima, Maria Galuh K tetaplah menjadi sahabat yang terbaik bagi penulis, semoga Alloh SWT selalu melimpahkan rahmat atas kebaikan dan dukungan kalian. Untuk teman residen lain yang tidak dapat penulis sebutkan satu-persatu, terima kasih atas segenap dukungan dan doa yang diberikan.

*commit to user*

16. Segenap kepala perawat dan perawat di ruang PICU, Melati 2, KBRT, dan Poliklinik anak, penulis mohon maaf apabila banyak perkataan dan sikap penulis yang tidak berkenan.
17. Kepada para dokter muda, terima kasih telah membantu penulis dalam mengerjakan tugas di bangsal anak.
18. Semua pihak yang telah membantu dalam penyusunan tesis ini yang tidak dapat kami sebutkan satu persatu.

Akhir kata penulis mengharapkan tesis ini dapat memberikan manfaat bagi dunia kedokteran terutama di bidang Ilmu Kesehatan Anak. Penulis memohon maaf bila terdapat penulisan dan kata yang salah. Segala masukan akan penulis jadikan kritik untuk membangun lebih baik lagi.

Terima kasih.



Surakarta, Januari 2012

Penulis

## ABSTRACT

Siti Ariffatus Saroh S590708003. Pengaruh Pemberian Probiotik Terhadap Penurunan Immunoglobulin E pada Anak Dengan Risiko Tinggi Alergi. Pembimbing I: Prof. Dr. Dr B Soebagyo SpA(K). Pembimbing II: dr. Ganung Harsono Sp A(K). Tesis: Program Biomedik Paska Sarjana Universitas Sebelas Maret Surakarta.

**Latar belakang:** Probiotik memiliki manfaat pengobatan dan pencegahan dibidang alergi. Probiotik pada reaksi alergi berperan dalam menyeimbangkan Th1 dan Th2 sehingga merangsang imunitas humoral dan seluler untuk menurunkan produksi immunoglobulin E.

**Tujuan:** Menganalisis pengaruh pemberian probiotik terhadap penurunan kadar immunoglobulin E pada anak risiko tinggi alergi.

**Metode:** Penelitian ekperimental randomisasi dilakukan pada bulan Agustus 2010 sampai Januari 2012 pada anak dengan risiko tinggi alergi yang berusia 1 tahun sampai 10 tahun yang dirawat di bangsal rawat inap atau berobat jalan di poliklinik anak RSUD dr. Moewardi Surakarta. Jumlah sampel 30 anak dipilih menggunakan metode konsekutif. Data diolah menggunakan SPSS 17.0. Pada masing- masing kelompok perlakuan, diperiksa kadar immunoglobulin awal dan akhir. Perbedaan rata-rata nilai awal dan akhir setelah perlakuan selama 4 minggu diuji dengan independent sample T tes.

**Hasil:** Dari 30 subyek penelitian, pada kelompok probiotik didapatkan hasil tidak ada penurunan yang bermakna kadar immunoglobulin E dengan rata-rata sebesar 24.54 IU/ml (SD±83.86) ( p=0.28; CI 95% {-21.89 – 70.99}), sedangkan pada kelompok kontrol didapatkan hasil tidak ada penurunan yang bermakna dengan rata-rata immunoglobulin E sebesar 7.48IU/ml (SD±67.91) (p=0.68; CI 95% { -30.13–45.09})

**Simpulan:** Pemberian probiotik pada anak dengan risiko tinggi alergi tidak menurunkan kadar immunoglobulin E.

**Kata kunci :** Risiko tinggi alergi, Probiotik, Immunoglobulin E

## ABSTRACT

Siti Ariffatus Saroh S590708003. Effects of probiotic in decreasing the immunoglobulin E level in high allergic risk children. Supervisor I: B Soebagyo, II: Ganung Harsono. Thesis: Biomedic Postgraduate Program. Sebelas Maret University Surakarta.

**Background:** Probiotics have the benefits of the treatment and prevention in the field of allergy. Probiotics on allergy reactions play a role in balancing the Th1 and Th2 inducing humoral immunity and thus cell to lose the production immunoglobulin E.

**Objective:** to analyze the effect of probiotics on the decline in the levels of immunoglobulin E on high risk child allergy

**Method:** experimental randomisation research was done on august 2010 until january 2012 to high allergic risk children aged 1-10 years. The study was conducted at Moewardi General Hospital Surakarta, using consecutive sampling. Data was processed using spss 17.00. on each group treatment. The immunoglobulin E levels were examined before treatment and after 4 weeks. Result will be presented in mean differences and will be analyzed by independent t test.

**Result :** There were 30 respondents in the study. In the study group there was no immunoglobulin E level decreasing, with the mean difference 24.54 IU/ml (SD±83.86) , ( p=0.28; CI 95% {-21.89 – 70.99}). In the control group obtained no significant decreasing with the mean difference of immunoglobulin E level 7 . 48 IU/ml ( sd 67 . 91 ) ( p = . 68 ; CI 95 % { - 30 . 13 45 . 09 } )

**Key ward :** high allergy risk, probiotic, immunoglobulin E.

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN PEMBIMBING.....	ii
HALAMAN PENGESAHAN PENGUJI.....	iii
PERNYATAAN.....	iv
KATA PENGANTAR.....	v
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR TABEL.....	xiii
DAFTAR GAMBAR.....	xiv
DAFTAR SINGKATAN.....	xv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvii
ABSTRAK.....	xviii
<b>BAB I. PENDAHULUAN</b>	
A. Latar Belakang Masalah.....	1
B. Rumusan Masalah.....	3
C. Tujuan Penelitian.....	3
C.1. Tujuan Umum.....	3
C.2. Tujuan Khusus.....	3
D. Manfaat Penelitian.....	3
D.1. Manfaat Bidang Akademik.....	3
D.2. Manfaat Bidang Pelayanan.....	4
<b>BAB II. TINJAUAN PUSTAKA</b>	
A. Probiotik	

A.1. Definisi.....	5
A.2. Sejarah Probiotik.....	6
A.3. Mikrobiota Usus.....	7
A.4. Kolonisasi Bakteri.....	9
A.5. Mekanisme Probiotik.....	10
A.6. Manfaat Probiotik	
A.6.1. Pertahanan Mukosa.....	12
A.6.2. Modulasi Sistem Imun Lokal dan Sistemik.....	12
A.6.3. Pencegahan dan Pengobatan Diare Akut.....	13
A.6.4. Pengobatan dan Pencegahan Alergi.....	14
A.6.5. Pengobatan IBD.....	15
A.6.6. Pencegahan NEC.....	16
A.6.7. Mengurangi terjadinya intoleransi laktosa.....	16
A.7. Keamanan Pemakaian Probiotik.....	16
B. Alergi	
B.1. Definisi.....	17
B.2. Macam-macam alergen dan rutenya.....	20
B.3. Faktor yang Mempengaruhi Sistem Imunitas Spesifik.....	21
B.4. Immunopatologi Alergi .....	22
B.5. Diagnosis.....	24
B.6. Tatalaksana .....	25
C. Immunoglobulin E	
C.1. Definisi.....	26
C.2. Struktur Immunoglobulin.....	27

*commit to user*

C.3. Fungsi Immunoglobulin.....	28
C.4. Faktor yang Mempengaruhi Ig E.....	29
C.5. Immunopatologi	
C.5.1. Tahap Sensitisasi.....	29
C.5.2. Reaksi Alergi.....	30
D. Risiko Tinggi Alergi.....	31
E. Hubungan Probiotik dengan Alergi.....	32
F. Kerangka Berpikir.....	36
G. Hipotesis.....	37
<b>BAB III. METODOLOGI PENELITIAN</b>	
A. Desain Penelitian.....	38
B. Tempat dan Waktu.....	38
C. Populasi.....	38
D. Sampel dan Cara Pemilihan Sampel.....	38
E. Besar Sampel.....	39
F. Identifikasi Variabel Penelitian.....	39
G. Definisi Operasional.....	40
H. Cara Kerja.....	42
I. Izin Subjek Penelitian.....	42
J. Alur Penelitian.....	43
K. Pengolahan Data.....	44
L. Jadwal Kegiatan.....	44
<b>BAB IV. HASIL PEMBAHASAN</b>	
A. Hasil Penelitian.....	45

*commit to user*

B. Pembahasan.....	48
C. Kelemahan Penelitian.....	53
<b>BAB V. SIMPULAN DAN SARAN</b>	
A. Simpulan.....	54
B. Saran.....	54
C. Implikasi penelitian.....	54
DAFTAR PUSTAKA.....	56
LAMPIRAN-LAMPIRAN.....	59



**DAFTAR TABEL**

Tabel 2.1. Perbedaan Tipe Hipersensitifitas.....	19
Tabel 2.2. Nilai Normal IG E Berdasarkan Radio Immuno Assay.....	30
Tabel 4.3. Karakteristik Dasar Subyek Penelitian.....	45
Tabel 4.4. Karakteristik Data Ig E Awal dan IgE Akhir.....	47
Tabel 4.5. Karakteristik Delta Ig E antara Probiotik dan Kontrol.....	47
Tabel 4.6. Perbandingan Delta Ig E antara Kelompok Probiotik dan Kontrol	48



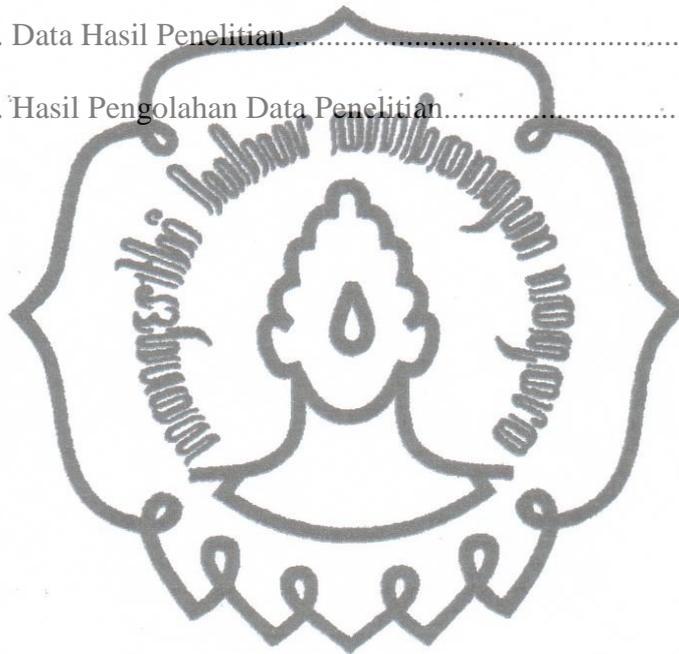
## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Reaksi Alergi.....	24
Gambar 2.2. Titik Tangkap Terapi Alergi.....	26
Gambar 2.3 Sinyal TLR 2 dan TLR 4.....	34
Gambar 2.4. Hubungan Probiotik, TLR, dan Stimulasi Respon Imun.....	35
Gambar 2.5. Kerangka Berpikir.....	36
Gambar 3.6. Alur Penelitian.....	43
Gambar 4.1. Reaksi Alergi Ig E mediated dan non Ig E mediated.....	52



## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Penjelasan Penelitian.....	59
Lampiran 2. Formulir Persetujuan.....	60
Lampiran 3. Formulir Isian Penelitian.....	61
Lampiran 4. Surat Ijin Kelaikan Penelitian.....	62
Lampiran 5. Data Hasil Penelitian.....	63
Lampiran 6. Hasil Pengolahan Data Penelitian.....	66





*commit to user*

## ABSTRACT

Siti Ariffatus Sarah S590708003. Pengaruh Pemberian Probiotik Terhadap Penurunan Immunoglobulin E pada Anak Dengan Risiko Tinggi Alergi. Pembimbing I: Prof. Dr. Dr B Soebagyo SpA(K). Pembimbing II: dr. Ganung Harsono Sp A(K). Tesis: Program Biomedik Paska Sarjana Universitas Sebelas Maret Surakarta.

**Latar belakang:** Probiotik memiliki manfaat pengobatan dan pencegahan dibidang alergi. Probiotik pada reaksi alergi berperan dalam menyeimbangkan Th1 dan Th2 sehingga merangsang imunitas humoral dan seluler untuk menurunkan produksi immunoglobulin E .

**Tujuan:** Menganalisis pengaruh pemberian probiotik terhadap penurunan kadar immunoglobulin E pada anak risiko tinggi alergi.

**Metode:** Penelitian ekperimental randomisasi dilakukan pada bulan Agustus 2010 sampai Januari 2012 pada anak dengan risiko tinggi alergi yang berusia 1 tahun sampai 10 tahun yang dirawat di bangsal rawat inap atau berobat jalan di poliklinik anak RSUD dr. Moewardi Surakarta. Jumlah sampel 30 anak dipilih menggunakan metode konsekutif. Data diolah menggunakan SPSS 17.0. Pada masing- masing kelompok perlakuan, diperiksa kadar immunoglobulin awal dan akhir. Perbedaan rata-rata nilai awal dan akhir setelah perlakuan selama 4 minggu diuji dengan independent sample T tes.

**Hasil:** Dari 30 subyek penelitian, pada kelompok probiotik didapatkan hasil tidak ada penurunan yang bermakna kadar immunoglobulin E dengan rata-rata sebesar 24.54 IU/ml (SD±83.86) ( p=0.28; CI 95% {-21.89 – 70.99}), sedangkan pada kelompok kontrol didapatkan hasil tidak ada penurunan yang bermakna dengan rata-rata immunoglobulin E sebesar 7.48IU/ml (SD±67.91) (p=0.68; CI 95% { -30.13–45.09})

**Simpulan:** Pemberian probiotik pada anak dengan risiko tinggi alergi tidak menurunkan kadar immunoglobulin E.

**Kata kunci :** Risiko tinggi alergi, Probiotik, Immunoglobulin E

## ABSTRACT

Siti Ariffatus Saroh S590708003. Effects of probiotic in decreasing the immunoglobulin E level in high allergic risk children. Supervisor I: B Soebagyo, II: Ganung Harsono. Thesis: Biomedic Postgraduate Program. Sebelas Maret University Surakarta.

**Background:** Probiotics have the benefits of the treatment and prevention in the field of allergy. Probiotics on allergy reactions play a role in balancing the Th1 and Th2 inducing humoral immunity and thus cell to lose the production immunoglobulin E.

**Objective:** to analyze the effect of probiotics on the decline in the levels of immunoglobulin E on high risk child allergy

**Method:** experimental randomisation research was done on august 2010 until january 2012 to high allergic risk children aged 1-10 years. The study was conducted at Moewardi General Hospital Surakarta, using consecutive sampling. Data was processed using spss 17.00 on each group treatment. The immunoglobulin E levels were examined before treatment and after 4 weeks. Result will be presented in mean differences and will be analyzed by independent t test.

**Result :** There were 30 respondents in the study. In the study group there was no immunoglobulin E level decreasing, with the mean difference 24.54 IU/ml (SD±83.86) , ( p=0.28; CI 95% { -21.89 – 70.99 } ). In the control group obtained no significant decreasing with the mean difference of immunoglobulin E level 7 . 48 IU/ml ( sd 67 . 91 ) ( p = . 68 ; CI 95 % { - 30 . 13 45 . 09 } )

**Key word :** high allergy risk, probiotic, immunoglobulin E.

## PENDAHULUAN

Alergi dapat merupakan gangguan hipersensitivitas lokal atau sistemik. Kulit dan saluran nafas adalah organ yang paling sering terpajan alergen dan terlibat dalam penyakit alergi. Reaksi alergi dapat juga terjadi di jaringan vaskuler, traktus gastrointestinal, atau organ lain. Dampak buruk alergi adalah menurunnya kualitas hidup, besarnya biaya pengobatan dan terjadinya komorbiditas seperti asma, sinusitis, dan otitis media. Pada anak, pengaruhnya bahkan sampai pada terganggunya kemampuan belajar dan penurunan kualitas hidup orang tuanya. Alergi makanan sampai saat ini masih merupakan tantangan bagi para klinisi karena gejala yang timbul sangat bervariasi dan sampai saat ini belum ada tes diagnostik yang reliabel. Kurang lebih ada 140 jenis makanan yang dapat menimbulkan reaksi alergi pada manusia. Pada bayi dan anak-anak, susu sapi merupakan jenis makanan yang paling sering menyebabkan alergi (Endaryanto, Harsono, 2004; Damayanti, 2007).

Menurut *The National Institute of Allergy and Infectious Diseases*, setiap tahun terdapat lebih dari 50 juta penduduk USA yang menderita penyakit alergi. Hampir 36 juta mengalami rinitis alergi. Dermatitis atopi, merupakan salah satu penyakit kulit terbanyak dan terutama terjadi pada bayi dan anak – anak, prevalensinya sekitar 10%. Alergi makanan terjadi pada 8% dari anak-anak berusia 6 tahun atau kurang. Alergi kacang-kacangan diderita hampir 3 juta penduduk USA dan menyebabkan reaksi terberat. Alergi urtikaria akut dialami 10%-20% penduduk selama hidupnya dan separuhnya mengalami gejala-gejala alergi selama lebih dari 6 bulan. Alergi terhadap sengatan serangga terjadi pada lebih kurang 3,5% penduduk USA (Jennifer, 2008).

*commit to user*

Untuk menghadapi berbagai masalah pada pencegahan dan pengobatan alergi, pengembangan terapi saat ini diarahkan pada perbaikan homeostasis sistem biologis penderita alergi yang ditujukan pada imunomodulasi respon imun dengan menyeimbangkan respon imun Th1 dan Th2, sehingga reaksi alergi dapat diperbaiki. Perkembangan ilmu dan teknologi memungkinkan perubahan paradigma dari pencegahan dan pengobatan alergi yang berupa penghindaran dari faktor resiko kearah induksi aktif toleransi imunologi. Saat ini tengah dievaluasi adalah pemberian produk mikrobial melalui jalur oral maupun intranasal, pemberian alergen melalui jalur mukosa (misalnya imunoterapi sublingual), pemberian alergen bersama produk mikrobial dan pemberian alergen bersama anti IgE (Endaryanto, Harsono, 2004).

Pemberian probiotik dalam upaya pencegahan dan pengobatan alergi juga merupakan upaya perbaikan homeostasis sistem biologis penderita yang ditujukan pada imunomodulasi respon imun dengan menyeimbangkan respon imun Th1 dan Th2. Alergi merupakan bentuk *Th2 disease* yang upaya perbaikannya memerlukan pengembalian host pada kondisi Th1 – Th2 yang seimbang. Mengapa dalam pencegahan dan pengobatan alergi kita memakai probiotik?. Karena probiotik adalah flora normal saluran pencernaan yang mampu mengontrol keseimbangan mikroflora usus dan menimbulkan efek fisiologis yang menguntungkan kesehatan host. Probiotik juga memiliki kemampuan sebagai aktivator yang kuat untuk sistem *imun innate* karena mempunyai molekul spesifik pada dinding selnya. Pemberian probiotik akan mengembalikan komposisi dan peran bakteri yang bermanfaat dan menghambat perkembangan respon alergi sel Th2 yang juga menurunkan kadar IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-13 dan GM-

*commit to user*

CSF sehingga mengurangi produksi Ig E dan eosinofil (Damayanti, 2007; Munasir, 2007; Santosa, 2007; Vasiljevic, 2008). Tujuan penelitian ini adalah menganalisis pengaruh pemberian probiotik terhadap penurunan kadar Ig E pada anak dengan risiko tinggi alergi.

## **METODE PENELITIAN**

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental randomisasi (*randomized controlled trial*) untuk mengetahui pengaruh probiotik terhadap penurunan Ig E pada anak dengan risiko tinggi alergi. Penelitian dilakukan di bangsal rawat inap dan poliklinik Bagian/ SMF Ilmu Kesehatan Anak UNS – RSUD dr. Moewardi antara bulan Agustus 2010 – Januari 2012.

Populasi target pada penelitian ini adalah anak dengan risiko tinggi alergi yang berusia 1 tahun sampai 10 tahun yang dirawat di bangsal rawat inap atau berobat jalan di poliklinik. Populasi terjangkau pada penelitian ini adalah anak dengan risiko tinggi alergi yang berusia 1 tahun sampai 10 tahun yang dirawat di bangsal rawat inap atau berobat jalan di poliklinik anak RSUD dr. Moewardi Surakarta antara Agustus 2010 – Januari 2012.

Pengambilan sampel dilakukan secara konsekutif yaitu pasien dengan antara umur 1 sampai 10 tahun dengan risiko tinggi alergi yang memenuhi kriteria inklusi dan eklusi. Besar sampel pada penelitian ini berdasarkan analisis regresi logistik dimana nilai kovariat ada 2 yaitu status perlakuan dan paparan alergi sehingga jumlah sampel 15 sampai 20 subjek setiap kovariat, yaitu 30 sampel. (Murti, 2006).

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian uji klinis acak terkontrol dilaksanakan periode Agustus 2010 sampai Januari 2012. Didapatkan 30 anak antara usia 1 – 10 tahun yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi penelitian. Orang tua dari setiap anak telah menyetujui untuk mengikuti penelitian ini. Karakteristik dasar dari subyek penelitian dapat dilihat pada tabel berikut:

Tabel 4.3. Karakteristik dasar subyek penelitian.

Karakteristik dasar subyek	Probiotik	Persentase	Kontrol	Persentase	P
Usia (rata± SD)	4,83±3,89		4,40±3,74		0,55 <sup>a</sup>
Jenis Kelamin					
Laki-laki	7	46,7%	5	33,3%	0,56 <sup>b</sup>
Perempuan	8	53,3%	10	66,7%	
Cara lahir					
Spontan	13	86,7%	14	93,3%	0,37 <sup>b</sup>
SC	2	13,3%	1	6,7%	
Jenis Susu					
ASI	14	93,3%	15	100%	1,03 <sup>b</sup>
Formula	1	6,7%	0	0%	
Status Gizi					
Gizi Baik	13	86,7%	12	80%	0,24 <sup>b</sup>
Gizi Kurang	2	13,3%	3	20%	

<sup>a</sup>Independent T test

<sup>b</sup>Chi Square

Tabel 4.3 diatas menunjukkan karakteristik dasar subyek penelitian. Total anak pada kelompok probiotik adalah 15 dan pada kelompok kontrol 15. Rata rata

usia anak pada kelompok probiotik adalah 4,83 tahun, dan rata-rata usia pada kelompok kontrol 4,40 tahun ( $p=0,55$ ). Pada kelompok probiotik terdapat 7 anak laki-laki dan 8 anak perempuan, sedangkan pada kelompok kontrol 5 anak laki-laki dan 10 anak perempuan ( $p=0,37$ ). Cara melahirkan pada kelompok probiotik dengan spontan 13 anak dan SC 2 anak, sedangkan untuk kelompok kontrol dengan spontan 14 anak dan SC 1 anak ( $p=0,37$ ). Jenis susu yang dikonsumsi pada kelompok probiotik dengan ASI 14 anak sedangkan formula 1 anak, pada kelompok kontrol dengan ASI 15 anak, sedangkan tidak ada anak yang mengkonsumsi susu formula ( $p=1,03$ ). Status gizi pada kelompok probiotik terdapat 13 anak dengan gizi baik dan 2 anak dengan gizi kurang sedangkan pada kelompok kontrol terdapat 12 anak dengan gizi baik dan 3 anak dengan gizi kurang ( $p=0,24$ ).

Tabel 4.4 menunjukkan hasil *Independent Samples Tes* untuk tes imunoglobulin E pada awal penelitian antara kelompok probiotik dan kelompok kontrol dan akhir penelitian antara kelompok probiotik dan kelompok kontrol.

Tabel 4.4 Karakteristik Data IgE Awal dan IgE Akhir

	Probiotik	Kontrol	P	CI 95%
<b>IgE Awal</b> ( $\pm$ SD) IU/ml	210,97 $\pm$ 59,62	212,12 $\pm$ 52,28	0,58	-43,1 – 40,8
<b>IgE Akhir</b> ( $\pm$ SD) IU/ml	235,51 $\pm$ 86,06	219,59 $\pm$ 49,16	0,061	-36,49 – 68,34

Pada awal penelitian didapatkan hasil imunoglobulin awal pada kelompok probiotik adalah 210,97 IU/ml (SD $\pm$ 59.62) dibandingkan kelompok kontrol

212,12 IU/ml (SD±52,28), didapatkan hasil tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara kedua kelompok  $p=0,58$  { CI 95%, -43,1 – 40,8}. Pada akhir penelitian didapatkan hasil imunoglobulin akhir pada kelompok probiotik adalah 235,51 IU/ml (SD±86,06) dibandingkan kelompok kontrol 219,59 IU/ml (SD±49,16), hasil tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara kedua kelompok  $p=0,061$  {CI 95%, -36,49 – 68,34}.

Tabel 4.5. Karakteristik Delta Ig E antara Probiotik dan Kontrol

	Delta Ig E IU/ml	P	CI 95%
<b>Probiotik</b>	24,54 (SD±83,86)	0,28	-21,89 – 70,99
<b>Kontrol</b>	7,48 (SD±67,91)	0,68	-30,13 – 45,09

Pada kelompok probiotik didapatkan hasil tidak ada penurunan delta Ig E dengan rata-rata sebesar 24,54 IU/ml(SD±83,86) tetapi tidak bermakna ( $p=0,28$ ; CI 95% {-21,89 – 70,99}) sedangkan pada kelompok kontrol didapatkan hasil tidak ada penurunan dan rata-rata imunoglobulin E sebesar 7,48 IU/ml (SD±67,91) tetapi tidak bermakna ( $p=0,68$ ; CI 95% { -3,13 – 45,09}).

Tabel 4.6. Perbandingan Delta Ig E antara Kelompok Probiotik dan Kontrol

	Probiotik	Kontrol	P	CI 95%
<b>Delta Ig E</b>	24,54 (SD±83,86)	7,48 (SD±67,91)	0,42	- 40,0 – 74,14

Perbandingan delta Ig E antara kelompok probiotik dan kontrol didapatkan hasil tidak ada perbedaan yang bermakna dengan  $p=0,42$ ; CI 95% {- 40,0 – 74,14}.

Penelitian dilakukan pada bulan Agustus 2010 sampai Januari 2012 di rawat jalan dan rawat inap SMF Ilmu Kesehatan Anak UNS – RSUD dr

Moewardi. Sampel dipilih antara umur 1 sampai 10 tahun karena prevalensi anak umur tersebut respon imun sudah terbentuk, dan prevalensi terbanyak kejadian alergi antara umur tersebut. Sampel diambil secara konsekutif, setelah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dilakukan uji tapis dengan kartu deteksi risiko tinggi alergi. Bila hasil deteksi dengan kartu risiko alergi lebih dari 3 dilakukan persetujuan untuk ikut serta dalam penelitian. Kemudian sampel dibagi menjadi 2 kelompok secara randomisasi yaitu kelompok probiotik atau kelompok kontrol. Kemudian sampel dilakukan pemeriksaan Ig E awal kemudian diberi perlakuan selama 4 minggu dengan menggunakan probiotik dengan dosis 2 x 1 sachet dan placebo. Pada akhir perlakuan diperiksa Ig E akhir untuk diperbandingkan. Selama pengamatan 4 minggu dilakukan kontrol pada waktu minggu kedua untuk mengetahui apakah pasien teratur diberi perlakuan dan apakah pasien dalam kondisi sehat.

Terdapat 30 anak yang masuk dalam penelitian dengan karakteristik data usia rata-rata 4.83 tahun, laki-laki 13 anak dan perempuan 18 anak, berdasarkan cara lahir yaitu 27 anak secara spontan dan 3 anak dengan cara operasi caesar, susu yang diberikan berupa ASI pada 29 anak dan susu formula pada 1 anak, berdasarkan status gizi yaitu gizi baik 25 anak dan status gizi kurang 5 anak. Dilakukan uji chi kuadrat untuk data kategorikal (jenis kelamin, status gizi, cara melahirkan, dan susu) dan di uji independent T test untuk data kontinu (umur). Dari hasil analisis diperoleh data yang homogen karena tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara variabel yang diperbandingkan ( $p > 0,05$ ).

Pemberian probiotik diharapkan dapat sebagai salah satu pencegahan dan penatalaksanaan alergi, dengan upaya memperbaiki homeostasis sistem biologis

*commit to user*

penderita alergi yang bertujuan untuk imunomodulasi respon imun dengan menyeimbangkan Th1 dan Th2 sehingga diharapkan salah satu mediator timbulnya alergi yaitu Ig E dapat menurun. Alergi merupakan penyakit yang disebabkan Th2 (*Th2 disease*) dan untuk memperbaikinya diperlukan upaya menyeimbangkan Th1 dan Th2 dengan cara induksi aktif respon imunologi yang dimulai dari sistem *imun innate* dan mengarah pada pengembalian Th1 dan Th2 yang seimbang. Pada penelitian Prioult dkk pada tahun 2003 tentang stimulasi IL 10 yang diproduksi oleh acidic B lactoglobulin yang merupakan derivat peptid hidolisa dengan *lactobacillus paracasei* dapat menurunkan kadar Ig E , Ig G1 dan IgG2a. Pada penelitian Bashir dkk 2004 menunjukkan bahwa defisiensi TLR4 pada mencit menyebabkan meningkatnya Ig E. Selain itu ada beberapa penelitian yang menyebutkan bahwa probiotik dapat menurunkan gejala klinis reaksi alergi. Pemberian probiotik LGG pada bayi penderita dermatitis atopik atau ekzema dapat menurunkan gejala klinis (Viljanen dkk, Rosenveldt dkk, 2004). Pemberian probiotik pada penderita rinitis alergi dapat menurunkan gejala klinis (Wang dkk, 2004).

Pada penelitian ini dilakukan pemberian probiotik yang berisi 7 stain yaitu *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus salivarius*, *Lactobacillus lactis*, *bifidobacterium longum*, *bifidobacterium lactis*, *bifidobacterium infantis*, *Maltodreksin*, dan *rice starch*, pemberian dilakukan selama 4 minggu pada pasien anak dengan risiko tinggi alergi dengan harapan dapat menimbulkan respon imun seluler dengan menurunkan TH 2 sehingga menurunkan stimuli ke limfosit B yang diharapkan menurunnya Ig E. Pada penelitian ini didapatkan hasil bahwa pemberian probiotik tidak menurunkan

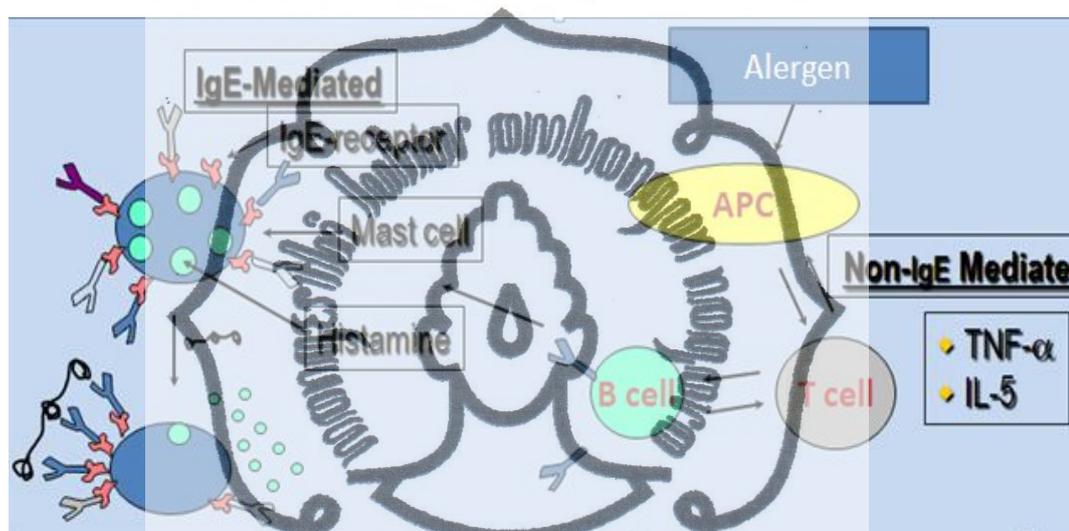
*commit to user*

kadar Ig E. Hal ini serupa dengan penelitian Revets H dkk tahun 2005 yaitu pada uji klinik probiotik (*Lactobacillus GG* vs placebo) dilakukan penelitian pada ibu hamil dan menyusui dan hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pada bayi usia 2 dan 4 tahun tidak menunjukkan perbedaan kadar Ig E total. Kirjavainen dkk pada tahun 2003, penelitiannya memberikan hasil bahwa pemberian probiotik dapat menurunkan terjadinya dermatitis atopi pada infant tetapi tidak menurunkan Ig E spesifik. Rosenveltd pada tahun 2003 bahwa pemberian probiotik (*L. rhamnosus* dan *L. reuteri*) selama 6 minggu tidak menurunkan angka keparahan dermatitis atopik dibandingkan dengan kontrol, tetapi ada satu sampel yang *skin prick test*-nya positif dan Ig Enya meningkat, hal ini dianalisis bahwa tidak ada perubahan di IL 2, IL 4, IL 10 dan interferon  $\gamma$  dalam mitogen yang distimulasi sel mononuklear di darah perifer. Pemberian probiotik 2.5 bulan tidak menurunkan gejala dermatitis alergi pada penelitian Helin 2002. Pada penelitian Wang dkk 2004 dengan pemberian *L. paracasei* pada rinitis alergi selama 1 tahun memberikan hasil tidak ada perbedaan yang bermakna baik gejala maupun Ig E spesifik.

Pada penelitian ini kelompok probiotik didapatkan hasil tidak ada penurunan yang bermakna kadar imunoglobulin E dengan rata-rata sebesar 24,54 IU/ml (SD $\pm$ 83,86) ( $p=0,28$ ; CI 95% {-21,89 – 70,99}), sedangkan pada kelompok kontrol didapatkan hasil tidak ada penurunan yang bermakna dengan rata-rata imunoglobulin E sebesar 7,48 IU/ml (SD $\pm$ 67,91) ( $p=0,68$ ; CI 95% { -30,13 – 45,09}). Hasil penelitian tersebut kemungkinan karena reaksi alergi yang terjadi dapat diperantarai dengan Ig E dan tanpa Ig E yaitu dimana sitokin yang dihasilkan sel T langsung menstimuli produksi sel mast yaitu histamin, bradikinin,

*commit to user*

serotonin, maupun leukotrin, sehingga pada penelitian ini respon pemberian probiotik terhadap penurunan Ig E tidak terjadi. Selain itu probiotik merupakan antigen dari tubuh sedangkan Ig E sendiri berkaitan dengan penyakit atopik dimana faktor genetik berperan penting karena berhubungan dengan HLA-A3 dan HLA-A9 yang merupakan penentu sifat atopi, dimana setiap orang mempunyai genetik yang berbeda-beda (Santoso H, 2006).



Gambar 4.1 Reaksi Alergi Ig E mediated dan Non Ig E mediated

(Dikutip dari presentasi Mekanisme Alergi dr Ganung Harsono SpA(K))

Kemungkinan kedua disebabkan karena kurang lamanya pemberian probiotik sehingga respon imun belum terbentuk dengan sempurna, karena untuk membentuk suatu memori diperlukan waktu beberapa minggu. Ketiga, kemungkinan adanya paparan alergen seperti debu, makanan, asap rokok, dan paparan obat-obatan misalnya antihistamin ataupun antibiotik yang tidak bisa dikendalikan dalam penelitian ini sehingga terjadi respon imun yang kemungkinan dapat meningkatkan Ig E.

Kemungkinan keempat karena kualitas probiotik selama penyimpanan dan kuantitas pemberian yang tidak terkontrol selama 4 minggu pemakaian

mempengaruhi kerja probiotik terhadap respon imun. Pada penelitian ini menggunakan 7 strain antibiotik yang berbeda dan hanya 2 strain yang digunakan untuk alergi yaitu *Lactobacillus casie* dan *Bifidobacterium Lactis*, kemungkinan hal ini juga mempengaruhi terjadinya respon imun (Furrie, 2005).

Kemungkinan kelima adalah adanya faktor yang menyebabkan pengaruh probiotik menurun antara lain pemberian antibiotik, adanya infeksi, kebiasaan diet rendah serat, dan adanya faktor stress.

### KESIMPULAN

Pada penelitian ini kelompok probiotik didapatkan hasil tidak ada penurunan yang bermakna kadar imunoglobulin E dengan rata-rata sebesar 24,54 IU/ml (SD±83,86) ( $p=0,28$ ; CI 95% {-21,89 – 70,99}), sedangkan pada kelompok kontrol didapatkan hasil tidak ada penurunan yang bermakna dengan rata-rata imunoglobulin E sebesar 7,48 IU/ml (SD±67,91) ( $p=0,68$ ; CI 95% {-30,13 – 45,09}).

### SARAN

Dilakukan penelitian dengan waktu perlakuan yang lebih lama sehingga terbentuk tingkat imunitas yang lebih baik. Pengambilan sampel penelitian yang lebih besar untuk mewakili populasi. Diperlukan monitoring lebih ketat untuk mengatasi faktor perancu paparan alergi dan kepatuhan pemakaian perlakuan.

**DAFTAR PUSTAKA**

- Abbas AK, Lichtman A, Pober JS, dkk. 2003. *Cellular and Molecular Immunology* ed 4<sup>th</sup>. Philadelphia: W. B. Saunders Co. h. 423-43
- Arimbawa IM, Aryasa IKN, Suraatmaja S, dkk. 2005. Peranan Probiotik. Dalam: *Kapita Selekta Gastroenterologi Anak*. Jakarta : Sagung Seto. h. 100-10
- Bashir, 2004. Toll-like receptor 4 signaling by intestinal microbes influences subceptibility to food allergy. *J Immunol*; 172: 6978-6987
- Baratawidjaja KG, 2006. *Imunologi Dasar 7<sup>th</sup>*. Jakarta : Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. h. 81-82
- Benjamin E, Leskowitz, 1991. Biological Properties Of IgE Biological Properties Of Immunoglobulins, *Imunology a short course 2<sup>nd</sup>* ; 5: 79-0
- Beutier E, Kipps TJ, Litchman MA, dkk. 2003. *Williams Manual of Hematology*. Singapore : Mc Graw-Hill. h. 199-203
- Biloo AG, Iqbal K, Murtaza G, dkk. 2006. Role of a probiotic (*Saccharomyces boulardii*) in management and prevention of diarrhoea. *World Journal of Gastroenterology*; 12:4557-60
- Damayanti W, 2007. Cow's Milk Protein Sensitive Enteropath. Dalam : *Naskah Lengkap Kongres Nasional III Badan Koordinasi Gastroenterologi Anak Indonesia*. h. 59-67.
- De Morais MB, Jacob CMA, 2006. The role of probiotics and prebiotics in pediatric practice. *Jornal de Pediatria*; 82:S189-97
- Endaryanto A, Harsono A, 2005. Prospek Probiotik dalam pencegahan alergi melalui induksi aktif toleransi imunologis. h 1-12
- Firmansyah A, 2006. Probiotik dan Prebiotik : *Aplikasi Klinis pada Anak*. *Jurnal Gastrohepatologi Anak Indonesia*; 1: 6-10
- Furrie Elizabeth, 2005. Probiotics and allergy: *Nutrition Society*;64:465-69
- Greene A, 2007. Introduction to Allergy Treatment. Diakses tanggal 20 September 2008: Diunduh dari [www.aetna.com/care/allergy\\_sept7.html](http://www.aetna.com/care/allergy_sept7.html).

- Harsono A, 2007. Imunomodulasi. Dalam : *Buku Ajar Alergi Immunologi Anak*. Ikatan Dokter Anak Indonesia. h. 176-89
- Hegar B, Sahetapy M, 2008. Air Susu Ibu dan Kesehatan Saluran Cerna. Dalam : *Bedah ASI*. Jakarta : Ikatan Dokter Anak Indonesia Cabang DKI. h. 57-67
- Isolauri E, 2004. The role of probiotics in paediatrics. *Elsevier Current Paediatrics*; 14: 104-09
- Jennifer S, 2008. Allergies. Encyclopedia of Children's Health: Infancy Through Adolescence. Diakses 12 Oktober 2008: Diunduh dari [www.healthofchildren.com/A/index/htm](http://www.healthofchildren.com/A/index/htm).
- Matondang CS, Munasir Z, Sumadiono, 2007. Aspek Immunologi Air Susu Ibu. Dalam : *Buku Ajar Alergi Immunologi Anak*. Jakarta : Ikatan Dokter Anak Indonesia. h. 190-206
- Maulden GLC, 2008. Effect of Dietary Modulation of Intestinal Microbiota on Reproduction and Early Growth. *Elsevier Science Direct*; 70: 286-290
- More E, 2006. Hypersensitivity Reactions in AD. Diakses pada tanggal 12 Oktober 2008: Diunduh dari [www.suite101.com/blog/daisyelaine/hypersensitivity\\_reactions\\_in\\_ad](http://www.suite101.com/blog/daisyelaine/hypersensitivity_reactions_in_ad).
- Munasir Z, Siregar SP, 2007. Alergi Susu Sapi. Dalam : *Buku Ajar Alergi Immunologi Anak*. Jakarta : Ikatan Dokter Anak Indonesia. h. 285-94
- Munasir Z, 2007b. Pemeriksaan Laboratorium. Dalam : *Buku Ajar Alergi Immunologi Anak*. Jakarta : Ikatan Dokter Anak Indonesia. h. 463-4
- Murti B, Ukuran Sampel Untuk Kasus Lainnya Dan Beberapa Prinsip Penting Ukuran Sampel. Dalam : *Desain dan Ukuran Sampel untuk Penelitian Kuantitatif dan Kualitatif di Bidang kesehatan*; 8: 117-19
- Niel CWV, Feudtner C, Garrison MM, Christakis DA, 2002. Lactobacillus therapy for acute infectious diarrhea in children : A Meta-analysis. *Pediatrics*; 109: 678-84
- Penders J, Thijs C, Vink C, Stelma FF, Snijders B, Kummeling I, dkk, 2006. Faktor influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics*; 118: 511-20

- Pham M, Lemberg DA, Day AS, 2008. Probiotics : sorting the evidence from the myths. *MJA*; 188: 304-8
- Prioult dkk, 2003. Stimulation of interleukin 10 production by acidic B-lactoglobulin-derived peptide hydrolyzed with lactobacillus paracasei NCC2461 peptidases. *Clin Diagn Lab Immunol* 11; 266-71
- Salvatore S, Hauser B, Devreker T, Vieira MC, Luini C, Arrigo S, dkk, 2007. Probiotics and zinc in acute infectious gastroenteritis in children : are they effective? *Elsevier*; 23: 498-506
- Santosa H, 2007. Dermatitis Atopik. Dalam : *Buku Ajar Alergi Immunologi Anak*. Jakarta : Ikatan Dokter Anak Indonesia. h. 235-45
- Schaafsma, G, 2008. Lactose and Lactose Derivatives as Bioactive Ingredients in Human Nutrition. *International Dairy Journal*; 18: 458-65
- Sigal L, Ron Y, 1994. Classification of hypersensitivity reaction, Allergy, Immunology and Inflammation Basic Mechanism and Clinical Consequence; 29: 574-84
- Soebagyo B, 2007 . Infeksi Helicobacter pylori. Surakarta : UNS Press. h. 51-3
- Soetjningsih, 2005. Peran ASI dalam Pencegahan dan Pengobatan Diare Akut. Dalam : *Kapita Selekta Gastroenterologi Anak*. Jakarta : Sagung Seto. h. 77-83
- Subijanto MS, Ranuh R, 2005. Probiotik pada anak sehat dan sakit. Ilmu Kesehatan Anak XXXV. *Kapita Selekta Ilmu Kesehatan Anak IV*. Surabaya. h. 3-13
- Sudarmo SM, Ranuh RG, Soeparto P, Djupri LS, 2000. Kontribusi prebiotik pada formula untuk pemeliharaan ekosistem mikrobiota normal pada usus. *Pertemuan Ilmiah Gizi Jatim*. h. 1-6
- Valenta R, 2002. How Allergens Induce and Maintain Allergy. Diakses tanggal 20 September 2008: Diunduh dari [www.nature.com/nri/journal/V2/n6/figtab/nri824 F1.html](http://www.nature.com/nri/journal/V2/n6/figtab/nri824 F1.html).
- Vasiljevic T, Shah NP, 2008. Probiotics – From Metchnikoff to bioactives. *International Dairy Journal*; 18: 714-28

Wang MF, Lin HC, Wang YY, Hsu CH, 2004. Treatment of perennial allergic rhinitis with lactic acid bacteria. *Ped Allergy Immunol*: 15: 152-158



## BAB I

### PENDAHULUAN

#### A. Latar Belakang Masalah

Alergi dapat merupakan gangguan hipersensitivitas lokal atau sistemik. Kulit dan saluran nafas adalah organ yang paling sering terpajan alergen dan terlibat dalam penyakit alergi. Reaksi alergi dapat juga terjadi di jaringan vaskuler, traktus gastrointestinal, atau organ lain. Dampak buruk alergi adalah menurunnya kualitas hidup, besarnya biaya pengobatan dan terjadinya komorbiditas seperti asma, sinusitis, dan otitis media. Pada anak, pengaruhnya bahkan sampai pada terganggunya kemampuan belajar dan penurunan kualitas hidup orang tuanya. Alergi makanan sampai saat ini masih merupakan tantangan bagi para klinisi karena gejala yang timbul sangat bervariasi dan sampai saat ini belum ada tes diagnostik yang reliabel. Kurang lebih ada 140 jenis makanan yang dapat menimbulkan reaksi alergi pada manusia. Pada bayi dan anak-anak, susu sapi merupakan jenis makanan yang paling sering menyebabkan alergi (Endaryanto, Harsono, 2004; Damayanti, 2007).

Menurut *The National Institute of Allergy and Infectious Diseases*, setiap tahun terdapat lebih dari 50 juta penduduk USA yang menderita penyakit alergi. Hampir 36 juta mengalami rinitis alergi. Dermatitis atopi, merupakan salah satu penyakit kulit terbanyak dan terutama terjadi pada bayi dan anak – anak, prevalensinya sekitar 10%. Alergi makanan terjadi pada 8% dari anak-anak berusia 6 tahun atau kurang. Alergi kacang-kacangan diderita hampir 3 juta penduduk USA dan menyebabkan reaksi terberat. Alergi urtikaria akut dialami

10%-20% penduduk selama hidupnya dan separuhnya mengalami gejala-gejala alergi selama lebih dari 6 bulan. Alergi terhadap sengatan serangga terjadi pada lebih kurang 3,5% penduduk USA (Jennifer, 2008).

Untuk menghadapi berbagai masalah pada pencegahan dan pengobatan alergi, pengembangan terapi saat ini diarahkan pada perbaikan homeostasis sistem biologis penderita alergi yang ditujukan pada immunomodulasi respon imun dengan menyeimbangkan respon imun Th1 dan Th2, sehingga reaksi alergi dapat diperbaiki. Perkembangan ilmu dan teknologi memungkinkan perubahan paradigma dari pencegahan dan pengobatan alergi yang berupa penghindaran dari faktor resiko kearah induksi aktif toleransi imunologi. Saat ini tengah dievaluasi adalah pemberian produk mikrobial melalui jalur oral maupun intranasal, pemberian alergen melalui jalur mukosa (misalnya immunoterapi sublingual), pemberian alergen bersama produk mikrobial dan pemberian alergen bersama anti IgE (Endaryanto, Harsono, 2004).

Pemberian probiotik dalam upaya pencegahan dan pengobatan alergi juga merupakan upaya perbaikan homeostasis sistem biologis penderita yang ditujukan pada immunomodulasi respon imun dengan menyeimbangkan respon imun Th1 dan Th2. Alergi merupakan bentuk Th2 *disease* yang upaya perbaikannya memerlukan pengembalian host pada kondisi Th1 – Th2 yang seimbang. Mengapa dalam pencegahan dan pengobatan alergi kita memakai probiotik?. Karena probiotik adalah flora normal saluran pencernaan yang mampu mengontrol keseimbangan mikroflora usus dan menimbulkan efek fisiologis yang menguntungkan kesehatan host. Probiotik juga memiliki kemampuan sebagai

aktivator yang kuat untuk sistem *imun innate* karena mempunyai molekul spesifik pada dinding selnya. Pemberian probiotik akan mengembalikan komposisi dan peran bakteri yang bermanfaat dan menghambat perkembangan respon alergi sel Th2 yang juga menurunkan kadar IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-13 dan GM-CSF sehingga mengurangi produksi Ig E dan eosinofil (Damayanti, 2007; Munasir, 2007; Santosa, 2007; Vasiljevic, 2008).

### B. Rumusan Masalah

Apakah pemberian probiotik menurunkan kadar Ig E pada anak dengan risiko tinggi alergi?

### C. Tujuan Penelitian

#### 1. Tujuan Umum

Menganalisis pengaruh pemberian probiotik terhadap penurunan kadar Ig E pada anak dengan risiko tinggi alergi.

#### 2. Tujuan Khusus

- 2.1. Mengidentifikasi anak risiko tinggi alergi dengan kartu deteksi dini alergi di RSUD dr Moewardi.
- 2.2 . Menghitung kadar Ig E pada anak risiko tinggi alergi dengan kartu deteksi dini alergi di RSUD dr Moewardi.
- 2.3 . Menganalisis besar penurunan kadar Ig E pada pemberian probiotik menurut kelompok umur terhadap anak dengan risiko tinggi alergi.

### D. Manfaat Penelitian

#### 1. Manfaat Bidang Akademik

Pengembangan ilmu pengetahuan bahwa probiotik dapat menurunkan kadar Ig

E pada anak dengan risiko tinggi alergi.

## 2. Manfaat Bidang Pelayanan

Diharapkan dapat memberikan informasi bahwa probiotik dapat digunakan sebagai salah satu tatalaksana pada anak penderita alergi.



## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. Probiotik

##### A.1. Definisi

Probiotik adalah bakteri yang bila dikonsumsi masih tetap hidup di saluran pencernaan dan memiliki kemampuan menjaga keseimbangan mikroflora usus. Bakteri ini termasuk mikroba dari golongan bakteri asam laktat yang bekerja mempertahankan kesehatan host. Terdapat lebih dari 100 spesies dan lebih dari 10 milyar bakteri dalam usus manusia. Bakteri dalam usus manusia dibagi menjadi 2 kelompok yaitu kelompok bakteri yang berguna (*useful*) dan kelompok yang berbahaya (*harmful*). Probiotik ini mempunyai sejarah panjang dalam bioteknologi, khususnya pada produksi, penyimpanan, penggabungan dalam makanan, dan proses fermentasi. Kemampuan bakteri asam laktat menempel dan berkolonisasi didalam saluran cerna dan urogenital merupakan faktor yang berkontribusi pada kelangsungan hidup bakteri asam laktat sehingga menolong untuk menimbulkan efek yang positif untuk kesehatan.

Kriteria seleksi bakteri asam laktat untuk dijadikan probiotik:

- a. Menempel pada sel epitel
- b. Mengeksklusi dan mereduksi penempelan patogen
- c. Mampu bertahan dan mutipikasi disaluran cerna dan urogenital
- d. Memproduksi asam, hidrogen peroksida, dan antagonis bakteriosin pada patogen
- e. Tahan pada efek mikrobisidal dari vagina

*commit to user*

- f. Aman, tak invasif, non karsinogenik, dan non patogenik
  - g. Berkemampuan koagregasi dan membentuk flora yang normal dan seimbang
- Bakteri ini hidup di usus yang mampu mengontrol keseimbangan mikroflora usus dan menimbulkan efek fisiologis yang menguntungkan kesehatan pejamu dapat dikatakan sebagai probiotik (Ranuh, Subijanto, 2005).

## A.2. Sejarah Probiotik

Secara ilmiah antara probiotik dan manfaatnya bagi manusia pertama kali diungkapkan oleh Nobel Laureate Ilya Metchnikoff seorang ahli kimia berkebangsaan Rusia pada tahun 1907. Ia menyatakan bahwa asam laktat yang dihasilkan oleh *Lactobacillus* dalam yogurt dapat menghambat pertumbuhan beberapa spesies bakteri patogen. Metchnikoff juga menyatakan bahwa para petani di Bulgaria dapat mencapai usia hidup rata-rata 87 tahun karena kebiasaan mereka mengonsumsi susu yang difermentasikan (Vasiljevic, 2008).

Metchnikoff menyatakan bahwa tubuh manusia yang terpapar toksin yang diproduksi oleh strain-strain bakteri patogen dalam usus akan mengalami intoksikasi perlahan-lahan dan daya tahan tubuh akan mengalami penurunan seiring dengan meningkatnya proliferasi kuman enterik patogen. Kondisi ini dapat dicegah dengan mengonsumsi susu yang mengandung asam laktat yang diproduksi oleh bakteri. Pendapat ini selanjutnya terkenal dengan sebutan teori auto-intoksikasi (Vasiljevic, 2008).

Minoru Shirota pada tahun 1930 mengadakan penelitian di Jepang dan berhasil mengisolasi dan mengkultur strain *Lactobacillus* yang dapat bertahan hidup melewati saluran pencernaan dan selanjutnya dikenal sebagai *Lactobacillus*

strain Shirota dan digunakan sebagai susu fermentasi. *Lactobacillus* strain Shirota dapat digunakan untuk pengobatan pencegahan dan modulasi mikroflora di saluran pencernaan (Vasiljevic, 2008).

Perkembangan penelitian mengenai probiotik terhambat pada akhir tahun 1930 sampai akhir tahun 1950 karena keadaan yang kurang mendukung seperti terjadinya perang dunia. Penelitian mikroflora saluran pencernaan mulai timbul lagi antara akhir 1950-an dan awal 1960-an. Hal ini selanjutnya menuntun pada pengenalan mikroflora usus sebagai konsep baru yang disebut probiotik (Vasiljevic, 2008).

Pendapat lain mengenai probiotik sampai saat ini terus bermunculan, diantaranya Vergin (1954) menyatakan bahwa efek probiotik berlawanan dengan antibiotik, Kolb (1955) menyatakan bahwa efek yang mengganggu dari antibiotik dapat dicegah dengan terapi probiotik. Menurut Parker (1974) probiotik merupakan organisme dan substansi yang dapat memberikan kontribusi pada keseimbangan mikroflora saluran pencernaan. Sedangkan FAO dan WHO pada tahun 2002 mendefinisikan probiotik sebagai organisme-organisme hidup yang apabila dikonsumsi dalam jumlah yang cukup akan memberikan efek yang menguntungkan terhadap kesehatan tubuh yang mengkonsumsi (Vasiljevic, 2008).

### A.3. Mikroflora Usus

Mikroflora normal pada usus manusia merupakan suatu mikrosistem yang sangat kompleks, untuk mempertahankan homeostasis kolonisasinya diperlukan adanya nutrisi yang masuk dalam usus. Mikroflora usus umumnya sebagai flora bakteri

*commit to user*

dari tinja karena flora usus bagian distal (ileum kolon) hampir identik dengan flora yang terdapat pada tinja. Pada saluran pencernaan bagian proksimal, jumlah bakteri relatif sedikit dibandingkan dengan di dalam kolon. Mendekati katup ileosekal, yaitu pada ileum, jumlah bakteri mulai meningkat dengan komposisi yang mirip dengan yang terdapat di dalam kolon. Mikroflora usus sangat penting untuk pejamu baik fungsi metabolik maupun ketahanan terhadap infeksi bakteri terutama gastroenteritis, kadar lemak darah; sifat anti tumor, toleransi laktosa imunitas usus (Firmansyah, 2006; Penders, 2006; Pham, 2008; Salvatore, 2007; Sudarmo, 2000; Vasiljevic, 2008).

Kurang lebih ada sekitar 500 spesies bakteri yang menghuni saluran pencernaan manusia. Bakteri non patogen (probiotik) menghuni usus terutama usus besar dan mengadakan kolonisasi yang berbentuk mikroekosistem yang bermanfaat untuk kesehatan pejamu yaitu pertahanan terhadap infeksi, aspek metabolik, dan aspek imunologis. Mikrobiota yang paling banyak ditemukan adalah:

- a. *Lactobacilli* : *L. acidophylus*, *L. casei*, *L. delbruckii subsp. Bulgaricus*, *L. reuter*, *L. brevis*, *L. celobiosus*, *L. curvatus*, *L. fermentum*, *L. plantarum*.
- b. Gram positif bentuk koma : *Lactococcus lactis subsp. Cremoris*, *Streptococcus Salvarius subsp. Thermophylus*, *Enterococcus faecium*, *S. diaacetylactis*, *S. intermedius*.
- c. *Bifidobacteria*: *B.bifidum*, *B adolescentis*, *B animalis*, *B infantis*, *B longum*, *B thermophylum* (Collin,1999; Mcfarlene,1999).

Usus besar manusia mengandung mikrobiota yaitu suatu komponen yang kompleks dan melakukan metabolisme yang macam-macam. Fungsi utama menampung energi karbohidrat yang tidak dicerna di usus bagian atas, hal ini disebabkan karena kemampuan fermentasi dan absorpsi produk *short chain fatty acid* (SCFA) merupakan 40% – 50% energi yang berasal dari karbohidrat, asetat, propionat, butirat. Bahan-bahan ini dinetralkan oleh epitel kolon (butirat), liver (propionat), dan otot (asetat). Fungsi yang lain adalah sintesis vitamin B dan vitamin K, dan metabolisme asam empedu, sterol dan xenobiotik. Mikrobiota dalam usus berespon terhadap diet karbohidrat yang mudah terfermentasi, misalnya *non starch polysaccharide*, *resistent starch* dan oligosakarida. Karbohidrat menyebabkan bakteri tumbuh subur dan dapat mensintesis 15 gram biomas dan dikeluarkan lewat tinja yang mengandung 1 gram bakteri (Cumming, 1997).

#### A.4. Kolonisasi Bakteri

Pada saat lahir, saluran cerna bayi pada awalnya steril kemudian terkolonisasi oleh bakteri yang berada di jalan lahir (vagina) dan saluran cerna ibu. Perkembangan flora normal usus diawali dengan kuman *Bifidobacteria*, *Clostridia*, dan gram positif bentuk koma dan setelah itu terjadi perubahan flora normal usus karena pengaruh nutrisi bayi atau saat kontak dengan ibu dan lingkungan. Pada kondisi tertentu seperti infeksi transplasenta (misal sifilis, rubela, dan toksoplasmosis) dan infeksi amnion (misal pada ketuban pecah dini) kemungkinan pada usus bayi telah terjadi kolonisasi. Hal ini akan menyebabkan tumbuhnya mikroflora usus yang khas dan terkendali dengan baik. Dua puluh

lima persen bayi mendapatkan flora tinja (*Coliform*, *Lactobacillus*, dan *Enterococcus*) dari ibu mereka dan pada hari kedua kehidupan dapat mencapai populasi total sebanyak  $10^8$  bakteri per gram tinja. Pada hari ketiga, *Bacterioides* berkembang dan bahkan dapat dideteksi lebih dini pada 25 persen bayi normal yang lahir per vaginam dan mendapat susu formula. Pada hari kelima, *Bifidobacteria* muncul dan dengan cepat berkembang mencapai populasi sekitar  $10^{10} - 10^{11}$  per gram tinja (Firmansyah, 2006; Maulden, 2008).

*Bifidobacteria* mendominasi lumen usus bayi yang mendapat ASI melalui pengaruh faktor bifidus yang merangsang pertumbuhan *Bifidobacteria* pada usus bayi. Hal ini penting karena bayi yang diberi ASI mempunyai pertahanan alam terhadap *E. coli*, *Bacterioides* dan *Clostridium*, yang membantu melindunginya terhadap gastroenteritis. Pada bayi yang mendapat susu formula kolonisasi didominasi oleh bakteri *Coliform*, *Enterococci* dan *Bacterioides*. Setelah bayi mendapatkan makanan tambahan (disapih), tidak terdapat lagi perbedaannya dengan bayi yang mendapat formula. Oleh karena itu, peran probiotik adalah untuk mengembalikan komposisi dan peran bakteri yang bermanfaat dalam efek terapi dan profilaksis terhadap bakteri patogen (Firmansyah, 2006; Matondang, 2007; Maulden, 2008).

#### A.5. Mekanisme Probiotik

Probiotik secara fungsional memiliki bermacam mekanisme kerja, yaitu:

- a. Aktifitas antimikroba sebagai antagonis langsung terhadap mikroba patogen melalui inhibisi kompetitif dalam adesi ke epitel mukosa saluran pencernaan dan toksin-toksin bakteri tertentu.

*commit to user*

- b. Kolonisasi bakteri dengan menciptakan lingkungan mikro yang tidak menguntungkan mikroba-mikroba patogen (anaerob).
- c. Efek daya tahan tubuh:
  - Efek tambahan
  - Ekspresi sitokin
- d. Stimulasi fagositosis oleh leukosit (gambaran darah tepi).
- e. Ig A sekretori.
- f. Efek antimutagenik.
- g. Efek antigenotoksik.
- h. Pengaruh pada aktivitas enzim dengan memproduksi enzim-enzim usus seperti mucin, bacteriocin, atau molekul-molekul antimikroba yang lain.
- i. Transpor enzim.
- j. Meskipun mekanisme sebagai antagonis langsung terhadap mikroba patogen melalui inhibisi kompetitif dalam adesi ke epitel mukosa saluran pencernaan merupakan mekanisme yang paling utama, akan tetapi mekanisme probiotik dalam menstimulasi sistem pertahanan tubuh adalah yang paling menguntungkan bagi tubuh. Probiotik menstimulasi sistem pertahanan tubuh dengan mekanisme interaksi dengan reseptor melalui jalur bebas hambatan dan jalur intraseluler, aktivasi makrofag dan *natural killer cells*, meningkatkan jaringan limfoid usus, imunoglobulin, dan *cytokines* spesifik (Biloo, 2006; De Morais, 2006; Douglas, 2008; Firmansyah, 2006; Isolauri, 2004; Marry AS, 2000; Vasiljevic, 2008).

## A.6. Manfaat Probiotik

Manfaat probiotik pada anak sehat adalah:

### A.6.1. Pertahanan Mukosa

Probiotik mempunyai peran sebagai proteksi dan pertahanan imunitas saluran cerna seperti pada lapisan epitel, lapisan mukosa, peristaltik, deskuamasi epitel, dan sekresi Ig A, sangat berpengaruh terhadap perlekatan kuman patogen. Probiotik mempunyai kemampuan mensintesa SCFA yang merupakan bahan penting untuk kolonisasi di usus besar, poliamin, vitamins, antioksidan dan asam amino. Selain itu mampu mencegah efek *Enterobacteriaceae S. Aureus*, dan *Enterococci* yang sering dijumpai pada bahan fermentasi.

Probiotik juga mempunyai efek modulasi flora normal saluran cerna dan sistem imunitas seluler dan humoral dengan meningkatkan fungsi fagositosis makrofag, *natural killer cell*, monosit dan netrofil. Probiotik mampu merangsang sekresi Ig M setelah vaksinasi rotavirus, dan meningkatkan produksi Ig A sehingga meningkatkan produksi imunoglobulin (Ranuh, Subijanto, 2005).

### A.6.2. Modulasi Sistem Imun Lokal dan Sistemik

Probiotik mempunyai dua peranan dalam imunitas di saluran cerna yaitu yang pertama pada alergi dan *Inflamatori Bowel Disease (IBD)* sebagai proteksi, mencegah respon imun terhadap protein, dan mencegah reaksi hipersensitifitas. Kedua induksi respon imun spesifik dengan mensekresi Ig A antibodi yang berada dilumen saluran cerna yang bertujuan untuk mencegah kolonisasi kuman patogen. Kedua peran inilah yang mampu mencegah reaksi hipersensitivitas terhadap makanan pada dua tahun pertama kehidupan.

Beberapa penelitian biomolekuler tentang probiotik yang dapat menginduksi produksi sitokin IL-12, IL-18, dan IFN- $\gamma$  pada sel mononuklir darah perifer manusia, dan sitokin IL-12, TNF- $\alpha$  dan IFN- $\gamma$  pada sel limpa tikus. Semua sitokin tersebut berasal dari Th1. Selain itu probiotik mampu menginduksi limfosit T untuk memproduksi sitokin IL-10 dan TGF. Di klinik probiotik dapat mengontrol inflamasi karena alergi makanan, dengan mekanisme peningkatan produk sitokin TGF- $\beta$ . Probiotik terutama *Lactobacillus paracasei* strain NCC2461, mampu menginduksi IL12, dan IL-10 dan mampu menghambat aktivitas proliferasi dari Limfosit T-CD 41 serta menurunkan IL-4, IL-5, IFN- $\gamma$  dan menjaga kadar IL-10 agar tetap cukup serta menginduksi TFG, sehingga terjadi toleransi oral dan homeostasis saluran cerna (Ranuh, Subijanto, 2005).

#### **A.6.3. Pencegahan dan Pengobatan Diare Akut**

Terdapat banyak laporan tentang penggunaan probiotik dalam tatalaksana diare akut pada anak. Pasien secara acak diberikan susu yang difermentasi dengan *Lactobacillus GG*, atau *Lactobacillus GG* diberikan sebagai bubuk kering, atau diberikan yogurt yang telah dipasteurisasi sebagai plasebo. Lama diare berkurang dari 2,4 hari pada kelompok plasebo menjadi 1,4 hari pada kelompok yang disuplementasi. Delapan puluh dua persen diare disebabkan oleh virus rota. Ternyata reduksi lamanya diare lebih nyata bila yang dianalisis hanya kasus diare yang disebabkan virus rota (De Morais, 2006; Niel, 2002).

*Lactobacillus GG* juga digunakan oleh Raza dkk pada uji klinis di Pakistan. Empat puluh anak dengan diare akut secara acak diberi *Lactobacillus GG* atau plasebo dua kali sehari selama 2 hari. Diare menetap pada 48 jam pada

31% kelompok yang diobati dibandingkan dengan 75% pada kelompok plasebo. Guarino dkk memberikan *Lactobacillus GG* dengan dosis  $3 \times 10^9$  cfu atau plasebo pada 100 anak dengan diare akut. Lama diare berkurang dari 6 hari pada kelompok plasebo menjadi 3 hari pada kelompok yang diberi probiotik. Shornikova dkk meneliti 40 anak berusia 6-36 bulan yang dirawat di rumah sakit karena diare akut yang secara acak diberi *Lactobacillus reuteri* dosis  $10^{10}$  per hari atau plasebo selama 5 hari. Setelah 48 jam terapi, hanya 26% kelompok probiotik yang masih menderita diare dibandingkan 81% pada kelompok plasebo (Firmansyah, 2006, Vasiljevic, 2008;).

Penelitian juga dilakukan untuk menilai efek probiotik terhadap pencegahan diare pada anak. Savedra dkk memperlihatkan bahwa *Bifidobacteria* dan *S thermophilus*, bila diberikan bersama-sama, menurunkan angka kejadian diare 31% menjadi 7% pada sekelompok bayi yang dirawat di rumah sakit bila dibandingkan dengan plasebo. Infeksi virus rota juga berkurang dari 39% pada kelompok plasebo menjadi 10% pada kelompok probiotik (Dixon, 2008; Vasiljevic, 2008).

#### **A.6.4. Pengobatan dan Pencegahan Alergi**

Pengobatan dan pencegahan alergi adalah manfaat potensial yang lain yang dimiliki oleh probiotik. Kolonisasi yang berkurang dari *Bifido bacterium* dan *Lactobacillus* pada saluran pencernaan anak merupakan salah satu penyebab timbulnya reaksi alergi. Mengonsumsi probiotik *Lactobacillus GG* mengurangi prevalensi timbulnya eksim atopi pada masa yang akan datang. Demikian juga pengobatan dengan *Lactobacillus GG* mengurangi gejala-gejala sindrom

dermatitis pada bayi dengan sensitisasi Ig E. Di samping itu pengobatan dengan probiotik *Lactobacillus GG* selama empat minggu akan mengurangi peradangan saluran pencernaan pada bayi dengan sindrom dermatitis dan alergi susu sapi. Pada bayi yang menderita alergi susu sapi diperkirakan terjadi pelepasan sitokin oleh limfosit yang distimulasi oleh protein susu sapi sehingga menyebabkan terjadinya gangguan fungsi usus. Selain itu juga terjadi pelepasan TNF- $\alpha$  oleh limfosit dalam jumlah besar yang akan mengakibatkan terjadinya peningkatan permeabilitas intestinal. *Lactobacillus* menghasilkan respon yang lebih baik dari T Limfosit terhadap komponen-komponen bakteri usus dengan meningkatkan kadar sitokin anti-inflamasi (IL-10 dan IL-4) dan menurunkan kadar sitokin pro-inflamasi (TNF- $\alpha$ , IL-6, INF- $\gamma$ ). *Lactobacillus* dan *S. Thermophilus* juga menurunkan sekresi sitokin pro-inflamasi dan efek TNF- $\alpha$  dan INF- $\gamma$  pada fungsi epitel dan permeabilitas seluler. Sedangkan *Bifidobacteria* mampu meningkatkan Imunoglobulin A total secara signifikan (Damayanti, 2007; Munasir, 2007; Santosa, 2007; Vasiljevic, 2008).

#### **A.6.5. Pengobatan IBD**

*Inflammatory bowel disease* merupakan kelainan-kelainan yang meliputi inflamasi, ulserasi, dan penyempitan yang abnormal dari saluran pencernaan yang menyebabkan nyeri perut, diare, dan pendarahan saluran pencernaan. Ada dua macam, yaitu kolitis useratis dan penyakit Chron. Dua penyakit itu memiliki patogenesis yang berbeda, profil inflamasi yang mendasari, gejala-gejala dan strategi pengobatan yang berbeda. Dalam sebuah penelitian diteliti empat anak yang menderita penyakit Chron yang aktif, yang diberikan suplementasi

*Lactobacillus* GG. Tiga dari anak tersebut menunjukkan kemajuan klinis yang signifikan (Vasiljevic, 2008).

#### **A.6.6. Pencegahan NEC**

*Caplang* dan *Jilling* melaporkan bahwa suplementasi probiotik mungkin efektif untuk mencegah terjadinya enterokolitis nekrotikan. Dengan menggunakan model mencit, secara klinis *Bifidobacterium infantis* efektif untuk mengurangi resiko terjadinya NEC pada usia 96 jam pertama melalui mekanisme modulasi inflamasi, namun secara pasti belum diungkap sempurna.

#### **A.6.7. Mengurangi terjadinya Intoleransi Laktosa**

Penelitian menunjukkan bahwa pemberian yogurt pada anak dengan intoleransi laktosa dapat menurunkan produksi H<sub>2</sub> dan mengurangi gejala klinis. Sejumlah mikroorganisme seperti *L. bulgarius*, *S. thermophilus*, dan *L. acidophilus* ternyata mempunyai aktivitas laktase secara *in vivo* sehingga membantu mempercepat pencernaan laktosa (Aryana, 2007; Damayanti, 2007; Dorland, 2002; Munasir, 2007; Schaafsma, 2008; Soetjiningsih, 2005).

#### **A.7. Keamanan Pemakaian Probiotik**

Keamanan probiotik meliputi faktor toksisitas, patogenitas metabolik, infeksiivitas, virulensi dan aktivitas metabolik serta komponen intrinsik dari mikroba. Selain itu faktor farmakokinetik dan interaksi host probiotik. Pada uji toksisitas bakteri probiotik didapatkan bahwa:

- a. Pada pemberian tunggal *B. Longum* BB536 peroral, *median lethal dose* (LD50) pada mencit adalah  $> 50 \text{ g/kg}$  ( $5 \cdot 10^{13} / \text{kg}$ ). Sedangkan pemberian *B. Longum* BB536 intraperitoneal *median lethal dose* (LD50) pada mencit adalah *commit to user*

$5 \cdot 10^{11}$ /kg. Untuk pemberian *L. Rhamnosus* intraperitoneal, LD 50 adalah  $1.7 \cdot 3.6 \cdot 10^9$ / mencit.

b. Pada pemberian peroral berulang tidak didapatkan toksisitas bahkan pada dosis  $2.5 \cdot 10^{11}$  / kg/ hari selama 1 tahun.

c. Meskipun tergolong aman tetapi ada laporan bakterimia karena probiotik.

Kasus pertama bayi 6 minggu dengan kasus double outlet ventrikel dan atresia pulmonal yang dipasang pacu jantung. Keadaan ini disebabkan karena pemberian probiotik jenis *Lactobacillus GG* selama 20 hari dengan dosis  $10 - 10^9$  perkapsul. Penderita ini sembuh dengan pemberian penicillin G (400.000 U/kg perhari tiap 4 jam) dan gentamicin selama 3 hari. Kasus kedua anak umum 6 tahun dengan CP, mikrosefalus, mdkk retardasi, epilepsi dengan infeksi saluran kemih dan diare kronik. Penderita mendapat *Lactobacillus GG* ( $10 - 10^9$  sel perkapsul) selama 45 hari. Penderita sembuh dengan pemberian ampicillin selama 10 hari. Keadaan ini memberikan peringatan bahwa probiotik dapat menimbulkan keadaan invasif pada sebagian kecil penderita dengan kondisi berat.

## B. Alergi

### B.1. Definisi

Alergi adalah suatu respon gangguan tubuh yang berlebihan akibat bahan alergen yang dapat mengganggu kesehatan tubuh. Gangguan dalam berbagai sistem dan organ tubuh terutama dapat mengganggu tumbuh dan perkembangan anak, memperkenalkan istilah alergi untuk suatu keadaan yang disebut oleh reaksi imunologi yang spesifik, yang ditimbulkan oleh alergen sehingga pada umumnya

dalam pertahanan seluler dan humoral organisme terhadap benda asing, leukosit sangat berperan sebagai sistem imun yang berfungsi sebagai penyerang lebih banyak merusak tubuh daripada melindungi, maka respon alergi ini menjadi suatu bentuk penyakit tersendiri (Sujarwo.W, 1996; Von Pirquet, 1906).

Reaksi alergi juga dikenal dengan reaksi hipersensitifitas. Pada keadaan normal mekanisme pertahanan tubuh baik humoral maupun seluler tergantung pada aktivasi sel B dan sel T. Aktivasi berlebihan oleh antigen atau gangguan mekanisme ini, akan menimbulkan suatu keadaan imunopatologik yang disebut reaksi hipersensitifitas. Menurut Gell dan Coombs reaksi hipersensitifitas dibagi menjadi 4 tipe, yaitu tipe I hipersensitifitas tipe anafilaktik, tipe II hipersensitifitas sitotoksik yang bergantung antibodi, tipe III hipersensitifitas yang diperani kelompok imun, tipe IV hipersensitifitas *cell mediated* (tipe lambat), selain itu masih ada lagi tipe V atau *stimulatory hypersensitify*. Pembagian reaksi hipersensitifitas ini merupakan usaha untuk memudahkan evaluasi imunopatologi suatu penyakit. Pada umumnya mekanisme hipersensitifitas saling mempengaruhi.

Hipersensitifitas tipe I merupakan reaksi yang berhubungan dengan penyakit atopik. Istilah alergi dan atopik sering tertukar. Pada waktu lalu istilah alergi dipergunakan untuk semua perubahan imunologik dalam hal kemampuan bereaksi sesudah kontak dengan zat asing. Atopik berasal dari Yunani dari kata *atopos* yang artinya keluar dari aturan atau tidak umum. Atopik adalah keadaan khas yang dihasilkan hanya oleh kerja IgE, dimana faktor genetik memainkan peranan penting pada seseorang terhadap penyakit atopik, dalam hal ini diperkirakan gen Ir yang berhubungan dengan HLA yang merupakan penentu sifat

atopik dan akan diturunkan. Beberapa penyakit yang termasuk penyakit atopik antara lain anafilaksis, rinokonjungtivitis alergi, urtikaria dan angioderma, asma bronkial, alergi makanan, dan dermatitis atopik (Ron, Sigal, 1994).

Probiotik pada reaksi alergi berperan dalam menyeimbangkan Th 1 dan Th 2 dengan merangsang Th 1 dan T reg. Sehingga merangsang imunitas humoral dan imunitas seluler untuk menurunkan Ig E dengan harapan reaksi alergi berkurang, sedangkan antibodi Ig E sendiri berperan dalam hipersensitivitas tipe 1 yaitu reaksi anafilaktik (reaksi alergi tipe cepat) dan berhubungan dengan atopik.

Tabel 2.1. Perbedaan tipe-tipe hipersensitivitas

Karakteristik	Tipe 1 (Anafilaktik)	Tipe 2 (Sitotoksik)	Tipe 3 (Kompleks imun)	Tipe 4 (Delayed type)
Antibodi	IgE	IgG, IgM	IgG, IgM	Tidak ada
Antigen	Eksogen	Permukaan sel	Terlarut	Jaringan dan organ
Waktu respon	15 -30 menit	Menit – jam	3 – 8 jam	48 – 72 jam
Gejala	Radang	Lisis dan nekrosis	Eritema, edema, nekrosis	Eritema dan indurasi
Histologi	Basofil dan eosinofil	Antibodi dan komplemen	Komplemen dan netrofil	Monosit dan limfosit
Perantara	Antibodi	Antibodi	Antibodi	Sel T
Contoh	Asma alergika, rinitis alergika	Eritroblastosis fdkkis, sindrom Goodpasture, nefritis	SLE, <i>farmer's lung disease</i>	Tes tuberkulin, granuloma

## B.2. Macam-Macam Alergen dan Rutenya

Imunogen adalah zat yang mampu menimbulkan respon imun spesifik berupa pembentukan antibodi atau kekebalan seluler, atau keduanya. Antigen adalah zat yang mampu bereaksi dengan antibodi atau sel T yang sudah sensitif. Imunogen selalu bersifat antigenik tapi antigen tidak perlu imunogenik, misalnya haptan, kecuali kalau bergabung dengan protein. Alergen adalah antigen khusus yang menginduksi reaksi hipersensitivitas tipe cepat dan dapat dibagi dalam 2 kelompok, yaitu alergen protein lengkap dan alergen dengan berat molekul rendah (haptan).

Alergen masuk ke tubuh melalui 4 jalur utama yaitu jalan nafas, kulit, traktus gastrointestinalis dan sistem sirkulasi. Alergen yang menyebar lewat udara (*airborne allergens*) menyebabkan bersin-bersin, pilek, mata merah dan gatal seperti pada rinitis alergika (*hay fever*). Selain itu, jenis alergen ini juga dapat berdampak pada paru-paru berupa asma atau pada konjungtiva mata sebagai konjungtivitis alergika. Alergen - alergen tersebut yang terbanyak adalah serbuk sari tumbuhan, bulu hewan, bagian tubuh dan kotoran tungau, kotoran kecoa, debu rumah, spora jamur, asap rokok, uap cairan pelarut dan pembersih (Jennifer, 2008).

Alergen pada makanan dapat menyebabkan gatal – gatal dan pembengkakan pada bibir, tenggorokan, nyeri perut dan diare. Jika alergen – alergen ini terabsorpsi ke dalam aliran darah maka akan menyebabkan urtikaria, atau reaksi yang lebih berat berupa pembengkakan non inflamasi yang berulang pada kulit, membran mukosa, organ – organ tubuh dan otak (angioedema).

Beberapa alergen makanan menyebabkan reaksi anafilaksis yang dapat mengancam nyawa. Jenis alergen makanan terbanyak yaitu kacang-kacangan, ikan, kerang – kerangan, telur, gandum, susu, bahan tambahan dan pengawet makanan (Jennifer, 2008).

Beberapa alergen dapat menimbulkan kulit kemerahan, gatal dan kulit melepuh apabila kontak dengan kulit. Kelainan ini disebut dermatitis kontak. Reaksi kulit dapat juga terjadi akibat kontak dengan alergen melalui jalan nafas atau traktus gastrointestinal. Tipe reaksi ini dikenal sebagai dermatitis atopi. Bahan – bahan penyebab dermatitis antara lain racun pada beberapa jenis tanaman tertentu, nikel, karet, krom, bahan – bahan kimia, dan sebagainya (Jennifer, 2008).

Alergen – alergen yang masuk lewat sirkulasi, seperti gigitan, sengatan hewan dan obat – obatan dapat menyebabkan respon tubuh yang hebat ( anafilaksis ) selain respon lokal seperti bengkak dan iritasi pada tempat masuk alergen tersebut. Hewan – hewan yang menyebabkan reaksi alergi lewat gigitan atau sengatannya diantaranya lebah, kumbang, nyamuk, kutu hewan, laba-laba, dsb. Sedangkan obat-obatan yang sering mengakibatkan reaksi alergi antara lain penisilin atau antibiotik lain, vaksin influenza, vaksin tetanus toksoid, gamma globulin, dan sebagainya.

### **B.3. Faktor yang Mempengaruhi Sistem Imunitas Spesifik**

Faktor-faktor yang mempengaruhi sistem imunitas spesifik adalah genetik, stres, imunokompromais, status gizi dan imunosupresi. Faktor genetik mempengaruhi imunitas spesifik masih menjadi perdebatan tetapi diperkuat dengan adanya peningkatan prevalensi HLA-A3 dan HLA-A9 pada penderita atopik (Santosa H, *commit to user*)

2006). Efek immunosupresi merupakan usaha untuk menekan respon imun yaitu sebagai regulasi imunologik, yang biasa menjadi immunosupresan adalah kortikosteroid. Kortikosteroid melalui aktivitas antiinflamasi, menghambat metabolisme asam arakidonat, menurunkan populasi leukosit, menimbulkan limfopenia terutama sel Th, dalam dosis tinggi menekan pengeluaran sitokin sel T (Harsono A, 1996). Anak dengan immunokompromais memiliki toleransi sistem imun yang rendah karena depresi sumsum tulang. Sedangkan status gizi dan stres mempengaruhi jumlah sel CD4 antara lain melalui aktivitas  $\beta$ 2 adrenergik dan steroid endogen, sehingga dapat menurunkan sel T sehingga mempengaruhi terbentuknya Ig E (Baratawidjaja, 2006).

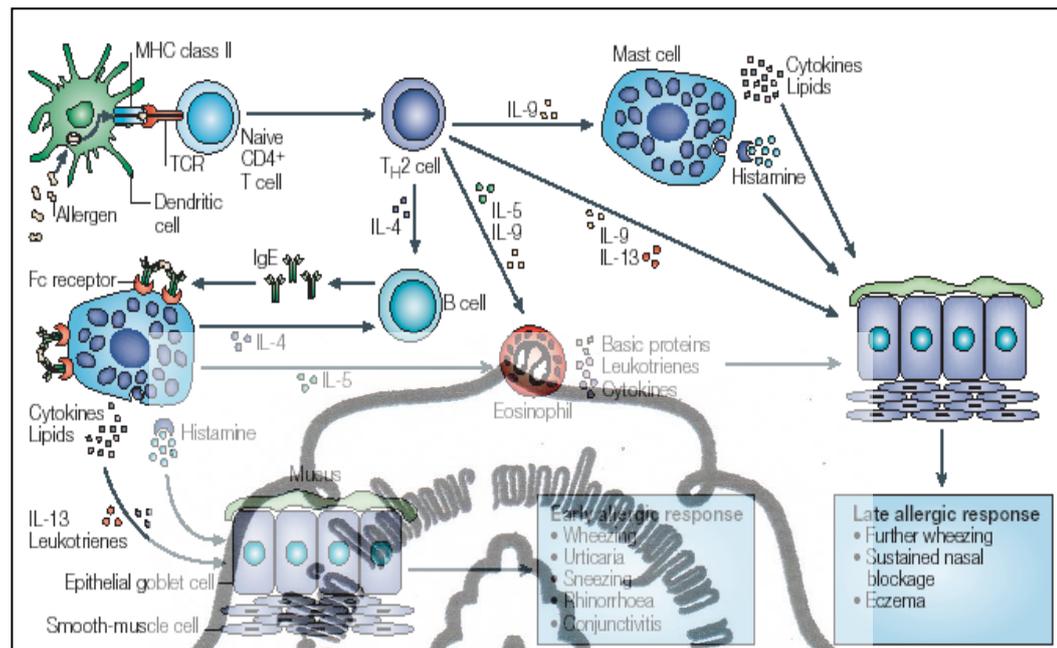
#### **B.4. Immunopatologi Alergi**

Reaksi alergi terjadi melalui tahap-tahap aktivasi sel imunokompeten, aktivasi sel-sel struktural, aktivasi dan perekrutan sel-sel mast, eosinofil, dan basofil, reaksi mediator dengan target organ dan tahap timbulnya gejala. Alergen yang berhasil masuk didalam tubuh akan diproses oleh APC (*Antigen Presenting cell*). Peptida alergen akan dipresentasikan oleh APC menginduksi aktivasi limfosit T. Aktivasi limfosit T oleh APC yang memproses alergen akan mengaktifasi Limfosit Th2 untuk memproduksi sitokin. Kontrol *specialized pattern recognition receptors* (PRRs) yaitu *Toll-like receptors* (TLR) dari sel dendritik (DCs) atas respon imun innate menentukan respon imun adaptif Th1, Treg, atau Th2.

Limfosit Th1 memproduksi IL-2, IFN- $\gamma$  dan TNF- $\alpha$ , sedangkan limfosit Th2 memproduksi IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-13, dan GM-CSF. Limfosit Th1 yang baru diaktifkan alergen akan berfenotif Th2. Produksi sitokin yang

dihasilkan limfosit Th2 terutama IL-4 akan mensupresi perkembangan Th1 dan produksi sitokin Th1 terutama TNF $\alpha$  akan mensupresi perkembangan Th2. Probiotik mendapat peran pada Th1 dan Treg yang berfungsi untuk menjaga keseimbangan Th1 dan Th2. Bila sitokin yang dihasilkan limfosit Th2 berinteraksi dengan limfosit B, maka limfosit B akan berdiferensiasi menjadi sel plasma yang memproduksi Ig E. Sitokin yang dihasilkan Th2 menstimulasi produksi sel mast, basofil, dan eosinofil. Interaksi antara alergen, sel mast dan Ig E menghasilkan degranulasi sel mast.

Apabila proses alergi tetap terstimulasi maka akan terjadi degranulasi sel mast melepaskan mediator histamin. Histamin yang dilepaskan sel mast akan ditangkap reseptor histamin di target organ. Bila terjadi interaksi histamin dengan reseptornya pada target organ, maka reaksi alergi akan terjadi. Reseptor H1-histamin mempunyai peran lebih luas dalam proses radang daripada sekedar mediator yang menyebabkan alergi. Reseptor H2-histamin mempunyai peran dalam terjadinya mediator yang menyebabkan alergi. Reseptor H2-histamin mempunyai peran dalam terjadinya rasa gatal, nyeri pada kulit serta peningkatan permeabilitas dan vasodilatasi perifer, sedangkan reseptor H3-histamin meningkatkan pelepasan neurotransmitter seperti histamin, norepineprin, asetilkolin, peptide dan 5- hidrokstriptamin (Endaryanto, Harsono, 2005).



Gambar 2.1. Reaksi Alergi

(Dikutip dari Hawrylowicz CM dan O'Garra A, 2005. Potential role of interleukin-10-secreting regulatory T cells in allergy and asthma. Nature Reviews Immunology 5; 271-83)

### B.5. Diagnosis

Untuk menegakkan diagnosis alergi berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang. Pada anamnesis kita akan mendapatkan gejala dan riwayat penyakit alergi yang terfokus pada jenis alergi tertentu termasuk jarak antar waktu terjadinya paparan dan gejala. Termasuk frekwensi terjadinya alergi dan gejala yang tidak diperkirakan timbul akibat terjadinya alergi seperti penurunan fungsi dengar atau kemampuan menghirup. Anamnesis harus mencerminkan kondisi lingkungan sehingga dapat diketahui alergen yang menimbulkan alergi. Informasi tentang alergen yang paling sensitif akan menentukan tes alergi apa yang akan dilaksanakan.

Dari pemeriksaan fisik dapat ditemukan tanda khas alergi yaitu seperti *allergic shiners* yaitu tanda hitam dibawah mata, *allergic nasal crease* (garis transversal antara hidung atas dan hidung bawah), *dennies line* (keriput dibawah garis mata), pada hidung terdapat pembengkakan dan selalu basah.

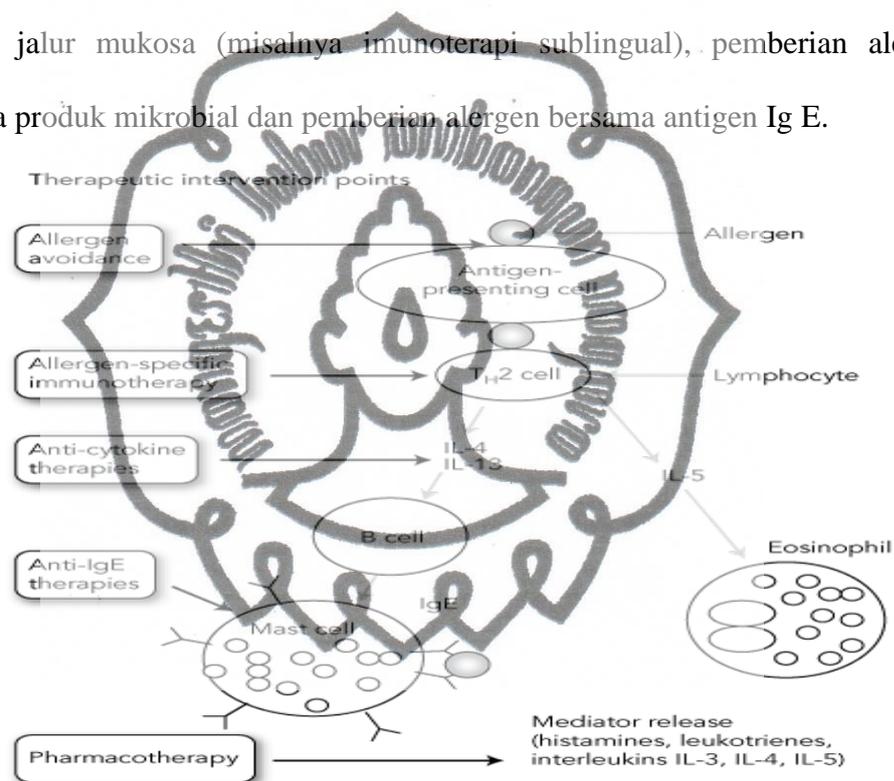
Tes kulit tusuk, intradermal, ataupun tes corek adalah metode yang digunakan untuk mendiagnosis alergi. Apabila cara tersebut tidak bisa dilakukan bisa dilakukan pemeriksaan kadar antigen antispesifik serum Ig E yaitu RAST (*Radio Allergo Sorbent* tes), dimana tes ini lebih mahal dan sensitif dibandingkan tes kulit. Selain itu dapat diperiksa kadar eosinofil, kadar Ig E, kadar triptase, tes fungsi paru dengan spirometri, tes leukositotoksik (*Bryan's test*), tes Ig G ELISA, tes kinesiologi (*muscle testin*), tes VEGA (*electrodermal testing*), tes analisa rambut, tes reflek aurikulo-kardia, tes provokasi-netralisasi, analisa feses dan mikroskopis untuk jamur dan parasit, dan sebagainya (Ron, Sigal, 1994).

## **B.6. Tatalaksana**

Tatalaksana pasien alergi meliputi tiga area yaitu meminimalkan terpapar alergen sehingga tidak menimbulkan gejala alergi, tatalaksana farmakologi, dan pada pasien tertentu menggunakan imunoterapi. Tatalaksana farmakologi untuk mengatasi alergi biasanya mencegah efek histamin yang ditimbulkan oleh adanya reaksi alergi, tersebut di antaranya: antihistamin, dekonjestan, kortikosteroid, stabilisator sel mast, imunoterapi, obat alergi lokal, terapi anafilaksis, pengaturan nutrisi (Greene, 2008; Morris, 2008).

Untuk menghadapi masalah pencegahan alergi, pengembangan terapi saat ini diarahkan pada perbaikan homeostasis sistem biologis penderita alergi yang

ditujukan kepada imunomodulasi respon imun dengan menyeimbangkan respon imun Th1 dan Th2 sehingga reaksi alergi dapat diperbaiki. Perkembangan teknologi sekarang ini mencapai induksi aktif toleransi imunologik. Beberapa pendekatan sebagai langkah pencegahan saat ini tengah dievaluasi adalah pemberian produk mikrobial melalui oral dan intranasal, pemberian alergen melalui jalur mukosa (misalnya imunoterapi sublingual), pemberian alergen bersama produk mikrobial dan pemberian alergen bersama antigen Ig E.



Gambar 2.2. Titik tangkap terapi alergi

## C. Immunoglobulin E

### C.1. Definisi

Imunoglobulin E diproduksi oleh limfosit B yang merupakan imunitas humoral dan bagian dari mekanisme pertahanan spesifik. Imunoglobulin E hanya ditemukan pada mamalia dan berperan penting dalam reaksi alergi, khususnya berhubungan dengan reaksi hipersensitifitas tipe I yaitu anafilaksis.

## C.2. Struktur Immunoglobulin E

Imunoglobulin adalah sekelompok glikoprotein yang terdapat dalam serum atau cairan tubuh pada hampir semua mamalia. Terdiri dari 82% sampai 96% polipeptida dan 4 % sampai 18% karbohidrat. Struktur dasar immunoglobulin terdiri dari 2 macam rantai polipeptida yang tersusun dari rangkaian asam amino yang dikenal sebagai rantai H (rantai berat) dengan berat molekul 55.000 dan rantai L (rantai ringan) dengan berat molekul 22.000. Tiap rantai dasar immunoglobulin terdiri dari 2 rantai H dan rantai L. Kedua rantai ini diikat oleh suatu ikatan disulfida sedemikian rupa sehingga membentuk struktur simetris. Terdapat daerah domain yaitu bagian dari rantai H atau rantai L, yang terdiri dari hampir 110 asam amino yang diapit oleh ikatan disulfida, sedangkan ikatan antara 2 rantai dihubungkan oleh ikatan disulfida. Pada immunoglobulin E rantai L terdiri dari 2 tipe yaitu kappa dan lamda, sedangkan rantai H terdiri rantai E yang memiliki 5 domain.

Enzim papain memecah immunoglobulin menjadi 3 bagian, yaitu 2 fragmen yang terdiri bagian H dan L. Frahmen ini mempunyai susunan asam amino sesuai dengan variabilitas antigen. Frahmen lain disebut Fc yang mengandung rantai H dan mempunyai susunan asam amino tetap. Frahmen Fc tidak mengikat antigen tetapi memiliki sifat antigenik yang menentukan aktivitas immunoglobulin.

Enzim pepsin memecah unit dasar immunoglobulin pada gugusan karboksil terminal sampai bagian sebelum ikatan disulfida yang mengakibatkan kehilangan sebagian besar susunan asam amino yang menentukan sifat antigenik

determinan, namun masih mempunyai sifat antigenik. Fragmen Fab yang tersisa menjadi satu rangkainan fragmen yang dikenal F (ab<sub>2</sub>) yang mempunyai 2 tempat ikatan antigen (Harsono, 2007).

### C.3. Fungsi Immunoglobulin E

Kepekaan terhadap benda asing akan menimbulkan reaksi tubuh yang dikenal dengan respon imun. Respon imun ini akan memberikan dampak positif yaitu dengan timbulnya proses imunisasi kekebalan tubuh terhadap antigen tersebut, dampak negatif berupa reaksi hipersensitifitas. Hipersensitifitas merupakan reaksi yang berlebihan dari tubuh terhadap antigen dimana akan mengganggu fungsi sistem imun yang menimbulkan efek protektif yaitu merusak jaringan.

Proses kerusakan yang paling cepat terjadi berupa kerusakan sel antara lain sel basofil, sel mast, dan sel plasma yang akan melepaskan mediator *histamine, serotonin, bradikinin, SRS-A, lekotrin eosinofil chemotactic factor* (ECF) dan sebagainya. Reaksi ini bisa menyebabkan penyakit berupa asma bronkiale, rhinitis alergi, dermatitis atopik dan bisa menyebabkan syok. Secara lambat akan menyebabkan kerusakan jaringan berupa sitolisis dari sel darah merah sitotokis terhadap organ tubuh seperti ginjal (glomerulonefritis), reaksi tuberkulin dan lain-lain.

Ig E berperan pada reaksi tipe I yaitu anafilaktik yaitu terjadi antigen bergabung dengan Ig E yang berikatan dengan sel mast, basofil dan sel plasma. Reaksi ini dapat terjadi dalam beberapa menit. Jadi fungsi utama dari Ig E adalah melindungi tubuh terhadap masuknya antigen melalui mukosa. Antigen yang tidak tertahan oleh Ig A, dapat diikat oleh Ig E yang melekat pada sel mast.

#### **C.4. Faktor yang mempengaruhi Imunoglobulin E**

Ig E meningkat pada reaksi alergi terutama respon atopik dan infeksi parasit khususnya infeksi cacing. Infeksi cacing ini meningkatkan Ig E poliklonal (Baratawidjaja, 2006).

#### **C.5. Immunopatologi**

Pada immunopatologi dijelaskan bahwa reaksi alergi diawali dengan tahap sensitasi kemudian diikuti alergi yang melepaskan sel mast dan sel basofil yang berkontak ulang dengan alergen spesifik (Ishizaka, Tomiko Ishizaka 1971).

Reaksi alergi meliputi 2 tahap yaitu:

##### **C.5.1 Tahap Sensitisasi**

Diawali dengan respon pengenalan awal oleh sel darah putih yang meliputi makrofag, monosit (Brown dkk,1991) dan dendritik (Mc William,1996). Sel tersebut berperan sebagai APC kemudian terbentuk fragmen pendek peptida imunogenik, fragmen ini bergabung dengan molekul HLA kelas II  $\alpha$  B heterodimer dalam endoplasmik retikulum sel APC. Penggabungan yang terjadi akan membentuk kompleks peptida (MHC-Class II) yang kemudian dipresentasikan dipermukaan sel APC, kepada salah satu limfosit T yaitu Helper T-cell (klon-CD4+,  $\text{th}_0$ ), jika selanjutnya  $\text{th}_0$  ini memiliki molekul reseptor spesifik terhadap molekul kompleks peptide-MHC-II maka akan terjadi penggabungan kedua molekul tersebut.

Antigen Presenting cell akan melepaskan sitokin, salah satunya interleukin I (IL I), sitokin akan mempengaruhi limfosit jenis CD4 +  $\text{th}_0$  yang jika sinyal kostimulator (pro-inflamotori second signal). Bila induksi memadai maka akan

terjadi aktivasi dan proliferasi sel th0 menjadi Th2 dan Th1, sel ini kan memproduksi sitokin yang mempunyai spektrum luas sebagai molekul imunoregulator, antara lain IL3,IL4, IL5 dan IL13. Sitokin IL4 dan IL3 akan ditangkap reseptor pada permukaan limfosit B resting, sehingga terjadi aktivasi limfosit B. Limfosit B memproduksi imunoglobulin E, sedangkan IL 13 dapat berperan sendiri dalam keadaan IL4 rendah (Geha, 1988; Naclerio dkk,1985) sehingga IgE melimpah dan berada di mukosa atau peredaran darah.

### C.5.2. Reaksi Alergi

Molekul IgE yang beredar dalam sirkulasi darah akan memasuki jaringan dan akan ditangkap oleh reseptor Ig E yang berada pada permukaan sel metakromatik (mastosit atau basofil), sel ini menjadi aktif. Apabila dua *light chain* Ig E berkontak dengan alergen spesifik maka akan terjadi lepasnya mediator alergi. Reaksi alergi yang terjadi akibat keluarnya histamin dinamakan reaksi alergi fase cepat (RAFC) yang mencapai puncak pada 15 sampai 20 menit pada paparan alergen dan berakhir sekitar 60 menit kemudian.

Sepanjang RAFC mastosit juga melepas molekul kemotaktik. RAFC akan berlanjut menjadi RAFL sampai 24 - 48 kemudian. Tanda khas dari RAFL yaitu bertambahnya jenis dan jumlah sel inflamasi yang berkumpul pada jaringan sasaran.

Tabel 2.2. Nilai normal IgE metode *Enzim Imuno Assay*

No	Umur	Nilai normal Ig E
1	< 1th	0 – 66 IU/ml

2	> 1 - 2 th	0 – 20 IU/ml
3	> 3 – 4 th	0.1 – 15.8 IU/ml
4	> 4 – 5 th	0.3 – 25.0 IU/ml
5	> 6 -7 th	0.2 – 13.1 IU/ml
6	>7 – 8 th	0.3 – 46.1 IU/ml
7	> 8 – 9 th	1.8 – 60.1 IU/ml
9	> 9 – 10 th	3.6 – 81.1 IU/ml
10	> 10 – 11 th	8.0 – 95.0 IU/ml
11	> 11 – 12 th	1.5 – 99.7 IU/ml
12	> 13 – 16 th	3.3 -188.0 IU/ml
13	Dewasa	< 120 IU/ml

#### D. Risiko Tinggi Alergi

Tingkat risiko alergi dalam Kartu Deteksi Dini Risiko Alergi yang diterbitkan oleh UKK Alergi – Imunologi Ikatan Dokter Anak Indonesia dan Perkumpulan Obstetri dan Ginekologi Indonesia ditunjukkan dengan jumlah nilai kondisi keluarga yang terpapar alergi. Nilai 2 diberikan bila terdapat kondisi alergi pada ayah, ibu, dan atau saudara kandung yang dinyatakan oleh dokter atau secara medis terkena alergi, nilai 1 diberikan bila diduga terkena alergi pada ayah, ibu, dan atau saudara kandung, dan nilai 0 diberikan bila tidak didapatkan riwayat alergi pada ayah, ibu, dan atau saudara kandung (Yadav, 2005).

Prosentase risiko alergi dapat diprediksi dari jumlah nilai kondisi keluarga yang diperoleh. Nilai kondisi keluarga 0 dikelompokkan sebagai risiko kecil dan diprediksi memiliki menderita alergi sebesar 5% – 15%, nilai kondisi keluarga 1 – 3 dikelompokkan sebagai risiko sedang dan diprediksi memiliki menderita alergi sebesar 20% – 40%, nilai kondisi keluarga 4 – 6 dikelompokkan sebagai risiko tinggi dan diprediksi memiliki menderita alergi sebesar 40% – 60% (Yadav, 2005).

#### E. Hubungan Probiotik dengan Alergi

Pemberian probiotik dalam pencegahan dan penatalaksanaan alergi merupakan upaya perbaikan homeostasis sistem biologis penderita alergi yang ditujukan pada imunomodulasi respon imun dengan menyeimbangkan Th1 dan Th2. Alergi merupakan penyakit yang disebabkan oleh Th2, dan untuk memperbaikinya diperlukan untuk menyeimbangkan Th1 dan Th2. Pemakaian probiotik untuk salah satu terapi alergi disebabkan karena probiotik mampu mengontrol flora normal pada saluran cerna dan menimbulkan efek fisiologis yang menguntungkan kesehatan host. Probiotik juga mampu menjadi aktivator yang kuat untuk sistem *imun innate* karena mempunyai molekul yang spesifik pada dinding selnya. Dalam mikrobiologi molekul yang spesifik disebut *pathogen associated molecular pattern* (PAMPs). Molekul spesifik dikenal oleh reseptor spesifik (*specific pattern recognition receptors*, PPRs). Salah satu PAMPs yang ada pada probiotik adalah *Lipoteichoic acid* (LTA). merupakan molekul biologis aktif yang merupakan karakteristik bakteri gram positif yang memiliki dampak biologis (misalnya induksi sitokin) yang sama dengan LPS. Toll Like Receptor

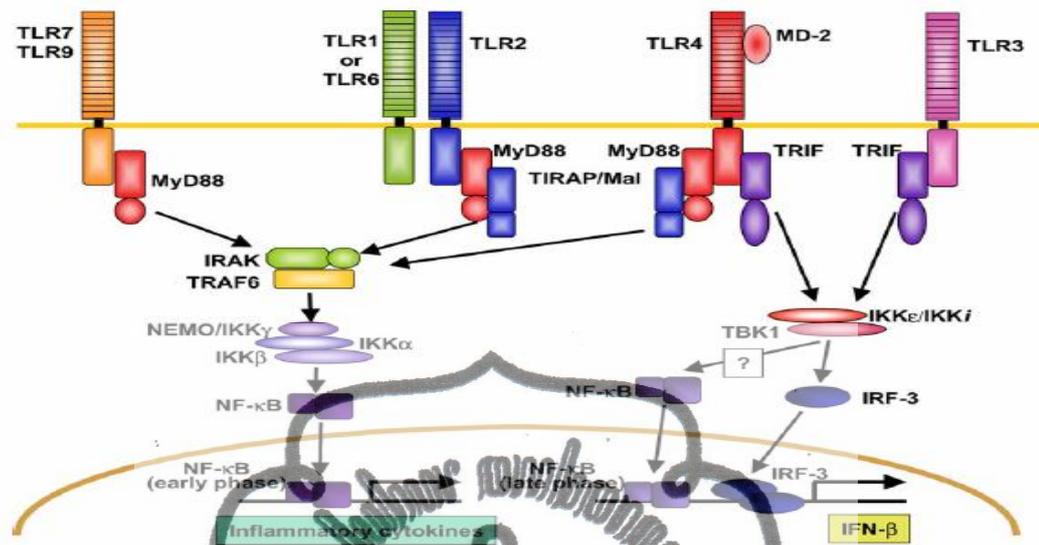
adalah PRRs mamalia yang berfungsi sebagai sinyal transduser yang berhubungan dengan CD-14 untuk membantu sel host mengenali patogen serta melakukan inisiasi kaskade sinyal. Toll Like Reseptor juga membantu menjembatani sistem imunitas innate ke sistem adaptif dengan menginduksi berbagai efektor dan kostimulator. Semua TLRs struktur dan karakter yang sama yang berfungsi menyalurkan sinyal melalui NF- $\kappa$ B, AP-1, dan MAP kinase. Efektor hilir dari beberapa TLR, misalnya TLR2 dan TLR4, adalah adapter protein MyD88 yang berinteraksi dengan reseptor transmembrans melalui domain C-terminal TIR. MyD88 Ser/Thr kinase merekrut IRAK (IL-1R associated kinase) untuk membentuk kompleks reseptor. IRAK berhubungan dengan molekul adapter TNF reseptor associated factor (TRAF 6). TRAF 6 selanjutnya mengaktivasi MAP3K merupakan anggota NIK (NF- $\kappa$ B-inducing kinase) yang akan mengaktivasi NF- $\kappa$ B yang segera translokasi ke nukleus untuk menginduksi ekspresi gen yang sesuai.

Pada tingkat molekuler, sistem *imun innate* dipusatkan pada aktivasi dari NF- $\kappa$ B, yang mempunyai kemampuan menginduksi transkripsi dari beberapa sitokin proinflamatori dalam merespon stimulasi oleh mikroba. Dalam perannya membantu menjembatani sistem *imun innate* ke sistem adaptif TLR, mampu menginduksi respon imun baik Th1 maupun Treg. Toll like reseptor-2 dan TLR4 diketahui mempunyai peranan penting dalam polarisasi respon imun oleh paparan mikroba. Jadi konsep probiotik pada pencegahan alergi didasari dengan induksi aktif dari respon imunologik yang dimulai dari sistem innate dan mengarah pada

pengembalian host pada konsisi Th1 dan Th2 seimbang (Endaryanto, Harsono, 2005).

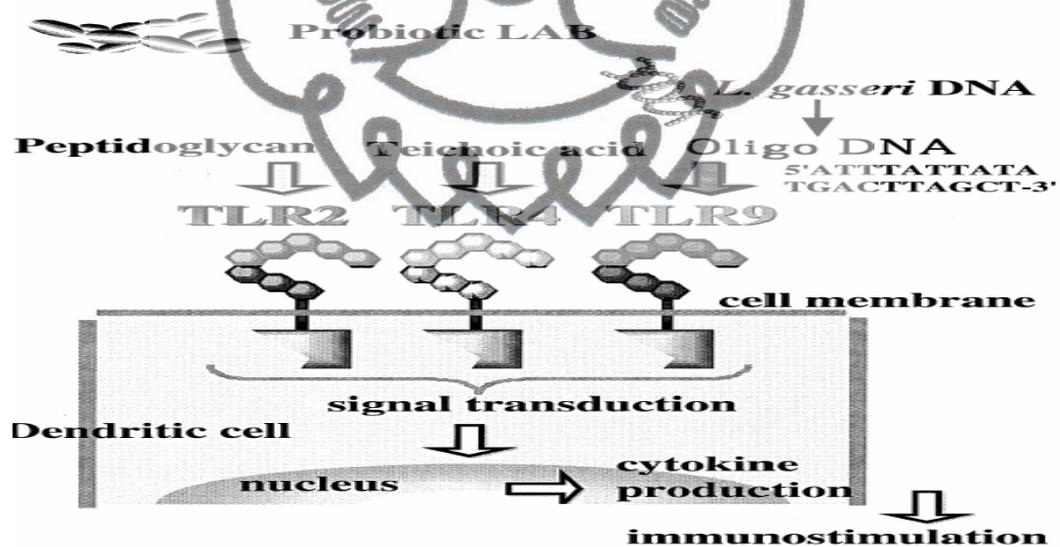
Berdasarkan beberapa penelitian telah terbukti bermakna bahwa pemberian probiotik dapat sebagai terapi penderita alergi. Pada penelitian Prioult et al pada tahun 2003 tentang stimulasi IL 10 yang diproduksi oleh acidic B lactoglobulin yang merupakan derivat peptid hidolisa dengan *lactobacillus paracasei* dapat menurunkan kadar Ig E, Ig G1 dan IgG2a. Pada penelitian Bashir 2004 menunjukkan bahwa defisiensi TLR4 pada mencit menyebabkan meningkatnya Ig E. Disamping itu ada beberapa penelitian yang menyebutkan bahwa probiotik dapat menurunkan reaksi alergi antara lain pemberian probiotik LGG pada bayi penderita dermatitis atopik atau ekzema dapat menurunkan gejala klinis (Viljanen dkk, Rosenveldt dkk, 2004). Pemberian probiotik pada penderita rinitis alergi dapat menurunkan gejala klinis (Wang dkk, 2004). Pemberian probiotik pada bayi dengan alergi susu sapi dapat meningkatkan IFN- $\gamma$  dan Ig A fecal (Pohjavouri dkk, 2004; Hart dkk, 2004). Pemberian probiotik Lactobacillus dapat meningkatkan kadar IL-12, IL-10, IFN- $\gamma$  (Mohamadz adeh M, 2005).

Berdasarkan uji klinik tersebut bahwa probiotik dapat menurunkan IgE dan gejala alergi yang berhubungan dengan dermatitis atopik, alergi susu sapi, dan rinitis alergi.



Gambar 2.3. Sinyal TLR 2 dan TLR 4

(Dikutip dari : Takeda dan Akira, 2004. Seminars in Immunology 16 : 3–9)

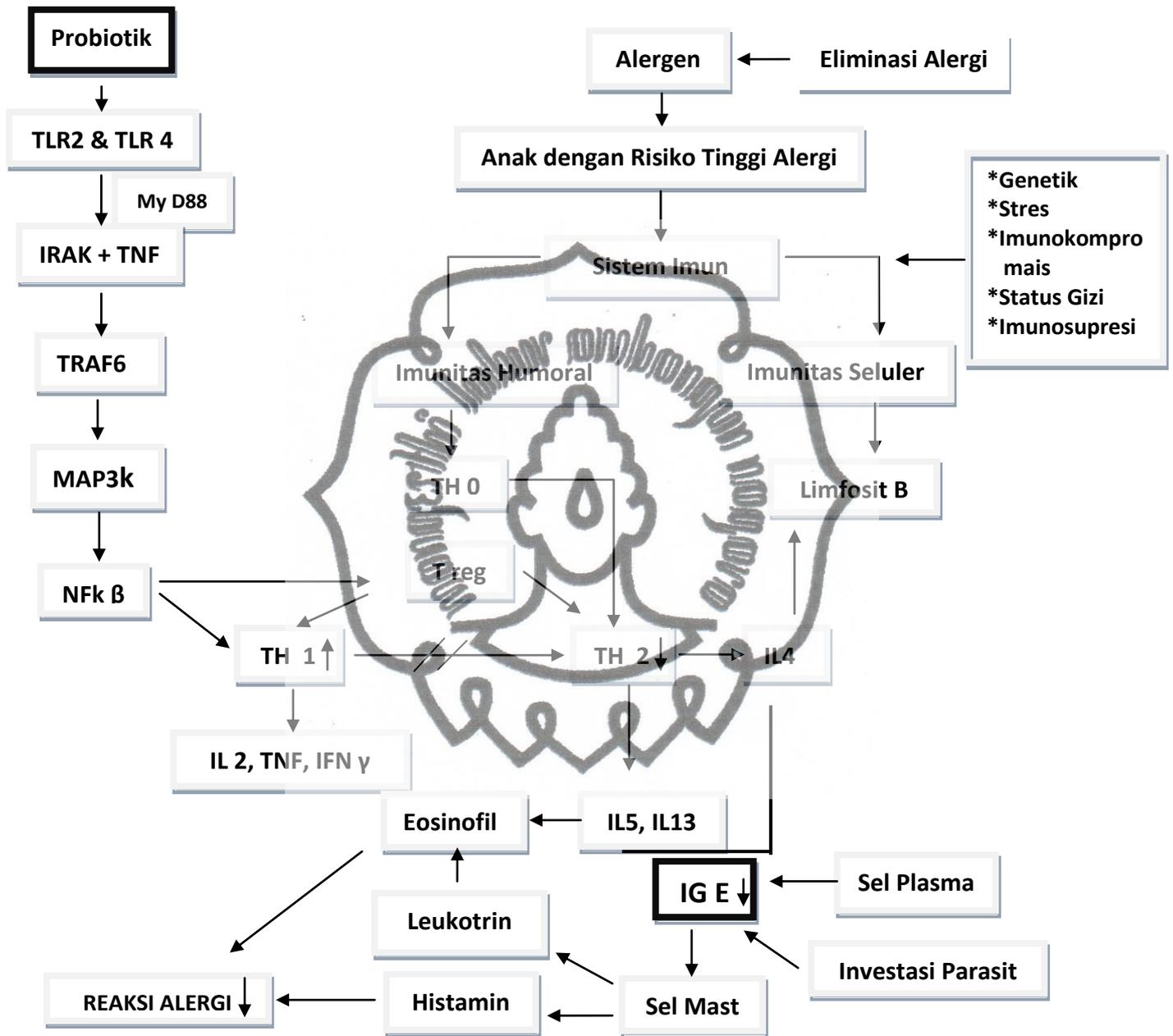


Gambar 2.4. Hubungan antara probiotik dengan TLR dan stimulasi respons imun.

(Dikutip dari : Saito T, 2004 Selection of useful probiotic lactic acid bacteria from the Lactobacillus acidophilus group and their applications to functional foods

Animal Sci J; 75: 1–13

### F. Kerangka Berpikir



Gambar 2.5. Kerangka Berpikir

————— : lingkup penelitian

Keterangan :

Bayi dan anak-anak dengan risiko tinggi alergi yang dirawat di bangsal rawat inap maupun yang berobat jalan di Poliklinik Ilmu Kesehatan Anak RS dr. Moewardi terpapar oleh alergen sehingga mempengaruhi sistem imun dan menyebabkan terjadinya reaksi alergi yang mempengaruhi Th 2. Th 2 mengakibatkan terjadinya peningkatan kadar Ig E. Sistem imun juga dipengaruhi oleh genetik, stres, imunokompromais, immunosupresi, dan status gizi. Sedangkan kadar Ig E sendiri dipengaruhi investasi parasit.

Probiotik berperan dalam menjaga keseimbangan antara Th 2 dan Th1 dengan mempengaruhi T reg jalur sistem imun innate ke sistem imun adaptif melalui TLR2 dan TLR4. Sehingga diharapkan dapat menurunkan pengaruh Th 2 yang diharapkan dapat menurunkan kadar Ig E.

#### G. Hipotesis

Pemberian probiotik pada anak dengan risiko tinggi alergi dapat menurunkan kadar Ig E.

## BAB III

### METODE PENELITIAN

#### A. Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental randomisasi (*randomized controlled trial*) untuk mengetahui pengaruh probiotik terhadap penurunan Ig E pada anak dengan risiko tinggi alergi.

#### B. Tempat dan Waktu

Penelitian dilakukan di bangsal rawat inap dan poliklinik Bagian/ SMF Ilmu Kesehatan Anak UNS – RSUD dr. Moewardi antara bulan Agustus 2010 – Januari 2012.

#### C. Populasi

Populasi target pada penelitian ini adalah anak dengan risiko tinggi alergi yang berusia 1 tahun sampai 10 tahun yang dirawat di bangsal rawat inap atau berobat jalan di poliklinik. Populasi terjangkau pada penelitian ini adalah anak dengan risiko tinggi alergi yang berusia 1 tahun sampai 10 tahun yang dirawat di bangsal rawat inap atau berobat jalan di poliklinik anak RSUD dr. Moewardi Surakarta antara Agustus 2010 – Januari 2012.

#### D. Sampel dan Cara Pemilihan Sampel

Pengambilan sampel dilakukan secara konsekutif yaitu pasien dengan antara umur 1 sampai 10 tahun dengan risiko tinggi alergi. Adapun untuk kriteria inklusi dan eksklusi adalah:

### D.1. Kriteria Inklusi

- a. Semua anak dengan nilai risiko alergi lebih dari tiga pada pemeriksaan penapisan dengan kartu deteksi dini risiko alergi yang berusia 1 tahun sampai 10 tahun yang dirawat di bangsal rawat inap atau berobat jalan di poliklinik anak RSUD dr Moewardi Surakarta
- b. Tidak sedang dalam pengobatan kortikosteroid dalam jangka waktu minimal seminggu saat penelitian dilaksanakan
- c. Pemeriksaan nilai titer Ig E dengan metode *Enzim Imuno Assay*
- d. Orang tua/ wali menandatangani *informed consent* penelitian

### D.2. Kriteria eksklusi

- a. Penderita mengalami infeksi parasit
- b. Penderita mengalami penyakit kronis
- c. Status gizi buruk

### E. Besar Sampel

Besar sampel pada penelitian ini berdasarkan analisis regresi logistik dimana nilai kovariat ada 2 yaitu status perlakuan dan paparan alergi sehingga jumlah sampel 15 sampai 20 sampel setiap kovariat, yaitu 30 sampai 40 sampel. Pada penelitian ini menggunakan 30 sampel (Murti, 2006).

### F. Identifikasi Variabel Penelitian

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah probiotik. Variabel tergantung dalam penelitian ini adalah nilai Ig E (skala kontinu). Variabel perancu pada penelitian ini adalah adanya paparan alergen (skala nominal).

## G. Definisi Operasional

### 1. Paparan Alergen

Paparan alergen seperti bisa yang menimbulkan reaksi anafilaksis yaitu bisa semut, bisa ular, lebah, kemudian produk darah seperti tranfusi darah merah, tranfusi trombosit, serta produk makanan misalnya susu, udang, telur, kerang dan kacang-kacangan. Setelah teridentifikasi macam alergen kemudian ditentukan terpapar atau tidak terpapar oleh alergen.

### 2. Kortikosteroid

Obat golongan steroid yaitu prednison, prednisolon, metil prednison, deksametason. Dikatakan tidak menggunakan steroid bila dalam waktu 1 minggu saat penelitian dilaksanakan tidak mengonsumsi steroid.

### 3. Pemeriksaan feses

Pemeriksaan feses dilakukan selama 3 hari berturut-turut, dalam pengambilan spesimen gunakan sarung tangan bersih, jumlah feses 2,5 cm untuk feses padat atau 15 cc untuk feses cair. Letakkan feses di bedpad bersih kemudian dikirim ke laboratorium (Pambudi M, 2008).

### 4. Status Gizi

Status gizi diukur secara antropometri dengan cara menimbang berat badan dengan timbangan digital merk *Secca*, penimbangan dilakukan tiga kali kemudian diambil rata-rata, sedangkan tinggi badan diukur dengan *microtoire*, diukur tiga kali kemudian diambil rata-ratanya. Lingkar lengan atas diukur dengan menggunakan *stretchsble plastic tape*, diukur tiga kali kemudian diambil rata-ratanya. Dikatakan gizi baik bila  $BB/TB -2SD -$

+2SD (WHO 2005), gizi kurang bila BB/TB -3SD - <2SD, dan dikatakan gizi buruk bila < -3SD. Pengukuran dilakukan oleh dokter muda yang telah diberikan pelatihan sebelumnya. (Depkes RI, 2005).

#### 5. Penyakit kronis

Pada wawancara akan ditanyakan apakah anak menderita penyakit yang timbul dan berkembang dalam jangka waktu lama (lebih dari 2 minggu).

#### 6. Probiotik

Pada penelitian ini probiotik yang digunakan adalah L-bio<sup>®</sup> berisi >10<sup>8</sup> cfu/gr yang berisi *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus salivarius*, *Lactobacillus lactis*, *bifidobacterium longum*, *bifidobacterium lactis*, *bifidobacterium infantis*, Maltodreksin, dan rice starch, diberikan dua kali sehari selama 4 minggu. Pada penelitian-penelitian sebelumnya mengenai efek pemberian probiotik terhadap alergi, probiotik yang digunakan pada umumnya adalah *Lactobacillus acidophilus* dan *bifidobacterium longum*.

#### 7. Plasebo

Placebo yang digunakan adalah sukrosa yang dimasukkan kedalam sachet.

#### 8. Kadar Ig E

Nilai kadar Ig E adalah kadar Ig E didalam darah yang diambil dari sampel. Pengambilan dari darah vena sebanyak 5 ml kemudian dilakukan sentrifuse 3000 rpm selama 10 menit. Setelah terpisah antara serum dan bekuan, serum diambil untuk diperiksa berdasarkan metode ELFA (*Enzym Link Fluoresence Assay*) dan alat yang dipakai Vidas Biomeriaux.

Kemudian dibandingkan antara kadar Ig E awal dan akhir apakah terjadi penurunan nilai atau tidak.

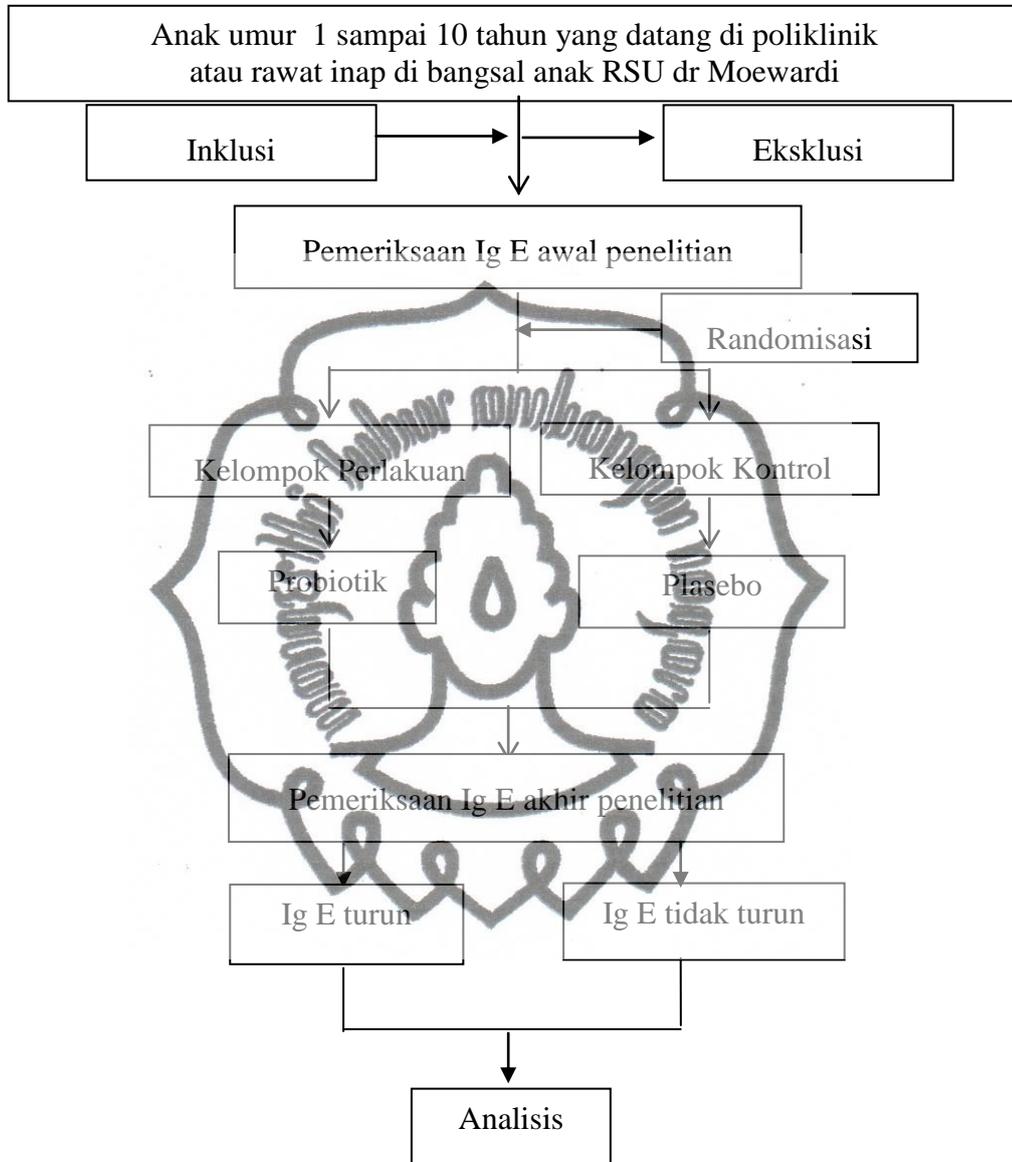
### H. Cara Kerja

Semua anak yang memenuhi kriteria inklusi dan kriteria eksklusi dilakukan pemeriksaan penapisan. Untuk menilai risiko tinggi alergi dilakukan anamnesis adanya riwayat alergi dalam keluarga dan anamnesis paparan alergen. Bila didapatkan nilai risiko alergi lebih dari tiga pada pemeriksaan penapisan dengan kartu deteksi dini risiko alergi maka selanjutnya dilakukan penandatanganan persetujuan mengikuti penelitian, dilanjutkan dengan pemeriksaan laboratorium kadar Ig E sebelum diberikan perlakuan. Kemudian anak dengan risiko tinggi alergi dibagi menjadi dua kelompok secara randomisasi dengan diberikan probiotik dan placebo selama empat minggu dengan dosis dua kali sehari, dan diperiksa kadar Ig E untuk mengetahui ada tidaknya penurunan kadar Ig E setelah diberi perlakuan.

### I. Izin Subjek Penelitian

Penelitian ini akan dilakukan atas persetujuan dari Komite Etik yang ada di RSUD dr. Moewardi Surakarta dan persetujuan orang tua atau wali dengan cara menandatangani *informed consent* yang diajukan oleh peneliti, setelah sebelumnya mendapat penjelasan mengenai tujuan dan manfaat dari penelitian ini.

**J. Alur Penelitian**



Gambar 3.6. Alur Penelitian

### K. Pengolahan Data

Data yang didapat akan diolah dengan menggunakan SPSS 17.0. Variabel usia akan dicari nilai rata-ratanya, dan perbandingan kedua variabel tersebut pada masing-masing kelompok akan menggunakan *independent sample T test* untuk data kontinu, sedangkan jenis kelamin, status gizi merupakan data kategorikal akan menggunakan uji Chi kuadrat. Pada masing-masing kelompok, hasil pengukuran kadar Ig E sebelum dan sesudah akan dicari nilai rata-ratanya. Setelah itu akan dilihat seberapa besar penurunan rata-rata kadar Ig E setelah dilakukan pemberian probiotik. Perbedaan rata-rata sebelum dan sesudah suplementasi antara dua kelompok perlakuan (*difference mean before and after*) akan lakukan uji *independent sample T test*. Hasil dikatakan bermakna bila  $p < 0,05$  cukup signifikan bila  $0,1 < p \leq 0,05$  dan tidak bermakna bila  $p \geq 0,1$ .

### L. Jadwal kegiatan

Bulan Agustus 2010 – Januari 2012

KEGIATAN	WAKTU													
	Agustus 2010 – Januari 2012													
Pelaksanaan penelitian	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■		
Pengolahan data													■	
Penyusunan laporan penelitia														■

## BAB IV

### HASIL DAN PEMBAHASAN

#### A. Hasil Penelitian

Penelitian uji klinis acak terkontrol dilaksanakan periode Agustus 2010 sampai Januari 2012. Didapatkan 30 anak antara usia 1 – 10 tahun yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi penelitian. Orang tua dari setiap anak telah menyetujui untuk mengikuti penelitian ini. Karakteristik dasar dari subyek penelitian dapat dilihat pada tabel berikut:

Tabel 4.3. Karakteristik dasar subyek penelitian.

Karakteristik dasar subyek	Probiotik	Persentase	Kontrol	Persentase	P
<b>Usia (rata± SD)</b>	4,83±3,89		4,40±3,74		0,55 <sup>a</sup>
<b>Jenis Kelamin</b>					
<b>Laki-laki</b>	7	46,7%	5	33,3%	0,56 <sup>b</sup>
<b>Perempuan</b>	8	53,3%	10	66,7%	
<b>Cara lahir</b>					
<b>Spontan</b>	13	86,7%	14	93,3%	0,37 <sup>b</sup>
<b>SC</b>	2	13,3%	1	6,7%	
<b>Jenis Susu</b>					
<b>ASI</b>	14	93,3%	15	100%	1,03 <sup>b</sup>
<b>Formula</b>	1	6,7%	0	0%	

<b>Status Gizi</b>					
<b>Gizi Baik</b>	13	86.7%	12	80%	0.24 <sup>b</sup>
<b>Gizi Kurang</b>	2	13.3%	3	20%	

<sup>a</sup>Independent T test

<sup>b</sup>Chi Square

Tabel 4.3 diatas menunjukkan karakteristik dasar subyek penelitian. Total anak pada kelompok probiotik adalah 15 dan pada kelompok kontrol 15. Rata rata usia anak pada kelompok probiotik adalah 4,83 tahun, dan rata-rata usia pada kelompok kontrol 4,40 tahun ( $p=0,55$ ). Pada kelompok probiotik terdapat 7 anak laki-laki dan 8 anak perempuan, sedangkan pada kelompok kontrol 5 anak laki-laki dan 10 anak perempuan ( $p=0,37$ ). Cara melahirkan pada kelompok probiotik dengan spontan 13 anak dan SC 2 anak, sedangkan untuk kelompok kontrol dengan spontan 14 anak dan SC 1 anak ( $p=0,37$ ). Jenis susu yang dikonsumsi pada kelompok probiotik dengan ASI 14 anak sedangkan formula 1 anak, pada kelompok kontrol dengan ASI 15 anak, sedangkan tidak ada anak yang mengkonsumsi susus formula ( $p=1,03$ ). Status gizi pada kelompok probiotik terdapat 13 anak dengan gizi baik dan 2 anak dengan gizi kurang sedangkan pada kelompok kontrol terdapat 12 anak dengan gizi baik dan 3 anak dengan gizi kurang ( $p= 0,24$ ).

Tabel 4.4 menunjukkan hasil *Independent Samples Tes* untuk tes imunoglobulin E pada awal penelitian antara kelompok probiotik dan kelompok kontrol dan akhir penelitian antara kelompok probiotik dan kelompok kontrol.

Tabel 4.4 Karakteristik Data IgE Awal dan IgE Akhir

	<b>Probiotik</b>	<b>Kontrol</b>	<b>P</b>	<b>CI 95%</b>
<b>IgE Awal</b> (± SD) IU/ml	210,97 ±59,62	212,12±52,28	0,58	-43,1 – 40,8
<b>IgE Akhir</b> (± SD) IU/ml	235,51±86,06	219,59±49,16	0,061	-36,49 – 68,34

Pada awal penelitian didapatkan hasil imunoglobulin awal pada kelompok probiotik adalah 210,97 IU/ml (SD±59,62) dibandingkan kelompok kontrol 212,12 IU/ml (SD±52,28), didapatkan hasil tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara kedua kelompok  $p=0,58$  { CI 95%, -43,1 – 40,8}. Pada akhir penelitian didapatkan hasil imunoglobulin akhir pada kelompok probiotik adalah 235,51 IU/ml (SD±86,06) dibandingkan kelompok kontrol 219,59 IU/ml (SD±49,16), hasil tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara kedua kelompok  $p=0,061$  {CI 95%, -36,49 – 68,34}.

Tabel 4.5. Karakteristik Delta Ig E antara Probiotik dan Kontrol

	<b>Delta Ig E IU/ml</b>	<b>P</b>	<b>CI 95%</b>
<b>Probiotik</b>	24,54 (SD±83,86)	0,28	-21,89 – 70,99
<b>Kontrol</b>	7,48 (SD±67,91)	0,68	-30,13 – 45,09

Pada kelompok probiotik didapatkan hasil tidak ada penurunan delta Ig E dengan rata-rata sebesar 24,54 IU/ml(SD±83,86) tetapi tidak bermakna ( $p=0,28$ ; CI 95% {-21,89 – 70,99} sedangkan pada kelompok kontrol didapatkan hasil

tidak ada penurunan dan rata-rata imunoglobulin E sebesar 7,48 IU/ml (SD±67,91) tetapi tidak bermakna ( $p=0,68$ ; CI 95% { -3,13 – 45,09}).

Tabel 4.6. Perbandingan Delta Ig E antara Kelompok Probiotik dan Kontrol

	<b>Probiotik</b>	<b>Kontrol</b>	<b>P</b>	<b>CI 95%</b>
<b>Delta Ig E</b>	24,54 (SD±83,86)	7,48 (SD±67,91)	0,42	- 40,0 – 74,14
IU/ml				

Perbandingan delta Ig E antara kelompok probiotik dan kontrol didapatkan hasil tidak ada perbedaan yang bermakna dengan  $p=0,42$ ; CI 95% { - 40,0 – 74,14}.

### B. Pembahasan

Penelitian dilakukan pada bulan Agustus 2010 sampai Januari 2012 di rawat jalan dan rawat inap SMF Ilmu Kesehatan Anak UNS – RSUD dr Moewardi. Sampel dipilih antara umur 1 sampai 10 tahun karena prevalensi anak umur tersebut respon imun sudah terbentuk, dan prevalensi terbanyak kejadian alergi antara umur tersebut. Sampel diambil secara konsekutif, setelah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dilakukan uji tapis dengan kartu deteksi risiko alergi. Bila hasil deteksi dengan kartu risiko alergi lebih dari 3 dilakukan persetujuan untuk ikut serta dalam penelitian. Kemudian sampel dibagi menjadi 2 kelompok secara randomisasi yaitu kelompok probiotik dan kelompok kontrol. Kemudian sampel dilakukan pemeriksaan Ig E awal kemudian diberi perlakuan selama 4 minggu dengan menggunakan probiotik dengan dosis 2 x 1 sachet dan placebo. Pada akhir perlakuan diperiksa Ig E akhir untuk diperbandingkan. Selama pengamatan 4 minggu dilakukan kontrol pada waktu minggu kedua untuk

mengetahui apakah pasien teratur diberi perlakuan dan apakah pasien dalam kondisi sehat.

Terdapat 30 anak yang masuk dalam penelitian dengan karakteristik data usia rata-rata 4.83 tahun, laki-laki 13 anak dan perempuan 18 anak, berdasarkan cara lahir yaitu 27 anak secara spontan dan 3 anak dengan cara operasi caesar, susu yang diberikan berupa ASI pada 29 anak dan susu formula pada 1 anak, berdasarkan status gizi yaitu gizi baik 25 anak dan status gizi kurang 5 anak. Dilakukan uji chi kuadrat untuk data kategorikal (jenis kelamin, status gizi, cara melahirkan, dan susu) dan di uji independent T test untuk data kontinu (umur). Dari hasil analisis diperoleh data yang homogen karena tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara variabel yang diperbandingkan ( $p > 0,05$ ).

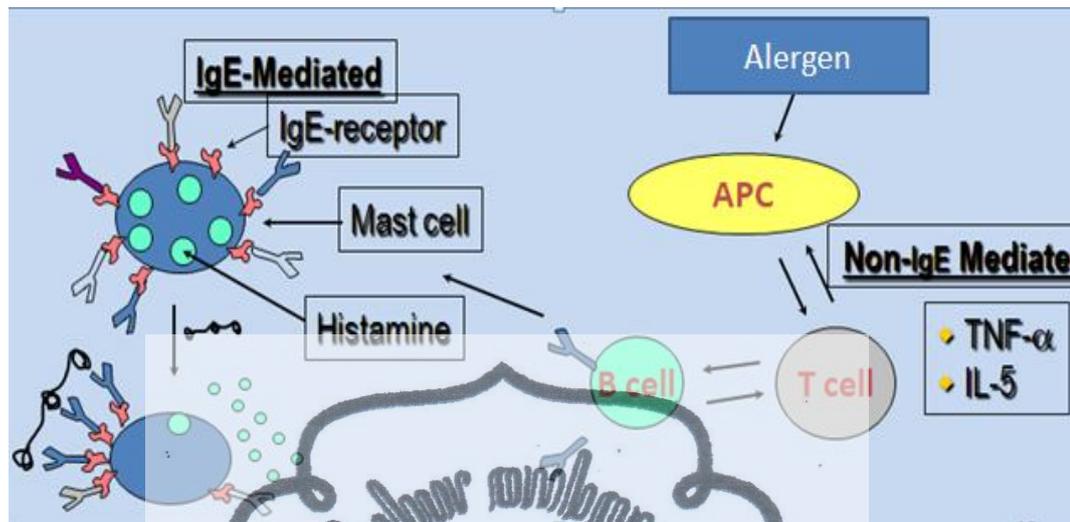
Pemberian probiotik diharapkan dapat sebagai salah satu pencegahan dan penatalaksanaan alergi, dengan upaya memperbaiki homeostasis sistem biologis penderita alergi yang bertujuan untuk imunomodulasi respon imun dengan menyeimbangkan Th1 dan Th2 sehingga diharapkan salah satu mediator timbulnya alergi yaitu Ig E dapat menurun. Alergi merupakan penyakit yang disebabkan Th2 (*Th2 disease*) dan untuk memperbaikinya diperlukan upaya menyeimbangkan Th1 dan Th2 dengan cara induksi aktif respon imunologi yang dimulai dari sistem *imun innate* dan mengarah pada pengembalian Th1 dan Th2 yang seimbang. Pada penelitian Prioult dkk pada tahun 2003 tentang stimulasi IL 10 yang diproduksi oleh acidic B lactoglobulin yang merupakan derivat peptid hidolisa dengan *lactobacillus paracasei* dapat menurunkan kadar Ig E, Ig G1 dan IgG2a. Pada penelitian Bashir dkk 2004 menunjukkan bahwa defisiensi TLR4

pada mencit menyebabkan meningkatnya Ig E. Selain itu ada beberapa penelitian yang menyebutkan bahwa probiotik dapat menurunkan gejala klinis reaksi alergi antara lain pemberian probiotik LGG pada bayi penderita dermatitis atopik atau ekzema dapat menurunkan gejala klinis (Viljanen dkk, Rosenveldt dkk, 2004). Pemberian probiotik pada penderita rinitis alergi dapat menurunkan gejala klinis (Wang dkk, 2004).

Pada penelitian ini dilakukan pemberian probiotik yang berisi 7 strain yaitu *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus salivarius*, *Lactobacillus lactis*, *bifidobacterium longum*, *bifidobacterium lactis*, *bifidobacterium infantis*, *Maltodreksin*, dan *rice starch*, pemberian dilakukan selama 4 minggu pada pasien anak dengan risiko tinggi alergi dengan harapan dapat menimbulkan respon imun seluler dengan menurunkan TH 2 sehingga menurunkan stimulasi ke limfosit B yang diharapkan menurunnya Ig E. Pada penelitian ini didapatkan hasil bahwa pemberian probiotik tidak menurunkan kadar Ig E baik pada kelompok probiotik atau kontrol. Hal ini serupa dengan penelitian Revets H dkk tahun 2005 yaitu pada uji klinik probiotik (*Lactobacillus GG* vs placebo) dilakukan penelitian pada ibu hamil dan menyusui dan hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pada bayi usia 2 dan 4 tahun tidak menunjukkan perbedaan kadar Ig E total. Kirjavainen dkk pada tahun 2003, penelitiannya memberikan hasil bahwa pemberian probiotik dapat menurunkan terjadinya dermatitis atopi pada infant tetapi tidak menurunkan Ig E spesifik. Rosenveldt pada tahun 2003 bahwa pemberian probiotik (*L. rhamnosus* dan *L. reuteri*) selama 6 minggu tidak menurunkan angka keparahan dermatitis atopik

dibandingkan dengan kontrol, tetapi ada satu sampel yang *skin prick test*-nya positif dan Ig Enya meningkat, hal ini dianalisis bahwa tidak ada perubahan di IL 2, IL 4, IL 10 dan interferon  $\gamma$  dalam mitogen yang distimulasi sel mononuklear di darah perifer. Pemberian probiotik 2.5 bulan tidak menurunkan gejala dermatitis alergi pada penelitian Helin 2002. Pada penelitian Wang dkk 2004 dengan pemberian *L. paracasei* pada rinitis alergi selama 1 tahun memberikan hasil tidak ada perbedaan yang bermakna baik gejala maupun Ig E spesifik.

Pada penelitian ini kelompok probiotik didapatkan hasil tidak ada penurunan yang bermakna kadar imunoglobulin E dengan rata-rata sebesar 24,54 IU/ml (SD $\pm$ 83,86) ( $p=0,28$ ; CI 95% {-21,89 – 70,99}), sedangkan pada kelompok kontrol didapatkan hasil tidak ada penurunan yang bermakna dengan rata-rata imunoglobulin E sebesar 7,48 IU/ml (SD $\pm$ 67,91) ( $p=0,68$ ; CI 95% { -30,13 – 45,09}). Hasil penelitian tersebut kemungkinan karena reaksi alergi yang terjadi dapat diperantarai dengan Ig E dan tanpa Ig E yaitu dimana sitokin yang dihasilkan sel T langsung menstimuli produksi sel mast yaitu histamin, bradikinin, serotonin, maupun leukotrin, sehingga pada penelitian ini respon pemberian probiotik terhadap penurunan Ig E tidak terjadi. Selain itu probiotik merupakan antigen dari tubuh sedangkan Ig E sendiri berkaitan dengan penyakit atopi dimana faktor genetik berperan penting karena berhubungan dengan HLA-A3 dan HLA-A9 yang merupakan penentu sifat atopi, dimana setiap orang mempunyai genetik yang berbeda-beda (Santoso H, 2006).



Gambar 4.1 Reaksi Alergi Ig E mediated dan Non Ig E mediated

(Dikutip dari presentasi Mekanisme Alergi dr Ganung Harsono SpA(K))

Kemungkinan kedua disebabkan karena kurang lamanya pemberian probiotik sehingga respon imun belum terbentuk dengan sempurna, karena untuk membentuk suatu memori diperlukan waktu beberapa minggu sedangkan pada penelitian ini dilakukan pemberian probiotik selama 4 minggu. Ketiga, kemungkinan adanya paparan alergen seperti debu, makanan, asap rokok, dan paparan obat-obatan misalnya vitamin yang tidak bisa dikendalikan dalam penelitian ini sehingga terjadi respon imun yang kemungkinan dapat meningkatkan Ig E.

Kemungkinan keempat karena kualitas probiotik selama penyimpanan dan kuantitas pemberian yang tidak terkontrol selama 4 minggu pemakaian mempengaruhi kerja probiotik terhadap respon imun. Pada penelitian ini menggunakan 7 strain mikroba, sedangkan pada penelitian terdahulu hanya 1 atau 2 strain yang digunakan untuk alergi seperti *Lactobacillus casei*, *Bifidobacterium*

*Longum*, *Bifidobacterium Rhamnosun*, *Bifidobacterium Lactis*, kemungkinan hal ini juga mempengaruhi terjadinya respon imun (Furrie, 2005).

Kemungkinan kelima adalah adanya faktor yang menyebabkan pengaruh probiotik menurun antara lain pemberian antibiotik, adanya infeksi, kebiasaan diet rendah serat, dan adanya faktor stress.

### C. Kelemahan Penelitian

Kelemahan penelitian ini adalah waktu penelitian yang terlalu singkat sehingga respon imunitas seluler yang belum terbentuk secara sempurna, paparan alergen dan kualitas kuantitas probiotik yang tidak bisa dikendalikan.



## BAB V

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### A. Kesimpulan

Pada penelitian ini kelompok probiotik didapatkan hasil tidak ada penurunan yang bermakna kadar imunoglobulin E dengan rata-rata sebesar 24,54 IU/ml (SD±83,86) ( $p=0,28$ ; CI 95% {-21,89 – 70,99}), sedangkan pada kelompok kontrol didapatkan hasil tidak ada penurunan yang bermakna dengan rata-rata imunoglobulin E sebesar 7,48 IU/ml (SD±67,91) ( $p=0,68$ ; CI 95% {-30,13 – 45,09}).

#### B. Saran

Dilakukan penelitian dengan waktu perlakuan yang lebih lama sehingga terbentuk tingkat imunitas yang lebih baik. Pengambilan sampel penelitian yang lebih besar untuk mewakili populasi. Diperlukan monitoring lebih ketat untuk mengatasi faktor perancu paparan alergi dan kepatuhan pemakaian perlakuan.

#### C. Implikasi Penelitian

##### C.1. Bagi Bidang Akademik

Pemberian probiotik pada pasien dengan risiko tinggi alergi selama 4 minggu dengan dosis 2 x 1 pada anak umur 1 sampai 10 tahun tidak menurunkan kadar Ig E tetapi tidak bermakna sehingga masih diperlukan penelitian dengan sampel yang lebih besar, waktu yang lebih lama, dan pengendalian paparan alergen.

## C.2. Bagi Bidang Pelayanan Kedokteran Keluarga

Dalam praktek dokter sehari-hari, penggunaan probiotik untuk pencegahan alergi pada anak dengan risiko tinggi alergi perlu dipertimbangkan lagi karena pada pemakaian 4 minggu tidak didapatkan penurunan kadar imunoglobulin E yang merupakan salah satu indikator terjadinya suatu proses alergi.



**DAFTAR PUSTAKA**

- Abbas AK, Lichtman A, Pober JS, dkk. 2003. *Cellular and Molecular Immunology* ed 4<sup>th</sup>. Philadelphia: W. B. Saunders Co. h. 423-43
- Arimbawa IM, Aryasa IKN, Suraatmaja S, dkk. 2005. Peranan Probiotik. Dalam: *Kapita Selekta Gastroenterologi Anak*. Jakarta : Sagung Seto. h. 100-10
- Bashir, 2004. Toll-like receptor 4 signaling by intestinal microbes influences subceptibility to food allergy. *J Immunol*; 172: 6978-6987
- Baratawidjaja KG, 2006. *Imunologi Dasar* 7<sup>th</sup>. Jakarta : Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. h. 81-82
- Benjamin E, Leskowitz, 1991. Biological Properties Of IgE Biological Properties Of Immunoglobulins, *Imunology a short course* 2<sup>nd</sup> ; 5: 79-0
- Beutier E, Kipps TJ, Litchman MA, dkk. 2003. *Williams Manual of Hematology*. Singapore : Mc Graw-Hill. h. 199-203
- Biloo AG, Iqbal K, Murtaza G, dkk. 2006. Role of a probiotic (*Saccharomyces boulardii*) in management and prevention of diarrhoea. *World Journal of Gastroenterology*; 12:4557-60
- Damayanti W, 2007. Cow's Milk Protein Sensitive Enteropath. Dalam : *Naskah Lengkap Kongres Nasional III Badan Koordinasi Gastroenterologi Anak Indonesia*. h. 59-67.
- De Morais MB, Jacob CMA, 2006. The role of probiotics and prebiotics in pediatric practice. *Jornal de Pediatria*; 82:S189-97
- Endaryanto A, Harsono A, 2005. Prospek Probiotik dalam pencegahan alergi melalui induksi aktif toleransi imunologis. h 1-12
- Firmansyah A, 2006. Probiotik dan Prebiotik : *Aplikasi Klinis pada Anak*. *Jurnal Gastrohepatologi Anak Indonesia*; 1: 6-10
- Furrie Elizabeth, 2005. Probiotics and alergy: *Nutrition Society*;64:465-69
- Greene A, 2007. Introduction to Allergy Treatment. Diakses tanggal 20 September 2008: Diunduh dari [www.aetna.com/care/allergy\\_sept7.html](http://www.aetna.com/care/allergy_sept7.html).
- Harsono A, 2007. Imunomodulasi. Dalam : *Buku Ajar Alergi Imunologi Anak*. Ikatan Dokter Anak Indonesia. h. 176-89
- Hegar B, Sahetapy M, 2008. Air Susu Ibu dan Kesehatan Saluran Cerna. Dalam : *Bedah ASI*. Jakarta : Ikatan Dokter Anak Indonesia Cabang DKI. h. 57-67

- Isolauri E, 2004. The role of probiotics in paediatrics. *Elsevier Current Paediatrics*; 14: 104-09
- Jennifer S, 2008. Allergies. *Encyclopedia of Children's Health: Infancy Through Adolescence*. Diakses 12 Oktober 2008: Diunduh dari [www.healthofchildren.com/A/index/htm](http://www.healthofchildren.com/A/index/htm).
- Matondang CS, Munasir Z, Sumadiono, 2007. Aspek Imunologi Air Susu Ibu. Dalam : *Buku Ajar Alergi Imunologi Anak*. Jakarta : Ikatan Dokter Anak Indonesia. h. 190-206
- Maulden GLC, 2008. Effect of Dietary Modulation of Intestinal Microbiota on Reproduction and Early Growth. *Elsevier Science Direct*; 70: 286-290
- More E, 2006. Hypersensitivity Reactions in AD. Diakses pada tanggal 12 Oktober 2008: Diunduh dari [www.suite101.com/blog/daisyelaine/hypersensitivity\\_reactions\\_in\\_ad](http://www.suite101.com/blog/daisyelaine/hypersensitivity_reactions_in_ad).
- Munasir Z, Siregar SP, 2007. Alergi Susu Sapi. Dalam : *Buku Ajar Alergi Imunologi Anak*. Jakarta : Ikatan Dokter Anak Indonesia. h. 285-94
- Munasir Z, 2007b. Pemeriksaan Laboratorium. Dalam : *Buku Ajar Alergi Imunologi Anak*. Jakarta : Ikatan Dokter Anak Indonesia. h. 463-4
- Murti B, Ukuran Sampel Untuk Kasus Lainnya Dan Beberapa Prinsip Penting Ukuran Sampel. Dalam : *Desain dan Ukuran Sampel untuk Penelitian Kuantitatif dan Kualitatif di Bidang kesehatan*; 8: 117-19
- Niel CWV, Feudtner C, Garrison MM, Christakis DA, 2002. Lactobacillus therapy for acute infectious diarrhea in children : A *Meta-analysis*. *Pediatrics*; 109: 678-84
- Penders J, Thijs C, Vink C, Stelma FF, Snijders B, Kummeling I, dkk, 2006. Faktor influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics*; 118: 511-20
- Pham M, Lemberg DA, Day AS, 2008. Probiotics : sorting the evidence from the myths. *MJA*; 188: 304-8
- Prioult dkk, 2003. Stimulation of interleukin 10 production by acidic B-lactoglobulin-derived peptide hydrolyzed with lactobacillus paracasei NCC2461 peptidases. *Clin Diagn Lab Immunol* 11; 266-71
- Salvatore S, Hauser B, Devreker T, Vieira MC, Luini C, Arrigo S, dkk, 2007. Probiotics and zinc in acute infectious gastroenteritis in children : are they effective? *Elsevier*; 23: 498-506

- Santosa H, 2007. Dermatitis Atopik. Dalam : *Buku Ajar Alergi Immunologi Anak*. Jakarta : Ikatan Dokter Anak Indonesia. h. 235-45
- Schaafsma, G, 2008. Lactose and Lactose Derivatives as Bioactive Ingredients in Human Nutrition. *International Dairy Journal*; 18: 458-65
- Sigal L, Ron Y, 1994. Classification of hypersensitivity reaction, Allergy, Immunology and Inflammation Basic Mechanism and Clinical Consequence; 29: 574-84
- Soebagyo B, 2007 . Infeksi Helicobacter pylori. Surakarta : UNS Press. h. 51-3
- Soetjningsih, 2005. Peran ASI dalam Pencegahan dan Pengobatan Diare Akut. Dalam : *Kapita Selekta Gastroenterologi Anak*. Jakarta : Sagung Seto. h. 77-83
- Subijanto MS, Ranuh R, 2005. Probiotik pada anak sehat dan sakit. Ilmu Kesehatan Anak XXXV. *Kapita Selekta Ilmu Kesehatan Anak IV*. Surabaya. h. 3-13
- Sudarmo SM, Ranuh RG, Soeparto P, Djupri LS, 2000. Kontribusi prebiotik pada formula untuk pemeliharaan ekosistem mikrobiota normal pada usus. *Pertemuan Ilmiah Gizi Jatim*. h. 1-6
- Valenta R, 2002. How Allergens Induce and Maintain Allergy. Diakses tanggal 20 September 2008: Diunduh dari [www.nature.com/nri/journal/V2/n6/figtab/nri824 F1.html](http://www.nature.com/nri/journal/V2/n6/figtab/nri824 F1.html)
- Vasiljevic T, Shah NP, 2008. Probiotics – From Metchnikoff to bioactives. *International Dairy Journal*; 18: 714-28
- Wang MF, Lin HC, Wang YY, Hsu CH, 2004. Treatment of perennial allergic rhinitis with lactic acid bacteria. *Ped Allergy Immunol*: 15: 152-158

Lampiran 1

## PENJELASAN PENELITIAN

### PENGARUH PEMBERIAN PROBIOTIK TERHADAP PENURUNAN IG E PADA ANAK DENGAN RISIKO TINGGI ALERGI

Bagian Alergi Imunologi FK UNS/RSUD Dr. Moewardi Surakarta saat ini sedang melakukan penelitian mengenai pengaruh pemberian probiotik terhadap penurunan Ig E pada anak dengan risiko tinggi alergi di RSUD Dr Moewardi Surakarta.

Latar belakang dilakukan penelitian ini untuk mengetahui efek probiotik terhadap penurunan Ig E pada anak dengan risiko tinggi alergi. Informasi tersebut penting untuk diketahui dokter karena dapat digunakan untuk salah satu tatalaksana pada anak penderita alergi.

Dalam penelitian ini diperlukan wawancara, pemeriksaan fisik, pemeriksaan laboratorium darah dan tinja, juga pemberian terapi probiotik. Wawancara yang dilakukan mengetahui riwayat alergi keluarga. Pemeriksaan fisik meliputi suhu, laju pernafasan, laju denyut jantung, tekanan darah, berat badan, tinggi badan, lingkar lengan, dan manifestasi klinis dari alergi. Pemeriksaan darah yang dilakukan yaitu pemeriksaan Ig E dan analisis tinja rutin. Pengobatan yang diberikan adalah probiotik 2x1bungkus. Pengobatan ini kami berikan berdasarkan beberapa penelitian yang sudah dilakukan baik didalam maupun diluar negeri dan terbukti aman bagi anak, sehingga kami memohon ijin kepada bapak ibu untuk menggunakan data pasien yang sudah ada dicatatkan medik. Hasil pemeriksaan akan kami informasikan kepada bapak dan ibu. Semua data hasil pemeriksaan diperlakukan secara rahasia sehingga tidak diketahui orang lain.

Besar harapan saya, bapak dan ibu dapat memberi izin anak bapak dan ibu ikut dalam penelitian ini, karena kami berharap dapat memberi manfaat pada anak bapak dan ibu. Apabila ada hal-hal yang kurang jelas menyangkut penelitian ini, bapak ibu dapat menghubungi kami, dr Siti Ariffatus Saroh di bagian anak RSUD Dr Moewardi Surakarta atau melalui telepon dengan no HP 081329566338. Demikian penjelasan yang kami berikan dan terimakasih atas kepercayaan yang diberikan.

Hormat saya,

Dr Siti Ariffatus Saroh

Lampiran 2

**FORMULIR PERSETUJUAN MENGIKUTI PENELITIAN  
DAN TINDAK MEDIS**

Setelah saya mendapat penjelasan tentang maksud dan tujuan penelitian yang dilakukan, tata cara pelaksanaannya, serta untung ruginya mengikuti penelitian ini, saya:

Nama : .....

Umur : .....

Orang tua dari : .....

Alamat : .....

No KTP : .....

Menyatakan tidak keberatan untuk mengikuti tahapan-tahapan penelitian mengenai “Pengaruh Pemberian Probiotik Terhadap Penurunan Ig E Pada Penderita Resiko Tinggi Alergi”.

Demikian pernyataan persetujuan ini saya buat dengan penuh kesadaran dan tanpa paksaan.

Surakarta.....2010

*commit to user*

Yang membuat pernyataan

Lampiran 3

**FORMULIR ISIAN PENELITIAN**

Nama : .....

Usia/Tgl lahir : .....

BB/TB : .....

LLA/LK : .....

Alamat : .....

No Telepon : .....

Alergen Penyebab : .....

Pemeriksaan Ig E : .....

Awal : .....

Akhir : .....

Pemeriksaan makroskopis dan mikroskopis tinja:

Telur cacing : .....

Lain-lain : .....

Terapi selama pemantauan:

Probiotik : Ya  Tidak

Plasebo : Ya  Tidak

Terapi lain : .....

Faktor resiko lingkungan;

1. Cara kelahiran :  SC  Spontan

2. Mengonsumsi ASI :  Ya  Tidak

Lampiran 4



## Lampiran 5

## DATA HASIL PENELITIAN

Nama	Usia	Kelamin	Lahir	Susu	Gizi	Perlakuan	IgE Awal	IgE Akhir	Delta IgE
<b>Arya</b>	9	Laki-laki	Spontan	ASI	Gizi Baik	Probiotik	281,89	303,19	21,30
<b>Athaya</b>	4	Perempuan	Spontan	ASI	Gizi Baik	Probiotik	239,23	228,76	-10,47
<b>Ayla</b>	3	Perempuan	Spontan	ASI	Gizi Baik	Probiotik	141,5	121,23	-20,27
<b>Khayara</b>	3	Perempuan	SC	ASI	Gizi Baik	Probiotik	148,16	120,47	-27,69
<b>Aulia Rahman</b>	10	Laki-laki	Spontan	ASI	Gizi Baik	Probiotik	183,54	323,26	139,72
<b>Icha</b>	2	Perempuan	Spontan	ASI	Gizi Baik	Probiotik	256,1	361,9	105,80
<b>Revano Arya</b>	4,5	Laki-laki	Spontan	ASI	Gizi Baik	Probiotik	211,49	315,12	103,63
<b>Bima</b>	4	Laki-laki	SC	ASI	Gizi Baik	Probiotik	181,64	150,11	-31,53
<b>Dvico El brush</b>	1	Laki-laki	Spontan	ASI	Gizi Baik	Probiotik	120,72	224,49	103,77
<b>Fathan</b>	1	Laki-laki	Spontan	ASI	Gizi Kurang	Probiotik	191,75	160,23	-31,52
<b>Amanda</b>	2	Laki-laki	Spontan	ASI	Gizi Baik	Probiotik	137,09	235,16	98,07
<b>Eka ayu</b>	5	Perempuan	Spontan	ASI	Gizi Baik	Probiotik	225,5	212,23	-13,27
<b>Risandi</b>	10	Perempuan	Spontan	ASI	Gizi Baik	Probiotik	271,52	380,21	108,69

<b>Sri</b>	10	Perempuan	Spontan	For mula	Gizi Baik	Probiotik	319,17	146,21	-172,96
<b>Syahrir</b>	4	Laki-laki	Spontan	ASI	Gizi Kurang	Probiotik	255,24	250,12	-5,12
<b>Sakti</b>	13	Laki-laki	Spontan	ASI	Gizi Baik	Placebo	189,87	234,87	66,58
<b>Ilyas</b>	6	Laki-laki	Spontan	ASI	Gizi Kurang	Placebo	223,68	203,12	-20,56
<b>Jonathan</b>	3	Laki-laki	Spontan	ASI	Gizi Baik	Placebo	189,23	199,23	78,00
<b>Rinjani</b>	1	Perempuan	Spontan	ASI	Gizi Baik	Placebo	272,23	159,92	-112,31
<b>Mafasa</b>	4	Perempuan	Spontan	ASI	Gizi Baik	Placebo	272,23	280,34	-36,56
<b>Elang</b>	1	Laki-laki	Spontan	ASI	Gizi Baik	Placebo	264,6	145,56	-119,04
<b>Fathail</b>	1	Laki-laki	Spontan	ASI	Gizi Baik	Placebo	315,89	267,23	-48,66
<b>Arsinta</b>	10	Perempuan	Spontan	ASI	Gizi Baik	Placebo	178,05	189,23	100,30
<b>Maria</b>	2	Perempuan	SC	ASI	Gizi Baik	Placebo	167,22	232,23	87,12
<b>Damas</b>	2	Laki-laki	Spontan	ASI	Gizi Kurang	Placebo	181,41	162,79	-18,62
<b>Demas</b>	8	Laki-laki	Spontan	ASI	Gizi Baik	Placebo	209,54	237,08	27,54
<b>Iqri</b>	2	Laki-laki	Spontan	ASI	Gizi Kurang	Placebo	154,14	164,23	44,09
<b>Dika</b>	2	Laki-laki	Spontan	ASI	Gizi Baik	Placebo	253,14	265,16	34,54
<b>Naysil</b>	3	Perempuan	Spontan	ASI	Gizi Baik	Placebo	174,14	160,45	-13,69

---

<b>Faysal</b>	8	Laki-laki	Spontan	ASI	Gizi baik	Placebo	136,25	145,33	43,50
---------------	---	-----------	---------	-----	-----------	---------	--------	--------	-------

---



## Lampiran 6

## HASIL PENGOLAHAN DATA PENELITIAN

## Jenis Kelamin \* Perlakuan

## Crosstab

Count

		Perlakuan		Total
		Probiotik	Placebo	
Jenis Kelamin	Perempuan	7	5	12
	Laki-laki	8	10	18
Total		15	15	30

Chi-Square Tests<sup>d</sup>

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)	Point Probability
Pearson Chi-Square	.556 <sup>a</sup>	1	.456	.710	.355	
Continuity Correction <sup>b</sup>	.139	1	.709			
Likelihood Ratio	.558	1	.455	.710	.355	
Fisher's Exact Test				.710	.355	
Linear-by-Linear Association	.537 <sup>c</sup>	1	.464	.710	.355	.223
N of Valid Cases	30					

a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 6.00.

b. Computed only for a 2x2 table

c. The standardized statistic is .733.

d. For 2x2 crosstabulation, exact results are provided instead of Monte Carlo results.

### Cara Lahir \* Perlakuan

Crosstab

Count

		Perlakuan		Total
		Probiotik	Placebo	
Cara Lahir	Spontan	13	14	27
	SC	2	1	3
Total		15	15	30

Chi-Square Tests<sup>d</sup>

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)	Point Probability
Pearson Chi-Square	.370 <sup>a</sup>	1	.543	1.000	.500	
Continuity Correction <sup>b</sup>	.000	1	1.000			
Likelihood Ratio	.377	1	.539	1.000	.500	
Fisher's Exact Test				1.000	.500	
Linear-by-Linear Association	.358 <sup>c</sup>	1	.550	1.000	.500	.388
N of Valid Cases	30					

a. 2 cells (50.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1.50.

b. Computed only for a 2x2 table

c. The standardized statistic is -.598.

d. For 2x2 crosstabulation, exact results are provided instead of Monte Carlo results.

### Jenis Susu \* Perlakuan

Crosstab

Count

		Perlakuan		Total
		Probiotik	Placebo	
Jenis Susu	ASI	14	15	29
	Formula	1	0	1
Total		15	15	30

Chi-Square Tests<sup>d</sup>

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)	Point Probability
Pearson Chi-Square	1.034 <sup>a</sup>	1	.309	1.000	.500	
Continuity Correction <sup>b</sup>	.000	1	1.000			
Likelihood Ratio	1.421	1	.233	1.000	.500	
Fisher's Exact Test				1.000	.500	
Linear-by-Linear Association	1.000 <sup>c</sup>	1	.317	1.000	.500	.500
N of Valid Cases	30					

a. 2 cells (50.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is .50.

b. Computed only for a 2x2 table

c. The standardized statistic is -1.000.

d. For 2x2 crosstabulation, exact results are provided instead of Monte Carlo results.

### Status Gizi \* Perlakuan

Chi-Square Tests<sup>d</sup>

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)	Point Probability
Pearson Chi-Square	.240 <sup>a</sup>	1	.624	1.000	.500	
Continuity Correction <sup>b</sup>	.000	1	1.000			
Likelihood Ratio	.241	1	.623	1.000	.500	
Fisher's Exact Test				1.000	.500	
Linear-by-Linear Association	.232 <sup>c</sup>	1	.630	1.000	.500	.335
N of Valid Cases	30					

a. 2 cells (50.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 2.50.

b. Computed only for a 2x2 table

c. The standardized statistic is .482.

d. For 2x2 crosstabulation, exact results are provided instead of Monte Carlo results.

Crosstab

Count

		Perlakuan		Total
		Probiotik	Placebo	
Status Gizi	Baik	13	12	25
	Kurang	2	3	5
Total		15	15	30

### IgE \* Perlakuan

Crosstab

Count

		Perlakuan		Total
		Probiotik	Placebo	
IgE	Turun	8	6	14
	Tidak turun	7	9	16
Total		15	15	30

Chi-Square Tests<sup>a</sup>

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)	Point Probability
Pearson Chi-Square	.536 <sup>a</sup>	1	.464	.715	.358	
Continuity Correction <sup>b</sup>	.134	1	.714			
Likelihood Ratio	.537	1	.464	.715	.358	
Fisher's Exact Test				.715	.358	
Linear-by-Linear Association	.518 <sup>c</sup>	1	.472	.715	.358	.221
N of Valid Cases	30					

a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 7.00.

b. Computed only for a 2x2 table

c. The standardized statistic is .720.

d. For 2x2 crosstabulation, exact results are provided instead of Monte Carlo results.

## T-Test

Group Statistics

	Perlakuan	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Umur	Probiotik	15	4.83	3.293	.850
	Placebo	15	4.40	3.738	.965
IgE Awal	Probiotik	15	210.9693	59.62161	15.39423
	Placebo	15	212.1080	52.28427	13.49974
IgE Akhir	Probiotik	15	235.5127	86.05742	22.21993
	Placebo	15	219.5900	49.16320	12.69388



Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
								95% Confidence Interval of the Difference		
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	Lower	Upper
Umur	Equal variances assumed	.369	.548	.337	28	.739	.433	1.286	-2.201	3.068
	Equal variances not assumed			.337	27.563	.739	.433	1.286	-2.203	3.070
IgE Awal	Equal variances assumed	.315	.579	-.056	28	.956	-1.13867	20.47500	-43.07979	40.80246
	Equal variances not assumed			-.056	27.531	.956	-1.13867	20.47500	-43.11203	40.83470
IgE Akhir	Equal variances assumed	3.811	.061	.622	28	.539	15.92267	25.59023	36.49654	68.34188
	Equal variances not assumed			.622	22.259	.540	15.92267	25.59023	37.11250	68.95784

### T-Test

**Group Statistics**

Perlakuan	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
DeltalgE Probiotik	15	24.5433	83.86399	21.65359
Placebo	15	7.4820	67.90757	17.53366

**Independent Samples Test**

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means					95% Confidence Interval of the Difference	
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	Lower	Upper
DeltalgE	Equal variances assumed	.673	.419	.612	28	.545	17.06133	27.86229	-40.01198	74.13464
	Equal variances not assumed			.612	26.839	.545	17.06133	27.86229	-40.12340	74.24606

