

Laporan Penelitian**Pengaruh suplementasi probiotik *Lactobacillus casei L shirota strain* terhadap kadar IgE penderita rinitis alergi****Asti Widuri*, Lilis Suryani****

*Bagian Ilmu Penyakit Telinga Hidung Tenggorok

**Bagian Mikrobiologi

Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Yogyakarta

ABSTRAK

Latar belakang: Rinitis alergi adalah reaksi peradangan mukosa hidung yang diperantarai oleh imunoglobulin E (IgE) setelah terjadi pajanan alergen. Pemberian probiotik dianggap mempunyai pengaruh yang kuat terhadap regulasi imunofisiologi primer dalam barier mukosa usus. **Tujuan:** Mengkaji manfaat suplemen probiotik *Lactobacillus casei L shirota strain* dalam mencegah serangan alergi melalui mekanisme sistem imunomodulator yang menghambat produksi IgE. **Metode:** Desain penelitian adalah eksperimental kuasi *case control* dengan rancangan *pretest-posttest* design. Subjek penelitian adalah 45 orang yang mempunyai riwayat rinitis alergi, diambil darah sampel untuk diperiksa kadar IgE sebelum dan setelah diberi susu yang mengandung probiotik selama satu bulan. **Hasil:** Dengan *paired t test*, terdapat perbedaan bermakna antara rata-rata kadar IgE sebelum suplementasi (291,88 IU/L) dan setelah diberi suplementasi probiotik *Lactobacillus casei L shirota strain* selama satu bulan (141,43 IU/L), $p < 0,05$. **Kesimpulan:** Suplementasi probiotik *Lactobacillus casei L shirota strain* bermanfaat dalam mencegah serangan alergi melalui mekanisme imunomodulator yang menghambat produksi IgE.

Kata kunci: rinitis alergi, probiotik, imunoglobulin E (IgE)

ABSTRACT

Background: Allergic rhinitis is a nasal mucosal inflammatory reactions mediated by immunoglobulin E (IgE), after allergen exposure. Probiotics is considered has strong influence on the regulation of primary immunophysiology in intestinal mucosal barrier and might be useful to prevent allergy attacks. **Purpose:** To study the benefits of *Lactobacillus casei Shirota strain L* in preventing allergy attacks through the mechanism of immunomodulatory systems that inhibit the production of IgE. **Methods:** The study was quasi-experimental with *pretest-posttest* design. The subjects were 45 students with history of allergic rhinitis. Serum IgE levels were measured before and after given milk containing probiotics for one month. **Results:** With a *paired t test*, there was significant difference of the average IgE levels between before (291.88 IU/L) and after one month. Probiotic supplementation (141.43 IU/L), $p < 0.05$. **Conclusion:** Supplementation of probiotic *Lactobacillus casei Shirota strain L* is useful in preventing allergy attacks.

Keywords: allergic rhinitis, probiotics, immunoglobulin E (IgE)

Alamat korespondensi: Asti Widuri, Departemen THT FKIK UMY Yogyakarta. E-mail: astiwiduri@gmail.com

PENDAHULUAN

Rinitis alergi adalah suatu penyakit peradangan kronis hidung dengan kecenderungan peningkatan prevalensi di seluruh dunia dalam beberapa dekade terakhir. Rinitis alergi menjadi masalah kesehatan global yang mempengaruhi sekitar 10 hingga 25% populasi. Prevalensi rinitis alergi di negara maju lebih tinggi seperti di Inggris mencapai 29%, di Denmark sebesar 31,5%, dan di Amerika berkisar 33,6%.¹ Prevalensi di Indonesia belum diketahui secara pasti, namun data dari berbagai rumah sakit menunjukkan bahwa rinitis alergi memiliki frekuensi berkisar 10-26%.²

Diagnosis rinitis alergi dapat ditegakkan dengan anamnesis riwayat adanya alergi, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan-pemeriksaan penunjang khusus, yaitu pemeriksaan penunjang secara *in vivo* atau *in vitro*. Dengan pemeriksaan tersebut diagnosis rinitis alergi dapat ditegakkan lebih akurat, walaupun dalam hal ini tidak semua bentuk tes bisa dilakukan karena biayanya mahal.³ Pada pemeriksaan fisik dapat ditemukan tanda-tanda objektif yaitu *allergic shiners* adalah warna kehitaman pada daerah infraorbita disertai dengan pembengkakan. Perubahan ini karena adanya stasis vena yang disebabkan edema dari mukosa hidung dan sinus. Sekret hidung serous atau mukoserous, konka pucat atau keunguan (*livide*) dan edema, faring berlendir. Tanda lain yang sering timbul adalah munculnya garis transversal pada punggung hidung (*allergic crease*) dan karena gatal penderita rinitis alergi sering menggosok-gosok hidung dikenal istilah *allergic salute*, biasanya timbul setelah gejala diderita lebih dari dua tahun.³

Penunjang diagnosis *in vivo* antara lain adalah: tes kulit yaitu tes kulit epidermal (*skin prick test*), tes kulit intradermal (*single dilution dan multiple dilution*) serta tes provokasi. Tes provokasi hidung yaitu dengan memberikan alergen langsung ke mukosa hidung, kemudian respons dari target organ tersebut diobservasi. Tes ini dilakukan untuk kepentingan riset. Diagnosis *in vitro* yaitu: 1) Usapan lendir hidung terdapat eosinofil, atau netrofil dan eosinofil. Belum ada konsensus berapa nilai *cut off* yang dipakai secara internasional; 2) Pemeriksaan IgE total (*paper*

radioimmunosorbent test) yaitu PRIST >350 IU; dan 3) IgE spesifik RAST (*radioallergosorbent test*) positif.⁴

Penatalaksanaan rinitis alergi dengan antihistamin oral dan kortikosteroid intranasal cukup mengontrol keluhan pasien, tetapi antihistamin generasi baru memerlukan biaya mahal dan pemakaian jangka lama akan berpengaruh terhadap kualitas hidup penderita terutama anak-anak. Dengan semakin banyaknya bukti manfaat manipulasi flora usus dengan pemberian probiotik terhadap pencegahan dan pengobatan penyakit atopi, maka perlu dipelajari juga manfaatnya pada penyakit rinitis alergi.⁵ Probiotik adalah mikroorganisme hidup yang apabila dikonsumsi memiliki efek positif terhadap pencegahan atau pengobatan suatu kondisi penyakit tertentu. Akhir-akhir ini peran bakterioterapi oral terhadap pencegahan dermatitis atopi sudah diteliti, hasilnya menunjukkan berkurangnya keparahan dermatitis atopi setelah pemberian probiotik *Lactobacillus rhamnosus* pada bayi dengan dermatitis atopi. Meskipun perkembangan terapi dermatitis atopi dengan topikal kortikosteroid bertambah pesat dan mampu mengontrol keluhan, tetapi kasus kekambuhan sering terjadi, padahal pemakaian jangka panjang steroid pada anak dapat memberikan efek samping sistemik dan atrofi kulit, sehingga pemberian probiotik perlu dikembangkan untuk penatalaksanaan kasus dermatitis atopi yang aman tanpa efek samping.^{4,6}

Potensi pemanfaatan probiotik mengubah komposisi flora usus tertentu pada kelompok berisiko tinggi, misalnya bayi prematur, penderita diare, anak-anak yang diterapi antibiotik, penderita gastroenteritis virus dan beberapa penyakit atopik tidak hanya berpotensi aplikasi, tetapi juga fakta mekanisme agen ini disebabkan interaksi probiotik dengan usus sebagai organ kekebalan. Bukti manfaat probiotik sejauh ini berbeda-beda dan kemungkinan besar tergantung pada jumlah agen, dosis, pola pemberian dosis, dan karakteristik *host* dan lingkungan mikroba lumen yang mendasarinya.⁷ Tujuan penelitian ini adalah mengkaji bagaimana pengaruh suplemen probiotik *Lactobacillus casei L shirota strain* untuk mencegah penyakit alergi yang dinilai dari penurunan kadar IgE.

METODE

Penelitian ini termasuk studi eksperimental kuasi dengan rancangan *pretest-posttest* design. Penelitian dilakukan di laboratorium medik fakultas kedokteran UMY dengan menggunakan alat Elisa. Sampel diambil secara berurutan, yaitu semua subjek yang memenuhi kriteria eligibilitas dan bersedia ikut dalam penelitian akan dimasukkan sebagai sampel berdasar kuesioner gejala rinitis alergi yang diberikan pada mahasiswa. Setelah dari data kuesioner memenuhi syarat gejala rinitis alergi/atopi dan dilakukan kriteria inklusi dan eksklusi, kemudian mahasiswa dinyatakan sebagai sampel. Pengambilan secara berurutan ini akan dihentikan apabila jumlah sampel minimal telah terpenuhi. Penentuan besar sampel berdasar rumus minimal sampel, didapatkan sampel penelitian sebanyak 45 mahasiswa FK UMY yang mempunyai riwayat rinitis alergi. Variabel bebas adalah pemberian suplemen susu mengandung probiotik *Lactobacillus casei shirota strain* selama satu bulan. Variabel tergantung adalah penurunan level IgE yang didapatkan dari pemeriksaan terhadap kadar IgE sebelum pemberian probiotik dan setelah satu bulan mendapatkan pemberian probiotik.

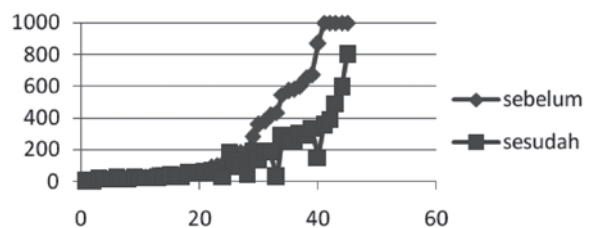
HASIL

Subjek penelitian ini adalah mahasiswa di kedokteran umum Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Yogyakarta. Pemilihan subjek berdasarkan kuesioner anamnesis yang diberikan kepada seluruh angkatan 2008, 2009 dan 2010, kuesioner tadi untuk memastikan subjek menderita rinitis alergi. Setelah dilakukan proses inklusi dan eksklusi dan pengisian *informed consent*, maka kami mendapatkan sampel sejumlah 45 mahasiswa. Setelah itu dilakukan pemeriksaan IgE sebelum dan sesudah diberi suplementasi probiotik *Lactobacillus casei L shirota strain* selama satu bulan.

Hasil pemeriksaan IgE serum darah dengan menggunakan *Elisa* dapat dilihat pada grafik di bawah ini. Dari 45 sampel yang diperiksa, hampir 100% kadar IgE-nya mengalami penurunan.

Rata-rata pemeriksaan kadar IgE probandus dapat dilihat pada diagram di bawah ini. Rata-rata

pemeriksaan kadar IgE sebelum suplementasi diperoleh hasil sebesar 291,88 IU/L. Setelah diberi suplementasi probiotik *Lactobacillus casei shirota strain* selama satu bulan, rata-rata kadar IgE-nya sebesar 141,43 IU/L. Hasil analisis statistik uji paired t-test diperoleh hasil $p < 0,05$. Hal ini membuktikan bahwa suplementasi *Lactobacillus casei L shirota strain* menurunkan kadar IgE pada penderita rinitis alergi (hipotesis diterima).



Grafik 1. Hasil pemeriksaan IgE serum sebelum dan sesudah pemberian probiotik *Lactobacillus casei L shirota strain* selama satu bulan pada penderita rinitis alergi

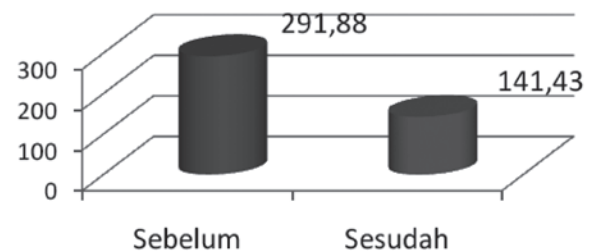


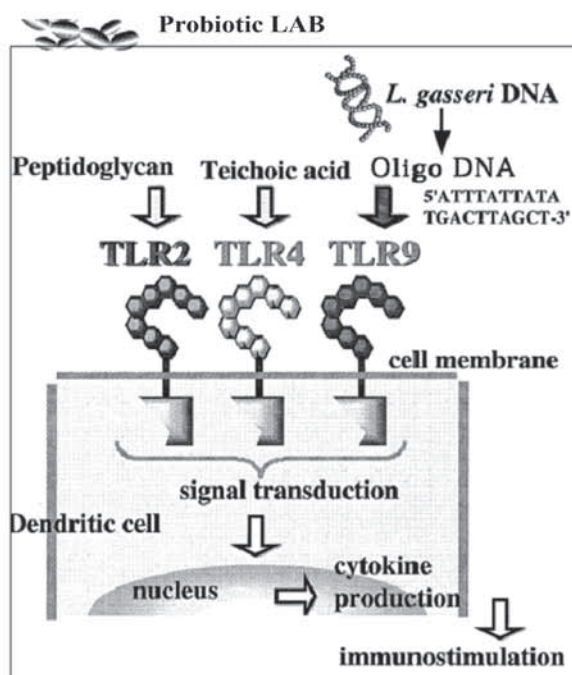
Diagram 1. Hasil pemeriksaan IgE serum sebelum dan sesudah pemberian probiotik *Lactobacillus casei L shirota strain* selama satu bulan pada penderita rinitis alergi

DISKUSI

Penelitian ini membuktikan bahwa suplementasi *Lactobacillus casei L shirota strain* menurunkan kadar IgE pada penderita rinitis alergi. Pemberian probiotik dalam pencegahan alergi adalah upaya perbaikan homeostasis sistem biologis penderita yang ditujukan pada imunomodulasi respons imun dengan menyeimbangkan respons imun Th1 dan Th2. Alergi merupakan bentuk penyakit Th2 yang upaya perbaikannya memerlukan pengembalian *host* pada kondisi Th1-Th2 yang seimbang.

Probiotik adalah flora normal saluran cerna 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 yang spesifik pada dinding selnya, dikenal sebagai *pathogen-associated molecular patterns* (PAMPs). Molekul-molekul spesifik (PAMPs) dikenali oleh reseptor-reseptor spesifik (*specific pattern recognition receptors*, PRRs). Salah satu PAMPs yang ada pada probiotik adalah *lipoteichoic acid* (LTA). LTA merupakan molekul yang secara biologis aktif, merupakan karakteristik dari bakteri gram positif dan mempunyai dampak biologis (misalnya dalam induksi produksi sitokin) yang sama dengan LPS.^{8,9}



Gambar 1. Hubungan antara probiotik dengan TLR dan stimulasi respons imun.¹⁰

Menurut Saito,¹⁰ molekul biologis aktif probiotik berupa *peptidoglycan* dan *teichoic acid* merupakan *pathogen-associated molecular patterns* (PAMPs) akan dikenali PRRs (*pattern recognition receptors*) dalam hal ini TLR2 dan TLR4. TLR2 dan TLR4 akan menginduksi transkripsi dari beberapa sitokin proinflamasi dalam merespons stimulasi oleh probiotik yang berfungsi membantu menjembatani sistem imunitas *innate* ke sistem adaptif dengan menginduksi berbagai molekul efektor dan ko-stimulator.¹¹

Saluran pencernaan merupakan bagian pemisah sebagai pelindung bagian dalam dari berbagai

macam antigen, yang berasal dari makanan dan mikroorganisme dari luar tubuh.¹⁰ Saluran cerna ini merupakan pertahanan awal untuk pembuangan antigen, eliminasi benda asing yang masuk melalui mukosa saluran cerna serta meregulasi reaksi antara antigen dan spesifik imun respons.¹²

Pertahanan saluran cerna akan mengontrol transport antigen dan reaksi imunologi di dalam saluran cerna. Antigen yang terabsorpsi lapisan epitel dengan cara *transcytosis* melalui dua cara, yaitu degradasi protein menjadi fragmen-fragmen peptida yang lebih kecil di dalam lisosom, sehingga akan mengurangi imunogenitas dari protein (90% protein akan melalui proses ini). Sedangkan sebagian kecil protein akan ditransport secara utuh dan keadaan ini akan menimbulkan reaksi imun spesifik.¹³

Mikroflora intestinal dan probiotik mungkin mempengaruhi sistem imun *host* melalui efeknya pada barier mukosa dan maturasi sistem imun. Efektor primer sistem imun dikenal sebagai *innate immune system*, yang merupakan sistem pertahanan non-spesifik yang dimediasi oleh monosit, makrofag dan *dendritic cells*. Sel-sel tersebut pada sistem *innate* berperan sebagai *antigen presenting cell* (APC). *Innate immune system* berperan lebih lanjut mengatur fungsi *antigen-specific* sistem imun adaptif, seperti keseimbangan respons imun terkait profil sitokin atau reseptor kemokin. Defek maturasi imun terkait kurangnya stimulasi mikroba yang berakibat disregulasi sistem imun *innate* dan adaptif. Penelitian tentang efek probiotik terhadap efek seluler sistem imun sudah banyak dilakukan. Satu studi melaporkan bahwa probiotik akan meningkatkan proliferasi splenosit sebagai akibat mitogen untuk T sel dan B sel.¹⁴

Probiotik *Lactobacillus* GG mempunyai kemampuan untuk meningkatkan imunitas mukosa intestinal, yaitu peningkatan jumlah sel penghasil terutama IgA dan sel penghasil imunoglobulin yang lain, merangsang pelepasan interferon lokal yang memfasilitasi transport antigen serta meningkatkan ambilan antigen oleh *Peyer's patches*.¹⁵

Streptococcus thermophilus, yang secara komersial terdapat di yoghurt, meningkatkan produksi sitokin TNF dan IL-6, melalui sel makrofag. Strain *L. butgaricus*, *Bifidobacterium culolescenti*,

dan *B.bifidum* akan meningkatkan produksi IL-6 melalui sel T-helper. *Escherichia coli* or *B.bifidum* juga meningkatkan produksi IL-1, IL-6 and TNF α . Probiotik akan meningkatkan proliferasi splenosit sebagai akibat mitogen untuk T sel dan B sel.^{16,17}

Peran non-spesifik lain dari probiotik, yaitu mampu menurunkan reaksi hipersensitivitas terhadap susu sapi. Kelompok dewasa dengan alergi susu sapi, ekspresi dari CRI, Fc γ RI dan Fc α R pada netrofil akan meningkat, demikian juga CR1, CR3 dan Fc α R pada monosit. Pemberian *Lactobacillus* GG ternyata akan menurunkan reseptor ekspresi tersebut, dengan hasil akhir reaksi hipersensitivitas terhadap susu sapi akan berkurang.¹⁸

Dari penelitian yang ada dikatakan bahwa pemberian *Lactobacillus* GG pada ibu hamil akan menurunkan risiko atopi pada bayi. Angka kejadian atopi eksema lebih tinggi sebanyak 46% pada kelompok plasebo dibandingkan kelompok yang mendapatkan *Lactobacillus* GG sebesar 23%. Berkurangnya stimulasi Th1 akan meningkatkan risiko kejadian alergi. Bakteri dan faktor-faktor lain banyak berperan terhadap stimulasi Th1. Selain itu, bakteri juga faktor yang penting terbentuknya interleukin 10 (IL-10) serta *transforming growth factor-beta* (TGF- β).^{19,20}

Dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa suplementasi *Lactobacillus casei* L shirota strain menurunkan kadar IgE pada penderita rinitis alergi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Baraniuk JN. Mechanisms of rhinitis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2000; 20:245-64.
2. Sudarman K. Pengelolaan penyakit rinitis alergi. Simposium pengelolaan penyakit alergi secara rasional, Yogyakarta. 2001. h.49-65.
3. Madiadipoera T. Diagnosis rinitis alergi. Kumpulan naskah ilmiah PIT Batu-Malang. 1996.h.76-83.
4. Mullarkey MF. Allergic and non allergic. Their characterization with attention to the meaning of nasal eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol* 1980; 65:122-6.
5. Orrhage K, Sjöstedt S, Nord CE. Effect of supplements with lactic acid bacteria and oligofructose on the intestinal microflora during administration of cepodoxime proxetil. *J Antimicrobial Chemother* 2000; 46(4):603- 12.
6. Anonim. *Lactobacillus*. <http://www.geocities.com/nutriflip/Supplements/Acidophilus.html> 2009, diakses pada tanggal 7-2-09.
7. Saavendra JM. Clinical applications of probiotic agents. *Am J Clin Nutr* 2001; 73(suppl):1147S–51S.
8. Järveläinen HA, Miettinen M. Bakteerirakenteiden aiheuttama akuutti tulehdusvaste. *Duodecim* 2001; 117(20):2015-22.
9. Miettinen M, Sareneva T, Julkunen I, Matikainen S. IFNs activate toll-like receptor gene expression in viral infections. *Genes Immun* 2001; 2:349-55.
10. Saito T. Selection of useful probiotic lactic acid bacteria from the *Lactobacillus acidophilus* group and their applications to functional foods. *Animal Sci J* 2004; 75:1-13.
11. Sanderson I, Walker W. Uptake and transport of macromolecules by the intestine: possible role in clinical disorder. *Gastroenterology* 1993; 104:622-39.
12. Brandtzaeg P. Moleccular and cellular aspects of the secretory immunoglobulin system. *APMIS* 1995; 103:1-19.
13. Ducroc R, Heyman M, Beaufrere B, Morgat JL, Desjeux JF. Horseradish peroxidase transport across rabbit jejunum and Peyer's patches in vitro. *Am J Physiol* 1983; 245:G54-8.
14. Gorbach. Probiotics and gastrointestinal health. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:S2-4.
15. Nicaise P, Gleizes A, Forestier F, Quera AM, Labarre C. Influence of intestinal bacterial flora on cytokine (IL-1, IL-6 and TNF-alpha) production by mouse peritoneal macrophages. *Eur Cytokine Netw* 1993; 4(2):133-8.
16. Marin ML, Tejada-Simon MV, Lee JH, Murtha J, Ustunol Z, Pestka JJ. Stimulation of cytokine production in clonal macrophage and T-cell models by *Streptococcus thermophilus*: comparison with *Bifidobacterium* sp and *Lactobacillus bulgaricus*. *J Food Prot* 1998; 61:859-64.
17. Simone CDR, Vesely R, Bianchi SB. The role of probiotics in modulation of immune system in man and in animals. *Int J Immunother* 1993; 9:23-8.
18. Erickson K, Hubbard N. Probiotic immunomodulation in health and disease. *J Nutr* 2000; 130(2S Suppl):403S-9S.
19. Asia VLSM. Clean Environments cause allergy. Publisher Medical Tribune 2004.
20. Kay AB. Allergy and allergic diseases. First of two parts. *N Engl J Med* 2001; 344:30-7.