

**PENGARUH PEMBERIAN KOMBINASI PROBIOTIK TERHADAP
PENURUNAN KADAR *IMMUNOGLOBULIN E* PADA TIKUS
MODEL RINITIS ALERGI
(Studi pada Sediaan Komersial yang Mengandung *Lactobacillus acidophillus*,
Lactobacillus casei, *Lactobacillus Salivarius*, *Bifidobacterium lactis*,
Lactococcus lactis)**

SKRIPSI

Untuk memenuhi salah satu persyaratan
guna mencapai gelar Sarjana Kedokteran



Oleh :

Natasya Elestanti Fadhila

30101900139

**FAKULTAS KEDOKTERAN UMUM
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG
SEMARANG**

2023

SKRIPSI

**PENGARUH PEMBERIAN KOMBINASI PROBIOTIK TERHADAP
PENURUNAN KADAR IMMUNOGLOBULIN E PADA TIKUS
MODEL RINITIS ALERGI**

**(Studi pada Sediaan Komersial yang Mengandung *Lactobacillus acidophillus*,
Lactobacillus casei, *Lactobacillus Salivarius*, *Bifidobacterium lactis*,
Lactococcus lactis)**

Yang dipersiapkan dan disusun oleh

Natasya Elestanti Fadhila

30101900139

Telah dipertahankan di depan Dewan Penguji
pada tanggal 10 Februari 2023
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Susunan Tim Penguji

Pembimbing I

Dr. dr. Andriana Tjitria Widi Wardani Sardjana.,
Sp.THT-BKL., M.Si.Med

Anggota Tim Penguji I

dr. Agung Sulistyanto Sp.THT-BKL

Pembimbing II

Dr. Dra. Atina Husaana., M.Si.Apt

Anggota Tim Penguji II

Dr. dr. Istiqomah Sp.FM, SH,
MH.Kes

Semarang, 15 Februari 2023
Fakultas Kedokteran
Universitas Islam Sultan Agung
Dekan,



Dr. dr. Setyo Trisnadi, Sp.FM., S.H

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini saya:

Nama : **Natasya Elestanti Fadhila**

NIM : **30101900139**

Dengan ini menyatakan bahwa skripsi yang berjudul:

**“PENGARUH PEMBERIAN KOMBINASI PROBIOTIK TERHADAP
PENURUNAN KADAR *IMMUNOGLOBULIN E* PADA TIKUS
MODEL RINITIS ALERGI**

**(Studi pada Sediaan Komersial yang Mengandung *Lactobacillus acidophilus*,
Lactobacillus casei, *Lactobacillus Salivarius*, *Bifidobacterium lactis*,
Lactococcus lactis)”**

Adalah hasil karya skripsi Saya dan dengan penuh kesadaran bahwa saya tidak melakukan tindakan plagiasi atau mengambil alih seluruh atau Sebagian besar karya tulis orang tanpa menyebutkan sumbernya. Jika saya melakukan tindakan plagiasi, saya bersedia menerima sanksi sesuai dengan peraturan yang berlaku.

Semarang, 15 Februari 2023



Natasya Elestanti Fadhila

PRAKATA

Assalamualaikum wr.wb

Alhamdulillah rabbil'alamin, puji syukur kehadiran Allah SWT atas segala berkah dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan karya tulis ilmiah ini dengan judul **PENGARUH PEMBERIAN KOMBINASI PROBIOTIK TERHADAP PENURUNAN KADAR IMMUNOGLOBULIN E PADA TIKUS MODEL RINITIS ALERGI (Studi pada Sediaan Komersial yang Mengandung *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus Salivarius*, *Bifidobacterium lactis*, *Lactococcus lactis*)** Salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana kedokteran di Universitas Islam Sultan Agung Fakultas Kedokteran Semarang adalah karya tulis ilmiah ini.

Penulis menyadari akan kekurangan dan keterbatasan selama menyelesaikan karay tulis ilmiah ini, penulis mendapat bantuan, bimbingan, dan dorongan dari beberapa pihak. Pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih kepada :

1. Dr. dr. Setyo Trisnadi, Sp.FM,. S.H. selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang yang telah membantu dalam pemberian izin data.
2. Dr. dr. Andriana Tjitria Widi Wardhani Sarjana, Sp.THT-BKL., M.Si.Med, Dr. Atina Husaana., M.Si.Apt selaku dosen pembimbing I dan II yang telah meluangkan waktu, tenaga, pikiran, ilmu, serta kesabarannya dalam memberikan bimbingan, nasihat, dan sasaran sehingga karya tulis ilmiah ini dapat terselesaikan.
3. dr. Agung Sulistyanto Sp.THT-BKL , Dr. dr. Istiqomah, Sp.FM, SH, MH. Kes selaku dosen penguji I dan II yang telah memberikan masukan, ilmu, arahan, dan saran serta kesabarannya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini hingga akhir.
4. Ayahanda Abdul Khamid, Ibunda Mulyati, serta adinda Muhammad Bintang Pramudya dan seluruh keluarga yang telah memberikan doa, dukungan, fasilitas, dan motivasi selama penyusunan karya tulis ilmiah ini.

5. Seluruh pihak yang telah memberikan doa, motivasi serta ikut membantu menyelesaikan skripsi ini.

Semoga penelitian ini bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan para pembaca khususnya mahasiswa kedokteran.

Wassalamualaikum wr.wb

Semarang, 7 Januari 2023



Natasya Elestanti Fadhila



DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
SURAT PERNYATAAN.....	iii
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR SINGKATAN	ix
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiii
INTISARI.....	xiv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah.....	3
1.3. Tujuan Penelitian	3
1.3.1. Tujuan Umum.....	3
1.3.2. Tujuan Khusus.....	3
1.4. Manfaat Penelitian	4
1.4.1. Manfaat Teoritis	4
1.4.2. Manfaat Praktis.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1. Rinitis Alergi.....	5
2.1.1. Definisi	5
2.1.2. Etiopatofisiologi	5
2.1.3. Klasifikasi.....	7
2.1.4. <i>Immunoglobulin E</i>	8
2.1.5. Fungsi <i>Immunoglobulin E</i>	9
2.1.6. <i>Imunopatologi Alergi</i>	10
2.2. Alergen	13
2.2.1. Ovalbumin	13
2.3. <i>Cetirizine</i>	13
2.4. Probiotik	14

2.4.1. Definisi.....	14
2.4.2. Klasifikasi.....	15
2.5. Tingkat Keamanan Probiotik	23
2.6. Hubungan Probiotik dengan Rinitis Alergi	24
2.7. Hubungan antara kombinasi probiotik (<i>Lactobacillus acidophillus</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus Salivarius</i> , <i>Bifidobacterium lactis</i> , <i>Lactococcus lactis</i>) dengan Rinitis Alergi dilihat dari Kadar IG E	25
2.8. Kerangka Teori	28
2.9. Kerangka Konsep	29
2.10. Hipotesis	29
BAB III METODE PENELITIAN	30
3.1. Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian.....	30
3.2. Variabel dan Definisi Operasional	30
3.2.1. Variabel.....	30
3.2.2. Definisi Operasional	30
3.3. Populasi dan Sampel Penelitian	31
3.3.1. Populasi.....	31
3.3.2. Sampel.....	32
3.4. Instrumen dan Bahan Penelitian	33
3.4.1. Instrumen Penelitian	33
3.4.2. Bahan Penelitian	33
3.5. Cara Penelitian	33
3.5.1. Pengajuan <i>Ethical Clearence</i>	33
3.5.2. Dosis Probiotik	33
3.5.3. Dosis <i>Cetirizine</i>	34
3.5.4. Persiapan Hewan Coba	34
3.5.5. Pembuatan Hewan Model Rinitis Alergi	35
3.5.6. Kelompok Perlakuan Hewan Coba.....	36
3.5.7. Lama Perlakuan	36
3.5.8. Pengukuran Variabel Penelitian	36
3.6. Alur Penelitian	37

3.7. Tempat dan Waktu Penelitian.....	38
3.7.1. Tempat Penelitian	38
3.7.2. Waktu Penelitian.....	38
3.8. Analisis Hasil	38
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	39
4.1 Hasil Penelitian	39
4.1.1 Hasil Pengukuran Kadar IgE.....	40
4.1.2 Hubungan Antar Kelompok Terhadap Kadar IgE.....	41
4.2 Pembahasan	42
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	47
5.1 Kesimpulan	47
5.2 Saran.....	47
DAFTAR PUSTAKA.....	49
LAMPIRAN	



DAFTAR SINGKATAN



APC	: <i>Antigen Presenting Cell</i>
ARIA	: <i>The Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma</i>
CD4	: <i>Clusters of differentiation 4</i>
DC	: <i>Dendritic Cell</i>
ECF	: <i>Eosinofil Chemotatic Factor</i>
ELISA	: <i>Enzym linked immunoassay</i>
GM-CSF	: <i>Granulocyte macrophage colony stimulating factor</i>
GIT	: <i>Gastrointestinal tract</i>
GOS	: <i>Galacto-Oligosaccharides</i>
IFN- γ	: <i>Interferon Gamma</i>
IG A	: <i>Immunoglobulin A</i>
IG-G	: <i>Immunoglobulin G</i>
IG G2a	: <i>Immunoglobulin G2a</i>
IG E	: <i>Immunoglobulin E</i>
IL-2	: <i>Interleukin 2</i>
IL-3	: <i>Interleukin 3</i>
IL-4	: <i>Interleukin 4</i>
IL-5	: <i>Interleukin 5</i>
IL-6	: <i>Interleukin 6</i>
IL-9	: <i>Interleukin 9</i>
IL-10	: <i>Interleukin 10</i>
IL-12	: <i>Interleukin 12</i>
IL-13	: <i>Interleukin 13</i>
IL-14	: <i>Interleukin 14</i>
LcS	: <i>Lactobacillus Casei Shirota</i>
LCG	: <i>Lactobacillus Casei group</i>
LPS	: <i>Liposakarida</i>
LTA	: <i>Lipoteichoic Acid</i>
MHC	: <i>Major histocompatibility complex</i>

MRS	: <i>Methicillin resitant staphilococcus</i>
NK	: <i>Natural Killer</i>
OVA	: <i>Ovalbumin</i>
PAMPs	: <i>Pathogen associated molecular pattern</i>
PAU	: <i>Pusat studi Pangan dan Gizi</i>
PCR	: <i>Polymerase chain reaction</i>
PH	: <i>Potential hydrogen</i>
PRRs	: <i>Patern recognition receptors</i>
RA	: <i>Rinitis Alergi</i>
SCFA	: <i>Short chain fatty acid</i>
SRS	: <i>Scavenger Receptor</i>
TH-1	: <i>T-helper 1</i>
TH-2	: <i>T-helper 2</i>
TH-7	: <i>T-helper 7</i>
TLR	: <i>Toll Like Receptors</i>
TNF- α	: <i>Tummor necrosis factor</i>
T-reg	: <i>T-regulator</i>
USA	: <i>United state of America</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>



DAFTAR TABEL

Tabel 4.1 Distribusi Frekuensi Kadar IgE.....	40
Tabel 4.2 Uji <i>One Way Anova</i> terhadap nilai rerata IgE tiap kelompok.....	41
Tabel 4.3 Hasil Uji <i>Tamhane</i> terhadap rerata kadar IgE antar dua kelompok	41



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Sensitisasi dan Inflamasi yang Diinduksi Alergen	6
Gambar 2.2. Klasifikasi rinitis alergi menurut ARIA.....	8
Gambar 2.3. Reaksi Alergi.....	12
Gambar 2.4. Ilustrasi Antibakteri <i>L. Achidophillus</i>	17
Gambar 2.5. Ilustrasi efek probiotik <i>L. Casei</i>	19
Gambar 2.6. Kerangka Teori.....	28
Gambar 2.7. Kerangkan Konsep.....	29
Gambar 4.1 Hidung tikus rinitis alergi (gambar kiri), Hidung tikus normal (gambar kanan)	39
Gambar 4.2 Kadar IgE pada semua kelompok penelitian.....	39



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Hasil Uji Normalitas dan Homogenitas	54
Lampiran 2. Hasil Analisis Deskriptif dan Perbedaan Kadar Ig E dengan Uji <i>one way Anova</i>	55
Lampiran 3. Hasil analisis perbedaan rerata kadar IgE.....	57
Lampiran 4. Ethical Clearence	58
Lampiran 5. Surat Ijin Penelitian.....	59
Lampiran 6. Dokumentasi Penelitian.....	60
Lampiran 7 Hasil data tikus.....	63



INTISARI

Rinitis alergi (RA) adalah penyakit atopik dengan gejala bersin-bersin, hidung tersumbat, rhinorrhea jernih, dan pruritis hidung. Penyakit ini adalah respons imun yang dimediasi IgE yang melawan antigen yang dihirup pada fase langsung, dengan fase akhir yang dimediasi leukotrien berikutnya. Dalam pengobatan dan pencegahan alergi, probiotik diberikan kepada pasien dalam upaya mengembalikan homeostasis biologis dan menyeimbangkan sel Th1 dan Th2 dalam sistem imun untuk mempengaruhi respon imun. Sejauh ini, penelitian pengaruh kombinasi probiotik terhadap kadar IgE masih terbatas. Tujuan riset ini yakni mengetahui pengaruh pemberian Kombinasi probiotik sebagai terapi rinitis alergi terhadap kadar IgE pada tikus yang diinduksi ovalbumin.

Penelitian eksperimental ini menggunakan rancangan *post-test only control group design*. Pada penelitian ini menggunakan 4 kelompok perlakuan dengan jumlah 24 tikus yang dibagi secara random ke K1 (kelompok normal), K2 (kontrol negatif), K3 (kontrol positif dengan *Cetirizine* 0,18 mg/grBB), K4 (kelompok perlakuan dengan probiotik 54mg/grBB) Data diuji dengan metode *One Way Anova* dan *Tamhane* menggunakan aplikasi SPSS versi 26.

Hasil penelitian ini didapatkan perbedaan bermakna antara kelompok yang hanya di induksi ovalbumin dan kelompok yang telah diberi terapi kombinasi probiotik. Hasil uji analisis dengan uji *One Way Anova* didapatkan hasil $p=0,000$ dan uji *Tamhane* $p=0,000$.

Penelitian ini menyimpulkan bahwa pemberian kombinasi probiotik mampu menurunkan kadar IgE pada tikus yang diinduksi ovalbumin sehingga berpotensi sebagai terapi rinitis alergi.

Kata Kunci : Rinitis alergi, probiotik, ovalbumin, , IgE

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Rinitis alergi secara klinis didefinisikan sebagai gejala-gejala hipersensitivitas pada hidung yang diinduksi oleh inflamasi (seringkali IgE-*dependent*) setelah terpapar alergen. Gejala-gejala rinitis alergi termasuk rinore, hidung tersumbat, hidung gatal-gatal, bersin, dan *postnasal drip* yang reversibel (Tanaka & Amaliah, 2020). Rinitis alergi merupakan masalah kesehatan global yang dapat berdampak pada kualitas hidup dan seringkali berhubungan dengan *multiple co-morbidity* (Tjitria & Soetoko, 2007). Tatalaksana Rinitis alergi yang utama adalah menghindari paparan alergen secara langsung, namun tidak semua orang bisa menerapkan hal tersebut. Pemberian salah satu terapi obat anti histamin menjadi pilihan yang praktis untuk mnegurangi gejala rintitis alergi, akan tetapi pada obat anti histamin memiliki efek samping sedatif yang dapat mempengaruhi kualitas hidup penderita seperti penurunan pada aktivitas sosial dan gangguan psikologis (Susanto & Makagiansar, 2022).

Berdasarkan survey WHO sebanyak 400 juta populasi di dunia menderita rinitis alergi dan diperkirakan angka kejadian akan selalu bertambah. Lebih dari 50 juta orang Amerika menderita penyakit alergi setiap tahun, menurut *The National Institute of Allergy and Infectious Diseases*. 36 juta orang menderita rinitis alergi. Rinitis alergi (RA) dapat

diklasifikasikan sebagai musiman (intermiten) atau persisten (kronis), dengan sekitar 20% kasus menjadi musiman, 40% persisten, dan 40% dengan gejala keduanya. Interaksi kompleks antara faktor genetik dan lingkungan sebagian berkontribusi pada perkembangan penyakit alergi dengan memengaruhi perkembangan selama kehidupan pranatal dan awal kehidupan. Menurut catatan Riskesdas (2021) didapatkan angka sebesar 66.4% pasien dengan Rinitis alergi berusia 10 – 29 tahun dan 45.1% di antaranya adalah pelajar (Dewi Nurhutami, *et al*, 2020).

Probiotik melindungi dari reaksi alergi yang diinduksi alergen dengan mengaktifkan T Regulator (Treg) - respon imun Th1 dan menekan respon imun Th2. Untuk mengontrol inflamasi alergi, probiotik juga meningkatkan produksi sitokin anti inflamasi oleh sel sistem imun dan menekan sitokin pro inflamasi pada organ target (Özdemir, 2013). Bakteri *Lactobacillus casei Shirota (LcS)* non-patogen dapat memengaruhi sistem kekebalan alami dengan meningkatkan fagositosis makrofag (Tjitria & Soetoko, 2007) dan sitotoksitas sel *natural killer* (NK). Administrasi LcS juga menunjukkan induksi respon imun yang dimediasi Th1, yang meliputi peningkatan kadar IFN γ dan IL-12 dan penurunan kadar IL-4 dan IgE (Rosita, *et al.*, 2005). Menurut penelitian sebelumnya, mengobati pasien rinitis alergi dengan susu fermentasi dan LcS dapat menurunkan kadar IgE. Pada penyakit alergi, pemberian kombinasi probiotik dapat mengurangi sitokin inflamasi dan meningkatkan permeabilitas usus secara *in vitro*, terapi

kombinasi probiotik sebagai alternatif memiliki banyak potensi (Özdemir, 2013).

Berdasarkan uraian latar belakang diatas, peneliti tertarik mengkaji mengenai terapi kombinasi probiotik untuk menurunkan kadar *Immunoglobulin E*.

1.2. Rumusan Masalah

“Apakah terdapat pengaruh pemberian kombinasi probiotik (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus Salivarius*, *Bifidobacterium lactis*, *Lactococcus lactis*) terhadap penurunan kadar imunoglobulin E pada tikus model rinitis alergi”

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui pengaruh pemberian kombinasi probiotik (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus Salivarius*, *Bifidobacterium lactis*, *Lactococcus lactis*) terhadap penurunan kadar imunoglobulin E pada tikus model rinitis alergi.

1.3.2. Tujuan Khusus

1.3.2.1 Mengetahui rerata kadar IgE pada tikus jantan galur wistar.

1.3.2.2 Mengetahui rerata kadar IgE pada tikus jantan galur wistar yang diinduksi OVA.

1.3.2.3 Mengetahui rerata kadar IgE pada tikus jantan galur wistar yang diinduksi oleh OVA + cetirizine 0,18mg.

1.3.2.4 Mengetahui rerata kadar IG-E pada tikus jantan galur wistar

yang diinduksi oleh OVA + kombinasi probiotik 54 mg/gBB.

1.3.2.5 Mengetahui perbedaan rerata kadar IG-E pada setiap perlakuan pada penelitian.

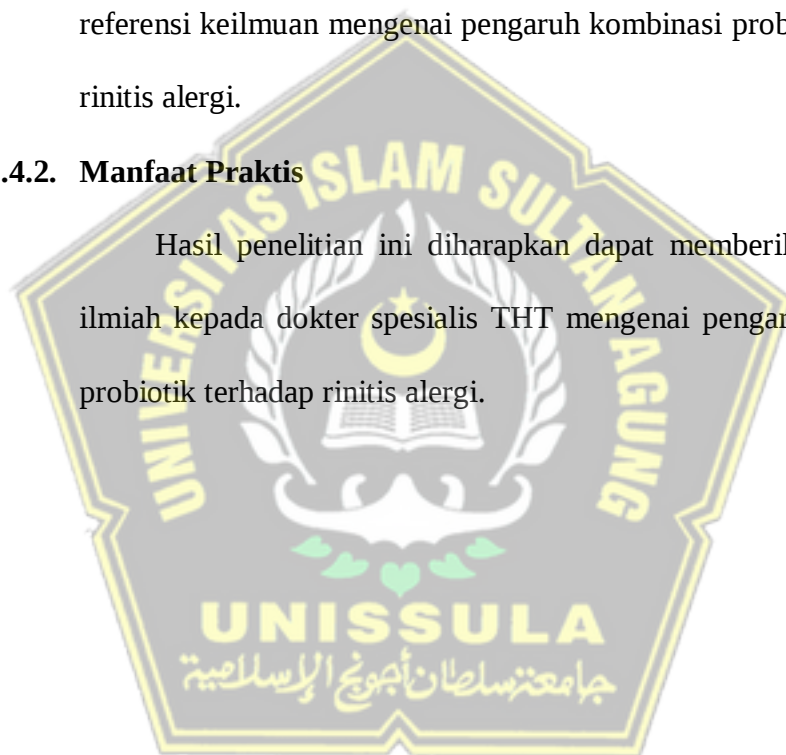
1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Teoritis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat dimanfaatkan sebagai referensi keilmuan mengenai pengaruh kombinasi probiotik terhadap rinitis alergi.

1.4.2. Manfaat Praktis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah kepada dokter spesialis THT mengenai pengaruh kombinasi probiotik terhadap rinitis alergi.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Rinitis Alergi

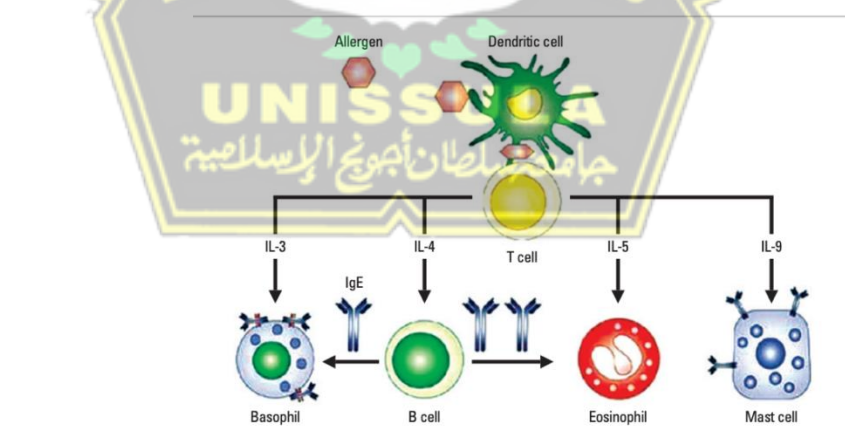
2.1.1. Definisi

Rinitis alergi (RA) adalah penyakit atopik dengan gejala bersin-bersin, hidung tersumbat, rhinorrhea jernih, dan pruritis hidung. Penyakit ini adalah respons imun yang dimediasi IgE yang melawan antigen yang dihirup pada fase langsung, dengan fase akhir yang dimediasi leukotrien berikutnya (Akhoury & House, 2021). Penelitian terbaru menunjukkan bahwa rinitis alergi merupakan komponen penyakit saluran napas sistemik yang memengaruhi seluruh saluran pernapasan. Sebelumnya, rinitis alergi dianggap sebagai kondisi yang hanya menyerang hidung dan saluran hidung. Bagian atas (hidung, rongga hidung, sinus paranasal, tabung Eustachius, faring, dan laring) dan bagian bawah (trakea, saluran bronkial, bronkiolus, dan paru-paru) saluran pernapasan terhubung dalam sejumlah cara fisiologis, fungsional, dan imunologis (Small, *et al.*, 2018).

2.1.2. Etiopatofisiologi

Setelah terpapar alergen yang menyebabkan rinitis alergi, banyak sel inflamasi, seperti sel mast, sel T CD4-positif, sel B, makrofag, dan eosinofil, menyusup ke lapisan hidung. Alergen ini

biasanya berupa partikel kotoran seperti bulu tungau debu, debu di udara, dan bulu kecoa. hewan, jamur, dan serbuk sari). Mayoritas sel T yang masuk ke mukosa hidung pasien alergi adalah sel T helper 2 (Th2) yang melepaskan sitokin yang meningkatkan produksi imunoglobulin, seperti interleukin (IL)-3, IL-4, IL-5, dan IL -13. Produksi sel plasma E (Ig E). Pelepasan mediator seperti histamin dan leukotrien, yang bertanggung jawab untuk gatal, rinore, sekresi lendir, dan kontraksi otot polos di paru-paru, dipicu oleh pengikatan silang Ig E yang terikat pada sel mast oleh alergen. Respons inflamasi fase akhir, yang dipicu oleh mediator dan sitokin yang dilepaskan selama fase awal respons imun terhadap alergen pemicu, menghasilkan gejala berulang, biasanya hidung tersumbat yang sering menetap (Small, *et al.*, 2018).



Gambar 2.1. Sensitisasi dan Inflamasi yang Diinduksi Alergen

Sel dendritik pada permukaan mukosa adalah contoh sel penyaji antigen (APC), yang memproses alergen dan mengantarkan sejumlah peptida dari alergen ke molekul MHC kelas II. Sel T CD4+

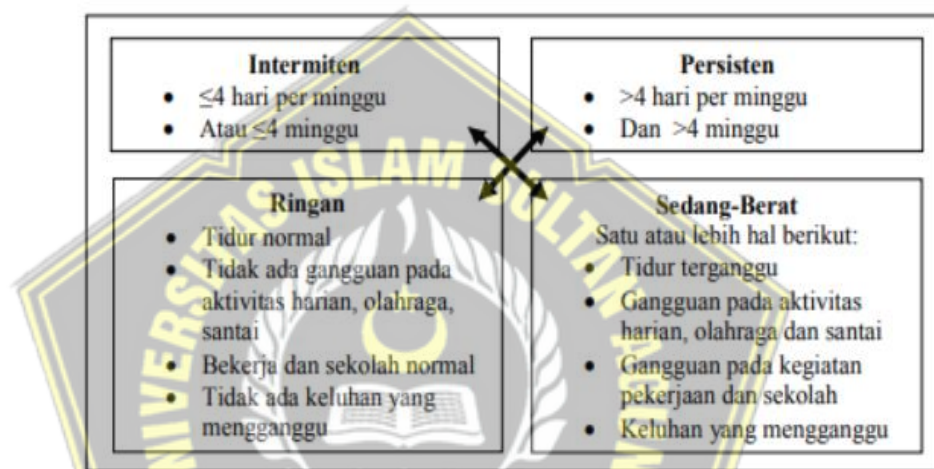
menjadi sel Th2 spesifik alergen sebagai hasil dari molekul MHC kelas II dan kompleks antigen yang bertindak sebagai sel T pada sel T CD4+. Beberapa sitokin disekresikan oleh sel Th2 teraktivasi, yang menyebabkan peralihan isotipe sel B, produksi IgE spesifik, dan proliferasi eosinofil, sel mast, dan neutrofil (Min, 2010). Infiltrasi eosinofil dan obliterasi mukosa hidung dapat menyebabkan hipersensitivitas yang dimediasi non-Ig E. Bersin, rinore, dan pruritus hidung adalah tanda-tanda bahwa mukosa hidung sekarang hiperaktif terhadap rangsangan normal seperti udara dingin dan asap tembakau (Akhouri & House, 2021).

2.1.3. Klasifikasi

Rinitis diklasifikasikan ke dalam salah satu kategori berikut: menurut etiologi: diperantarai Ig E (alergi), otonomik, menular dan idiopatik (tidak diketahui). Tetapi setelah kemajuan pengetahuan, Durasi gejala (intermiten atau persisten) dan tingkat keparahan (ringan, sedang, atau berat) digunakan untuk mengklasifikasikan rinitis alergi (Small, *et al.*, 2018).

The Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) telah mengklasifikasikan rinitis alergi "intermiten" sebagai gejala yang timbul kurang dari 4 hari per minggu atau kurang dari 4 minggu berturut-turut, dan rinitis alergi "persisten" sebagai gejala yang muncul lebih dari 4 hari/minggu dan selama lebih dari 4 minggu berturut-turut. Gejalanya diklasifikasikan sebagai ringan ketika

pasien tidak memiliki gangguan dalam tidur dan mampu melakukan aktivitas normal (termasuk kerja atau sekolah). Jika gejala secara signifikan memengaruhi tidur atau aktivitas sehari-hari, atau jika dianggap mengganggu, maka dianggap sedang atau parah. Mengklasifikasikan keparahan dan durasi gejala sangat penting karena akan mengarahkan strategi pengobatan untuk setiap pasien.



Gambar 2.2. Klasifikasi rinitis alergi menurut ARIA

2.1.4. *Immunoglobulin E*

Kelas glikoprotein yang dikenal sebagai *imunoglobulin* dapat ditemukan dalam serum atau cairan tubuh lainnya dari hampir semua mamalia. terdiri antara 4% dan 18% karbohidrat dan polipeptida mulai dari 82% sampai 96%. Rantai H, atau rantai berat, *imunoglobulin* memiliki berat molekul 55.000, sedangkan rantai L, atau rantai ringan, memiliki berat molekul 22.000. Kedua jenis rantai polipeptida ini terdiri dari serangkaian asam amino. Ada dua rantai H dan satu rantai L di setiap rantai *imunoglobulin* dasar. Ikatan

disulfida menghubungkan kedua rantai ini sedemikian rupa sehingga membentuk struktur yang simetris. Hampir 110 asam amino diapit oleh ikatan disulfida di area domain yang termasuk rantai H atau rantai L. Ikatan disulfida menghubungkan dua rantai bersama-sama. Rantai L *imunoglobulin E* terdiri dari dua jenis kappa dan lambda sedangkan rantai H terdiri dari rantai E dengan lima domain. Enzim papain memisahkan imunoglobulin menjadi tiga komponen, dua di antaranya adalah fragmen H dan L. Susunan asam amino fragmen ini ditentukan oleh variabilitas antigen. Fragmen lain yang dikenal sebagai Fc memiliki urutan asam amino tetap dan rantai H. Sifat antigenik fragmen Fc, yang menentukan aktivitas imunoglobulin, tidak berikatan dengan antigen. Unit imunoglobulin dasar dipecah oleh enzim pepsin menjadi bagian sebelum ikatan disulfida pada gugus karboksil terminal. Ini menghilangkan sebagian besar urutan asam amino yang mengontrol sifat penentu antigenik, tetapi imunoglobulin masih memiliki sifat antigenik. Dengan dua tempat pengikatan antigen, fragmen Fab yang tersisa membentuk rantai yang dikenal sebagai F(ab₂) (Pratiwi, 2017).

2.1.5. Fungsi *Immunoglobulin E*

Respon imun adalah respon tubuh terhadap paparan benda asing. Efek positif dari respon imun ini adalah munculnya proses imunisasi imun terhadap antigen; efek negatif akan menjadi respon hipersensitivitas. Respons tubuh yang berlebihan terhadap suatu

antigen akan mengganggu efek perlindungan sistem kekebalan tubuh, mengakibatkan kerusakan jaringan, dan dikenal sebagai hipersensitivitas. Bentuk kerusakan yang paling cepat adalah kerusakan sel, yang mengakibatkan pelepasan mediator seperti histamine, serotonin, bradikinin, SRS-A, lecotrin, eosinophil chemotactic factor (ECF), dan sebagainya dari sel basofil, mast, dan plasma. Asma, rinitis alergi, dan dermatitis atopik adalah kemungkinan hasil dari reaksi ini, seperti syok. Perlahan-lahan akan merusak jaringan dengan membunuh sel darah merah sitotoksik yang menyerang organ seperti ginjal (glomerulonefritis), reaksi tuberkulin, dan lain-lain. Reaksi anafilaksis tipe I, di mana antigen bergabung dengan Ig E untuk berikatan dengan sel mast, basofil, dan plasma, melibatkan Ig E. Hal ini dapat terjadi dalam hitungan menit. Oleh karena itu, fungsi utama IgE adalah mencegah masuknya antigen dalam tubuh melalui mukosa. Ig E yang menempel pada sel mast dapat mengikat antigen yang tidak ditahan oleh Ig A (Hikmah & Dewanti, 2010).

2.1.6. *Imunopatologi Alergi*

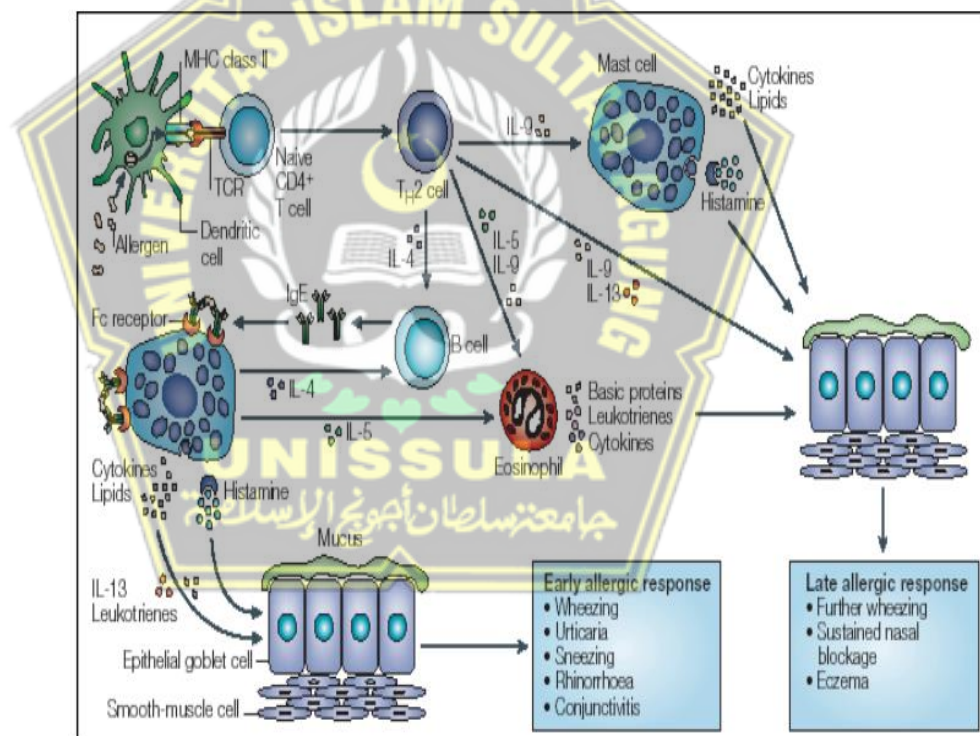
Aktivasi sel kompeten imun menjadi sel struktural, sel mast, eosinofil, dan basofil, respons mediator terhadap organ target, dan tahapan timbulnya gejala merupakan tahapan reaksi alergi. APC (Antigen Presenting Cells) akan memproses alergen yang berhasil masuk ke dalam tubuh. Aktivasi limfosit T akan dipicu oleh

presentasi peptida alergen oleh APC. Limfosit Th2 akan dirangsang untuk menghasilkan sitokin akibat aktivasi limfosit T oleh APC yang memproses alergen. Respons imun adaptif Th1, Treg, atau Th2 sel Dendritik (DC) ditentukan oleh kontrol mereka terhadap reseptor pengenalan pola khusus (PRR), juga dikenal sebagai reseptor seperti Toll (TLR), melalui respons imun bawaan.

Limfosit Th1 membuat IL-2, IFN-, dan TNF-, sedangkan limfosit Th2 membuat GM-CSF dan IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, dan IL-13. Fenotipe Th2 diperoleh oleh limfosit Th1 yang baru saja diaktifkan oleh alergen. Produksi sitokin limfosit Th2, khususnya IL-4, akan menghambat perkembangan Th1, dan produksi sitokin limfosit Th1, khususnya TNF, akan menghambat perkembangan Th2. Th1 dan Treg, yang menjaga keseimbangan Th1 dan Th2, diatur oleh probiotik. Sitokin Th2 merangsang produksi sel mast, basofil, dan eosinofil ketika berinteraksi dengan limfosit B dan menyebabkan limfosit B berdiferensiasi menjadi sel plasma yang menghasilkan Ig E. Sel mast mengalami degranulasi akibat interaksi antara alergen, sel mast, dan Ig E.

Mediator histamin akan dilepaskan ketika sel mast mengalami degranulasi sebagai respons terhadap rangsangan proses alergi. Reseptor histamin pada organ target akan berikatan dengan histamin yang dikeluarkan oleh sel mast. Reaksi alergi akan terjadi jika histamin berinteraksi dengan reseptornya pada organ target. Reseptor

H1-histamin berperan lebih dari sekedar mediator penyebab alergi pada proses inflamasi. Produksi mediator penyebab alergi dipengaruhi oleh reseptor H2-histamin. Gatal, nyeri kulit, dan peningkatan permeabilitas perifer dan vasodilatasi semuanya disebabkan oleh reseptor H2-histamin, sedangkan reseptor H3-histamin meningkatkan pelepasan neurotransmitter seperti histamin, norepinefrin, asetilkolin, peptida, dan 5-hidroksitriptamin (Endaryanto, Harsono, 2005).



Gambar 2.3. 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)

2.2. Alergen

2.2.1. Ovalbumin

Ovalbumin merupakan allergen yang bertanggung jawab terhadap terjadinya reaksi allergen tipe I. sensitasi dengan ovalbumin baik secara inhalasi, oral, maupun intraperitoneal terbukti dapat merubah kecenderungan respon imun mencit ke arah Th2 (setyani, 2012). Ovalbumin secara luas digunakan sebagai allergen dalam membentuk hewan model asma, alergi makanan dan kulit (sun *et al.*, 2019). Paparan kronik ovalbumin sebagai allergen akan menimbulkan perubahan struktur saluran nafas dan inflamasi (Barlianto *et al.*, 2009)

Pemberian ovalbumin memberikan gambaran peningkatan immunoglobulin E dan terjadi inflamasi yang ditandai dengan infiltrasi sel radang dan eosinophil pada histopatologi saluran pernapasan (Tang *et al.*, 2006). Ovalbumin secara imunologi digunakan untuk merangsang munculnya alergi pada saluran pernapasan sehingga meningkatkan respon immunoglobulin E dan memicu reaksi inflamasi (Xiao *et al.*, 2013).

2.3. Cetirizine

Cetirizine merupakan golongan obat antihistamin generasi kedua dengan efek sedatif yang cenderung rendah. *Cetirizine* memiliki afinitas

yang tinggi untuk reseptor H1 yang menyebabkan cetirizine memiliki efek dan onset yang lebih kuat dan cepat. Secara klinis cetirizine terbukti memiliki khasiat terhadap pasien dengan rinitis alergi dan dapat meningkatkan kualitas hidup serta mengurangi gejala. Penggunaan cetirizine melalui oral akan dimetabolisme di hati dan diserap usus serta konsentrasi plasma maksimal dapat dicapai dalam waktu 1-2 jam. Kurang lebih 70% bagian dari dosis yang dikonsumsi akan di eksresikan melalui urin dan 10% akan dikeluarkan melalui feses (Corsico, A.G., 2019).

2.4. Probiotik

2.4.1. Definisi

Probiotik didefinisikan sebagai mikroorganisme hidup yang memberikan manfaat kesehatan pada inang bila diberikan dalam jumlah yang memadai. Sejarah penggunaan probiotik dengan akses yang luas mencerminkan tingkat keamanannya yang tinggi. Umumnya, bakteri probiotik perlu memiliki seperangkat kriteria untuk menginduksi efek yang menguntungkan, termasuk: (1) resistensi terhadap PH, empedu dan enzim pencernaan; (2) mencegah pengikatan patogen dan antigen oral ke sel epilepsi; (3) meningkatkan kemungkinan khasiat biologis pada manusia; (4) efek langsung terhadap toksisitas bakteri, virus, jamur dan parasit; dan (5) toleransi yang tepat dan kepentingannya dalam penggunaan klinis untuk keamanannya. Tubuh manusia dijajah (terutama saluran

pencernaan) oleh 10-100 triliun mikroba, termasuk bakteri, *archaea*, virus, dan mikroba eukariotik. Mikrobiota usus asli dikenal sebagai kontributor utama dalam mempertahankan fisiologi biasa, homeostasis imun, dan produksi energi selama hidup.

Produk protein dan metabolit mikroba ini memainkan peran penting dalam pengembangan dan homeostasis sejumlah fungsi tubuh. Komunikasi antara mikroorganisme ini dan inang telah berkembang di seluruh evolusi mamalia, menghasilkan komunitas mikroba gastrointestinal yang khas pada manusia. Komunitas mikroba tetap stabil dari waktu ke waktu, terlebih lagi, makanan dan faktor lingkungan lainnya dapat memengaruhi komunitas mikroba (Eslami, *et al.*, 2020)

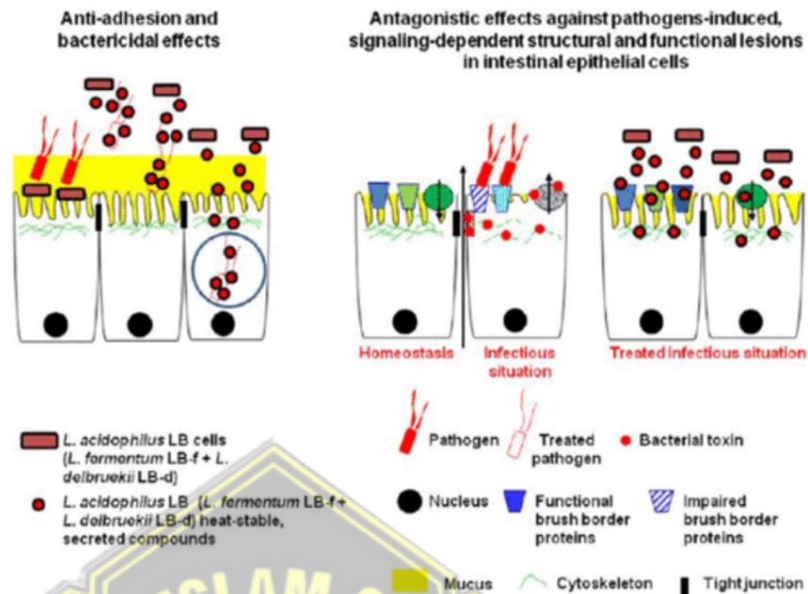
2.4.2. Klasifikasi

1. *Lactobacillus Acidophilus*

L. acidophilus, awalnya bernama *Bacillus acidophilus*, awalnya diisolasi dari saluran pencernaan manusia (tinja bayi) pada tahun 1900 oleh Moro. *L. acidophilus* adalah basil pendek (2–10 µm), Gram-positif yang tumbuh optimal dari 37 hingga 42°C dan dapat berkembang pada suhu setinggi 45°C. Ia mencapai pertumbuhan tertinggi dengan pH antara 5,5 dan 6,0, dan pertumbuhannya berhenti pada pH 4,0. *L. acidophilus* adalah organisme homofermentatif obligat yang memfermentasi karbohidrat untuk menghasilkan asam laktat, dan merupakan

salah satu *Lactobacillus* yang paling tidak toleran terhadap oksigen. Studi menunjukkan bahwa konsumsi makanan adalah faktor utama dalam memperoleh pembawa *L. acidophilus* manusia. *L. acidophilus* memiliki peran pada aktivitas antibakterinya terutama pada mekanisme di bawah ini :

- Memiliki aktivitas yang mirip dengan antibiotik. Molekul yang disekresikan dalam kultur *L. acidophilus* mengarahkan aktivitas pembunuh yang bergantung waktu terhadap bakteri enterovirulen utama (*Salmonella typhimurium*, *Listeria monocytogenes*, *Shigella flexneri*, *Yersinia enterocolitica*, *E. coli* enteropatogenik, dan *H. pylori*), terlokalisasi secara luminal dan bakteri patogen menempel pada brush border atau terinternalisasi dalam sel epitel usus terpolarisasi.
- Memiliki aktivitas bakterisida intravakuolar dan bakteriostatik. Menunjukkan efek terhadap *S. typhimurium*.
- Memiliki sifat perekat dan sitoprotektif.
- Pembuatan biofilm yang melindungi enterosit terhadap *E. coli* yang melekat secara difus yang terkait dengan diare, *E. coli* enterovirulen, *S. typhimurium*, *L. monocytogenes*, dan *Yersinia pseudotuberculosis* (Remes-Trcoche, et al., 2020)



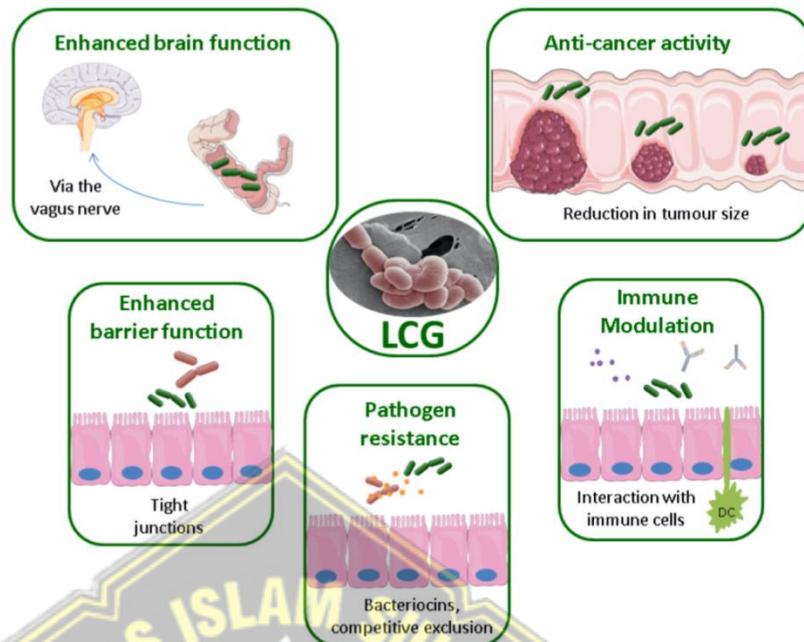
Gambar 2.4. Ilustrasi Antibakteri *L. Achidophilus*

Pada rinitis alergi, aktivasi sel mast dimulai dengan pengikatan antigen ke IgE, dan Pelepasan banyak mediator kimia, termasuk histamin, dipicu oleh ikatan silang IgE pada permukaan sel mast, leukotrien, dan prostaglandin. *L. Achidophilus* memiliki efek anti-alergi melalui penghambatan produksi Ig E spesifik antigen. Terlihat pada sebuah penelitian yang memberikan *L. Achidophilus* selama beberapa minggu terbukti secara signifikan dapat menurunkan Ig E (Sunada, 2007)

2. *Lactobacillus Casei*

Lactobacillus casei adalah Gram-positif, non-motil, non-sporulasi dan bakteri katalase-negatif. Sel adalah batang berukuran $0,7-1,1 \times 2,0-4,0$ m, seringkali dengan ujung persegi, yang cenderung membentuk rantai. Kelompok *Lactobacillus*

casei (LCG), terdiri dari *Lactobacillus casei* yang terkait erat, *Lactobacillus paracasei*, dan *Lactobacillus rhamnosus* adalah beberapa spesies probiotik *lactobacillus* yang paling banyak diteliti dan diterapkan. (Hill, *et al.*, 2018). Ketiga spesies tersebut telah dipelajari secara ekstensif, diklasifikasikan dan direklasifikasi karena sifat mempromosikan kesehatan mereka. *Lactobacillus casei* ditemukan dalam berbagai sayuran dan buah-buahan dan makanan fermentasi. *L. casei* telah dipelajari secara ekstensif sebagai kultur starter fermentasi dan sebagai probiotik. Secara khusus, *L. casei* secara umum dikenal sebagai organisme yang sama. Agar berguna sebagai strain probiotik, ia dapat menempel pada mukosa usus dan mampu menjajah usus. Dengan demikian, kemampuan organisme probiotik untuk menempel pada mukosa gastrointestinal inang adalah salah satu kriteria yang digunakan untuk memilih mikroba probiotik dan merupakan prasyarat untuk kolonisasi inang sementara. Efisiensi tinggi dari kolonisasi usus telah diterima sebagai cara yang menarik untuk memperpanjang waktu retensi usus dan efek menguntungkan mikroba pada inang dengan mempromosikan interaksi dengan epitel inang dan sel imun (Jung , *et al.*, 2021)



Gambar 2.5. Ilustrasi efek probiotik *L. Casei*

Pada pemberian probiotik *L. Casei* selama 1 bulan di 3 perlakuan pada tikus model atopi yaitu diberikan sebelum sensitisasi, diberikan setelah sensitisasi sebelum perlakuan, diberikan setelah sensitisasi dan perlakuan terbukti pada semua kelompok, kadar Ig-E menurun secara signifikan (De Petrino, 2002)

3. *Lactobacillus Salivarius*

Lactobacillus salivarius adalah bagian dari mikrobiota asli saluran pencernaan (GIT) dan rongga mulut manusia dan hamster. *Lactobacillus salivarius* menjadi salah satu probiotik yang menjanjikan yang umumnya diisolasi dari saluran pencernaan manusia, babi, dan unggas (GIT), banyak di antaranya adalah produsen bakteriosin sub-kelas IIa, IIb dan IIc

yang tidak dimodifikasi. Bakteriosin dapat memfasilitasi pengenalan produsen, secara langsung menghambat invasi strain atau patogen yang bersaing, atau memodulasi komposisi mikrobiota dan mempengaruhi sistem kekebalan inangnya (Raftis, *et al.*, 2011)

Sebuah penelitian menunjukkan pemberian *L. Salivarius* secara oral pada tikus model asma yang diinduksi menggunakan ovalbumin (OVA) tidak memberikan efek yang signifikan pada kadar Ig-G , namun terbukti dapat menurunkan kadar OVA spesifik-Ig-E (Li, *et al.*, 2020)

4. *Bifidobacterium Lactis*

Lactis ditunjukkan sebagai batang negatif katalase Gram-positif, asporogen, dengan morfologi ireguler dan dikonfirmasi sebagai anggota genus *Bifidobacterium* dengan adanya aktivitas fruktosa-6-fosfat fosfoketolase. Spesifikasi dari *B. lactis* HN019 ditentukan berdasarkan pola fermentasi karbohidrat dan reaksi primer spesifik spesies. Pola fermentasi karbohidrat menunjukkan spesies "*lactis*" tetapi tidak sepenuhnya konsisten dengan strain referensi *B. lactis*. HN019 membentuk asam dari glukosa, laktosa, rafinosa, dan ribosa, sedangkan jenis strain juga positif untuk pati, xilosa, dan arabanosa (Sanders, 2006). *B. lactis* adalah subspecies spesifik non-inang yang ditularkan di antara berbagai hewan. Habitat alaminya adalah saluran

pencernaan. Namun, sering dianggap sebagai spesies bukan penghuni usus manusia. Memang hanya sedikit terdeteksi pada kotoran bayi. Faktanya, *B. lactis* diduga tidak dapat menggunakan sumber karbon yang ada di usus manusia, karena memiliki sejumlah hipotetis glikosil hidrolase dan jalur karbohidrat. Namun, beberapa strain *B. lactis* telah terbukti mampu memetabolisme struktur Galacto-OligoSaccharides (GOS) (Marsaux, *et al.*, 2020).

Pada penelitian menggunakan tikus model alergi makanan diberikan *Bifidobacterium Lactis* menunjukkan hasil kadar Ig-E yang menurun secara signifikan. Mekanisme yang mungkin terlibat adalah dengan mengatur keseimbangan Treg/sel Th7 (Liu, *et al.*, 2018)

5. *Lactococcus Lactis*

Lactococcus lactis telah digunakan selama berabad-abad dalam fermentasi makanan terutama keju, yoghurt, dan sejenisnya, sehingga secara umum dianggap aman. tentang 2600 bakteri asam laktat yang berasal dari 202 sampel dari berbagai sumber, seperti susu mentah, produk susu, rumput mentah dan sayuran fermentasi menjadi sasaran skrining untuk *L. lactis*. Strain ini diisolasi secara anaerobik dengan metode kultur pelat biasa menggunakan pelat agar MRS pada suhu 30°C atau 37°C. Strain J50, J52 dan J54, yang sebelumnya telah diidentifikasi

sebagai *L. lactis subsp. cremoris*, dimasukkan dalam skrining. Setiap isolat diselidiki dengan PCR spesifik *L. lactis* yang ditargetkan *gadB* dan pencernaan endonuklease restriksi berikutnya seperti yang dijelaskan sebelumnya. tentang 2600 bakteri asam laktat yang berasal dari 202 sampel dari berbagai sumber, seperti susu mentah, produk susu, rumput mentah dan sayuran fermentasi menjadi sasaran skrining untuk *L. lactis*. Strain ini diisolasi secara anaerobik dengan metode kultur pelat biasa menggunakan pelat agar MRS pada suhu 30°C atau 37°C. Strain J50, J52 dan J54, yang sebelumnya telah diidentifikasi sebagai *L. lactis subsp. cremoris*, dimasukkan dalam skrining. Setiap isolat diselidiki dengan PCR spesifik *L. lactis* yang ditargetkan *gadB* dan pencernaan endonuklease restriksi berikutnya (Nomura, *et al.*, 2006)

Pemberian *L. Lactis* pada tikus yang diinduksi OVA dapat menurunkan kadar total Ig-E. walaupun begitu , pada penelitian tersebut diberikan beberapa variasi *L. Lactis* yaitu *L. Lactis* hidup dan yang telah mati karena dipanaskan. Pemberian yang mampu menurunkan kadar total Ig-E adalah *L. Lactis* yang masih hidup. Dipercaya bahwa *L. Lactis* yang mampu melewati saluran pencernaan hanya yang masih hidup. Sehingga kunci penting dalam penelitian ini adalah pemberian *L. Lactis* yang telah mati

setelah dipanaskan mungkin dapat mempengaruhi fungsinya dalam mensupresi produksi Ig-E (Yoshida, *et al.*, 2011)

Kombinasi probiotik telah lama digunakan dan banyak diteliti berhasil dalam menurunkan kadar profil inflamasi dalam respon alergi. Namun belum ada penelitian yang menggabungkan kelima probiotik diatas dalam efeknya pada respon alergi.

2.5. Tingkat Keamanan Probiotik

Probiotik adalah mikroorganisme hidup yang dianggap aman karena sejarah penggunaannya yang panjang dalam makanan dan produk susu selama lebih dari seratus tahun. Probiotik umum adalah *Lactobacillus* dan *Bifidobacterium*, beberapa strain *Enterococcus* dan umumnya spesies *Saccharomyces*. Karena probiotik telah terbukti mempengaruhi sistem imun bawaan dan adaptif, kekhawatiran teoretis tentang potensi probiotik untuk merangsang respon imun pada beberapa individu, mungkin yang mengarah ke autoimun atau peradangan belum dilaporkan pada subjek manusia mana pun Usus bertindak sebagai penghalang yang sangat cerdas dan organ komunikasi antara lingkungan bakteri luminal dan inang.

Oleh karena itu, kegagalan komunikasi ini karena hilangnya fungsi penghalang atau kegagalan mekanisme toleransi telah dikaitkan dengan penyakit, biasanya sebagai infeksi oportunistik pada beberapa pasien predisposisi dan perkembangan peradangan. Selain itu, keberadaan gen

resistensi antibiotik yang dapat ditransfer, yang terdiri dari risiko teoretis transfer ke mikroba usus yang tidak terlalu berbahaya, juga harus dipertimbangkan.

2.6. Hubungan Probiotik dengan Rinitis Alergi

Mengurangi paparan mikroorganisme adalah salah satu mekanisme utama untuk meningkatkan prevalensi penyakit alergi selama beberapa dekade terakhir. Saat ini, pengurangan paparan mikroorganisme (meningkatkan kondisi alergi) telah ditunjukkan pada faktor-faktor seperti diet, penggunaan antibiotik, vaksinasi dan peningkatan kesehatan. Mikrobiota pencernaan memberikan sejumlah besar kontaminasi mikroba untuk pertumbuhan bayi. Terdapat lebih dari 10¹⁵ mikroorganisme yang mengandung 1000 spesies berbeda yang berkoloni di saluran pencernaan. Dalam kondisi normal, bakteri ini memainkan peran yang bermanfaat dalam pencernaan makanan, pengembangan, dan pertumbuhan sistem kekebalan, kontrol, dan pertumbuhan sel epitel usus dan diferensiasinya. Bakteri komensal juga memainkan peran penting dalam fermentasi serat makanan, selain vitamin esensial, sejumlah besar asam lemak rantai pendek (SCFA) juga dilepaskan. Kolonisasi bakteri komensal terjadi segera setelah lahir dan selama tahun-tahun pertama kehidupan. Perolehan mikrobiota saluran cerna mempengaruhi jenis persalinan, mikrobiota ibu, serta faktor genetik, menyusui, dan faktor lingkungan lainnya.

2.7. Hubungan antara kombinasi probiotik (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus Salivarius*, *Bifidobacterium lactis*, *Lactococcus lactis*) dengan Rinitis Alergi dilihat dari Kadar IG E

Pemberian probiotik pada penderita alergi merupakan upaya memperbaiki homeostatis sistem biologis dalam upaya imunomodulasi respon imun dengan menyeimbangkan kadar Th1 dan Th2. Th2 adalah penyebab alergi, dan untuk mengobatinya, Th1 dan Th2 harus seimbang. Probiotik digunakan dalam pengobatan alergi karena dapat mengendalikan flora normal dalam saluran pencernaan dan menimbulkan efek fisiologis yang baik bagi kesehatan inangnya. Karena mengandung molekul tertentu di dinding selnya, probiotik juga mampu menjadi aktivator kuat sistem kekebalan tubuh bawaan. PAMP, atau pola molekuler terkait patogen, adalah molekul spesifik dalam mikrobiologi. PPR, atau reseptor pengenalan pola spesifik, adalah reseptor yang mengenali molekul tertentu.. Probiotik mengandung asam *Lipoteichoic* (LTA), yang merupakan salah satu PAMP dan molekul aktif biologis khusus bakteri gram positif yang menunjukkan efek biologis yang sama (seperti induksi sitokin) seperti LPS (Eslami, *et al.*, 2020).

Sistem imun bawaan difokuskan pada pengaktifan NF-B pada tingkat molekuler, yang dapat memicu transkripsi beberapa sitokin proinflamasi sebagai respons terhadap stimulasi mikroba. Ia mampu memunculkan respons imun Th1 dan Treg dalam perannya sebagai penghubung antara sistem TLR adaptif dan sistem imun bawaan. Saat terpapar mikroba,

reseptor seperti Toll 2 dan 4 diketahui memainkan peran penting dalam mempolarisasi respons imun. Oleh karena itu, gagasan bahwa probiotik dapat digunakan untuk mencegah alergi didasarkan pada induksi aktif dari respon imun yang dimulai pada sistem bawaan dan membawa inang kembali ke keadaan keseimbangan Th1 dan Th2 (Endaryanto, *et al.*, 2005).

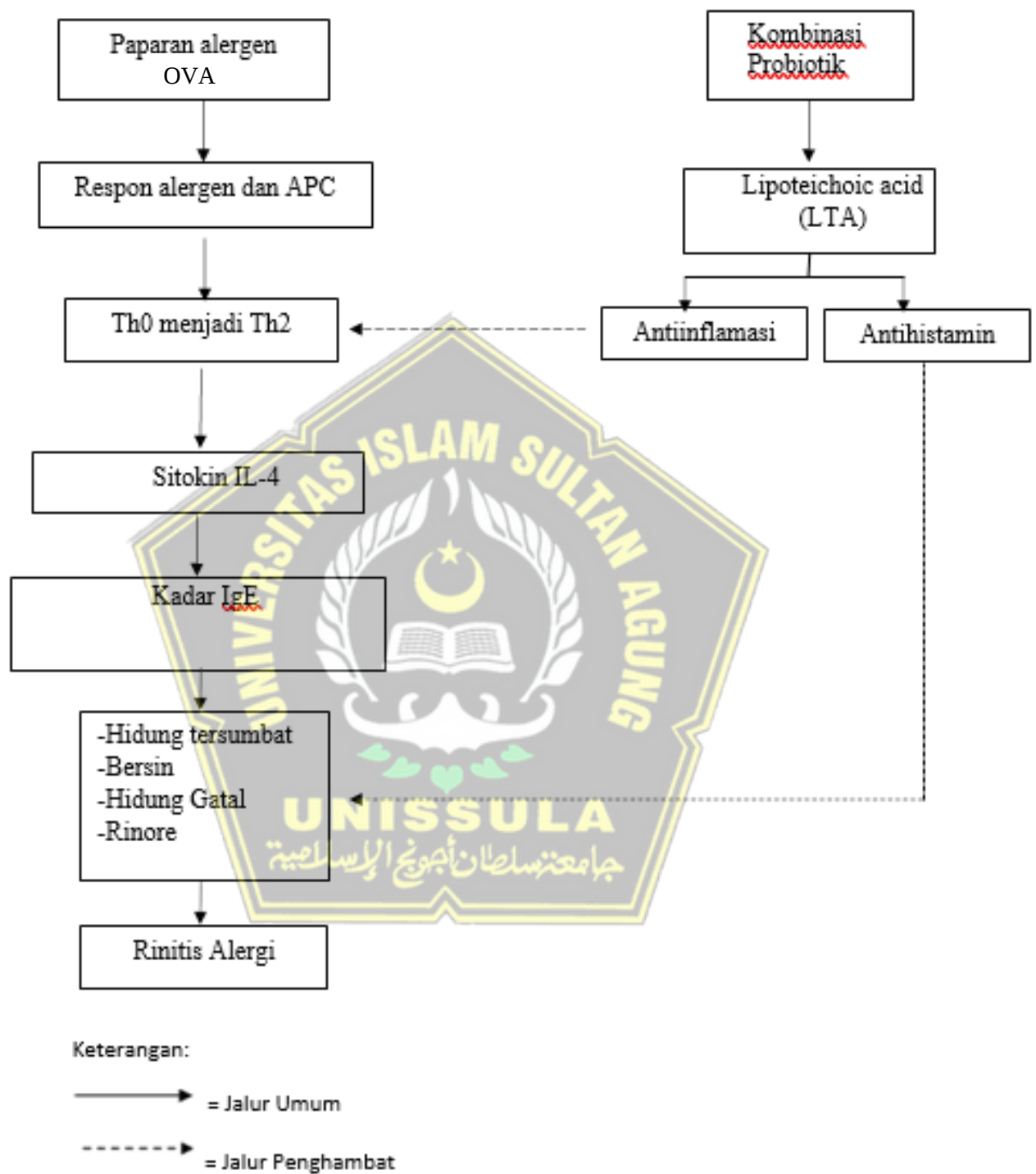
Telah dibuktikan melalui sejumlah penelitian bahwa penderita alergi dapat mengambil manfaat dari penggunaan probiotik sebagai pengobatan. Dalam sebuah studi tahun 2003, Prioult *et al.* menemukan bahwa kadar Ig E, Ig G1, dan IgG2a dapat diturunkan dengan menstimulasi IL 10 yang dibuat oleh lactoglobulin B asam, turunan peptida terhidrolisis yang dibuat dengan *Lactobacillus paracasei*. Dalam sebuah studi tahun 2004 oleh Bashir, ditunjukkan bahwa tikus dengan defisiensi TLR4 menghasilkan peningkatan Ig E. Selain itu, sejumlah penelitian telah menunjukkan bahwa probiotik dapat mengurangi reaksi alergi, termasuk temuan bahwa pemberian probiotik LGG pada bayi dengan dermatitis atopik atau eksim dapat mengurangi gejala klinis (Pohjavuori *et al.*, 2004). Gejala klinis rinitis alergi dapat dikurangi dengan mengonsumsi probiotik (Wang, *et al.*, 2004).

Kadar IFN- dan Ig A dalam feses dapat meningkat bila probiotik diberikan pada bayi yang alergi susu sapi (Pohjavouri, *et al.*, 2004). Pemberian probiotik *Lactobacillus* dapat meningkatkan kadar IL-12, IL-10, IFN- γ (Mohamadzadeh M, *et al.*, 2005). Probiotik telah ditunjukkan dalam uji klinis untuk mengurangi kadar IgE dan gejala alergi pada dermatitis atopik, alergi susu sapi, dan rinitis alergi. Terdapat sebuah produk kesehatan

yang mengkombinasikan beberapa probiotik yaitu L-Bio, dengan kandungannya adalah *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus Salivarius*, *Bifidobacterium lactis*, *Lactococcus lactis*. Sampai sekarang, belum ada penelitian yang meneliti mengenai kombinasi probiotik tersebut terhadap rinitis alergi. Sehingga peneliti tertarik untuk melakukan penelitian dengan topik tersebut.

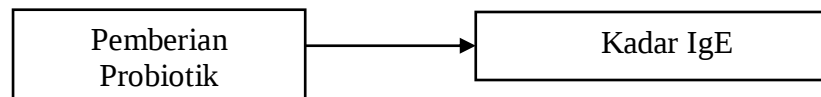


2.8. Kerangka Teori



Gambar 2.6. Kerangka Teori

2.9. Kerangka Konsep



Gambar 2.7. Kerangkan Konsep

2.10. Hipotesis

Terdapat pengaruh pemberian kombinasi probiotik (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus Salivarius*, *Bifidobacterium lactis*, *Lactococcus lactis*) terhadap penurunan kadar imunoglobulin E pada tikus model rinitis alergi.



BAB III

METODE PENELITIAN

3.1. Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian

Jenis penelitian yang dilakukan adalah penelitian ini dilakukan dengan penelitian eksperimen dengan menggunakan rancangan penelitian “*post-test control group design*”.

3.2. Variabel dan Definisi Operasional

3.2.1. Variabel

3.2.1.1. Variabel Bebas

Perlakuan pemberian kombinasi probiotik

3.2.1.2. Variabel Tergantung

Kadar *Immunoglobulin E*

3.2.1.3. Variabel Prakondisi

Menginduksi terjadinya Rinitis Alergi pada tikus yang telah diberikan allergen selama 27 hari hingga tikus mengalami Rinitis Alergi.

3.2.2. Definisi Operasional

3.2.2.1. Pemberian Probiotik

Bakteri probiotik yang digunakan adalah Kombinasi probiotik *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus Salivarius*, *Bifidobacterium lactis*,

Lactococcus lactis yang diperoleh dari sediaan komersial dan diaplikasikan pada hewan coba dengan cara diberikan secara sonde oral sebanyak 1x selama 7 hari dengan dosis 54mg/grBB/hari. Pemberian kombinasi probiotik dilakukan pada hari ke 28.

Skala : nominal

3.2.2.2. Kadar Immunoglobulin E

Nilai kadar Immunoglobulin E adalah kadar serum Immunoglobulin E didalam darah yang diambil dari sampel. Pemeriksaan kadar Immunoglobulin E dibaca dengan metode ELISA, hasil yang diperoleh akan dibandingkan dengan K1 (kontrol negatif)

Skala : Rasio

3.3. Populasi dan Sampel Penelitian

3.3.1. Populasi

Populasi dalam penelitian ini adalah tikus jantan galur wistar di Laboratorium Gizi Pusat Studi Pangan dan Gizi (PSPG) Universitas Gadjah Mada.

3.3.1.1. Kriteria Inklusi

1. Tikus jantan galur wistar
2. Umur 6-8 minggu
3. Berat tubuh 200-250 gram
4. Sehat, bergerak aktif

3.3.1.2. Kriteria Eksklusi

1. Sakit selama masa adaptasi (tidak aktif bergerak)
2. Tikus tidak mengalami gejala rinitis alergi setelah diinduksi.

3.3.1.3. Kriteria drop out

1. Tikus mati selama masa adaptasi
2. Tikus mati selama masa penelitian

3.3.2. Sampel

Sampel penelitian ini adalah tikus putih jantan galur wistar yang dipelihara dan dikembangkan di pusat antar universitas di Universitas Gadjah Mada Yogyakarta. Besar sampel dalam penelitian ini adalah 5 ekor untuk setiap kelompok yang diambil secara random (WHO). Pada penelitian ini menggunakan 4 kelompok hewan uji dan dilebihkan 1 ekor untuk mengatasi *drop out* dengan total 24 tikus.

- a. Kelompok kontrol tikus diberikan pakan standar
- b. Kelompok kontrol negatif dengan pemberian pakan standar, dan diinduksi OVA.
- c. Kelompok kontrol positif dengan diet pakan standar, diinduksi OVA, serta diberi *cetirizine* 0,18mg/hari.
- d. Kelompok perlakuan dengan diet pakan standar, diinduksi OVA, serta diberi probiotik 54 mg/gBB/hari.

3.4. Instrumen dan Bahan Penelitian

3.4.1. Instrumen Penelitian

1. Kandang Hewan
2. Tabung reaksi
3. Jarum suntik/sprit
4. Pipet tetes dan gelas ukur
5. ELISA

3.4.2. Bahan Penelitian

1. Kombinasi Probiotik
2. Alergen OVA
3. *Phosphate Buffer Saline*
4. Etanol 70%
5. Aquadest
6. Pakan standard

3.5. Cara Penelitian

3.5.1. Pengajuan *Ethical Clearence*

Ethical clearance penelitian diajukan ke Komisi Bioetika Penelitian Kedokteran/Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung.

3.5.2. Dosis Probiotik

Penetapan dosis probiotik mengacu pada dosis penggunaan L-Bio dosis maksimal dewasa yaitu 3 sachet dalam sehari. Satu sachet

mengandung 1 gram sehingga dalam sehari memerlukan 3 gram.

Sehingga apabila dikonversi ke dosis tikus :

3.5.2.1. Rumus konversi dosis pada tikus

$$\text{Dosis tikus} = \text{dosis manusia (mg)} \times 0,018$$

$$\text{Tikus (200 g)} = 3000 \text{ mg} \times 0,018 = 54 \text{ mg}$$

Sehingga dosis probiotik yang digunakan dalam penelitian ini adalah 54 mg/hari.

3.5.3. Dosis *Cetirizine*

Berdasarkan penelitian (Parisi *et al.*, 2020) terapeutik cetirizine sebanyak 10mg/hari untuk orang dewasa. Hasil konversi dosis manusia(70kg) pada tikus(200g) adalah sebesar 0,018 sehingga dosis pada tikus menjadi 0,18 mg.

3.5.4. Persiapan Hewan Coba

Hewan coba yang digunakan adalah tikus galur wistar atau *Rattus Norvegicus* karena mereka memiliki kemampuan metabolisme yang cepat sehingga lebih sensitif apabila digunakan dalam penelitian yang berhubungan dengan metabolisme tubuh. Strain Wistar memiliki mata merah, tubuh panjang dengan kepala lebih sempit, telinga tebal pendek ditutupi rambut halus, dan ekor yang tidak pernah lebih panjang dari tubuhnya. Pada umur dua belas minggu, tikus jantan mencapai berat badan 240 gram, sedangkan tikus betina mencapai berat badan 200 gram. Tikus hidup selama 4-5 tahun, dengan tikus jantan memiliki berat antara 267 dan 500 gram

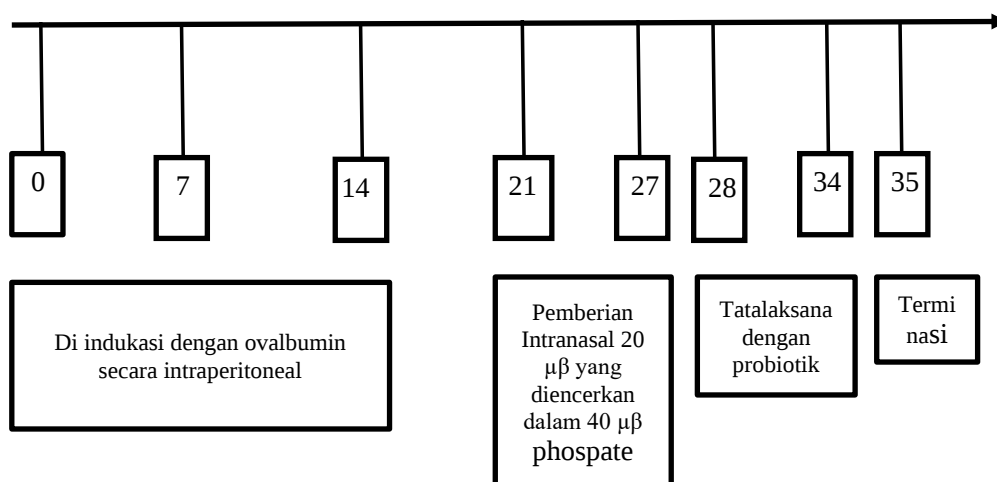
dan tikus betina dengan berat antara 225 dan 325 gram. (Clause, 1993)

Masing-masing kelompok yang berisikan 6 ekor tikus ditempatkan secara acak kemudian diaklimatisasi di dalam kandang individu. Tikus diadaptasikan pada hari pertama sampai hari ke 7 penelitian dengan diberi pakan standar dan air secara ad libitum.

3.5.5. Pembuatan Hewan Model Rinitis Alergi

Penelitian menggunakan Tikus Jantan Galur Wistar usia 6-8 minggu dengan berat badan 200-250 gram. Tikus diadaptasi selama 7 hari dan diberi pakan standart. Perlakuan dimulai dengan pemberian 300 μ l *phosphate-buffered saline* (PBS) dengan 25 μ g OVA + 1mg alumunium hidroksida secara intraperitoneal sebagai sensitasi sistemik. Injeksi diberikan pada hari ke 0,7,14 secara berurutan.

Pada hari ke 21, tikus diinokulasi secara intranasal menggunakan 30 μ l PBS dengan 500 μ g OVA 7 hari berturut turut hingga hari ke 27.(Cho, 2012)



Skema pembuatan tikus rinitis alergi

3.5.6. Kelompok Perlakuan Hewan Coba

- a. K1: Tikus jantan galur wistar yang mendapat diet pakan standart.
- b. K2: Tikus jantan galur wistar yang mendapat diet pakan standart dan diinduksi OVA.
- c. K3: Tikus jantan galur wistar yang mendapat diet pakan standart, diinduksi OVA, serta diberi cetirizine 0,18mg/hari.
- d. K4: Tikus jantan galur wistar yang mendapat diet pakan standart, diinduksi OVA, serta diberi probiotik 54 mg/gBB/hari.

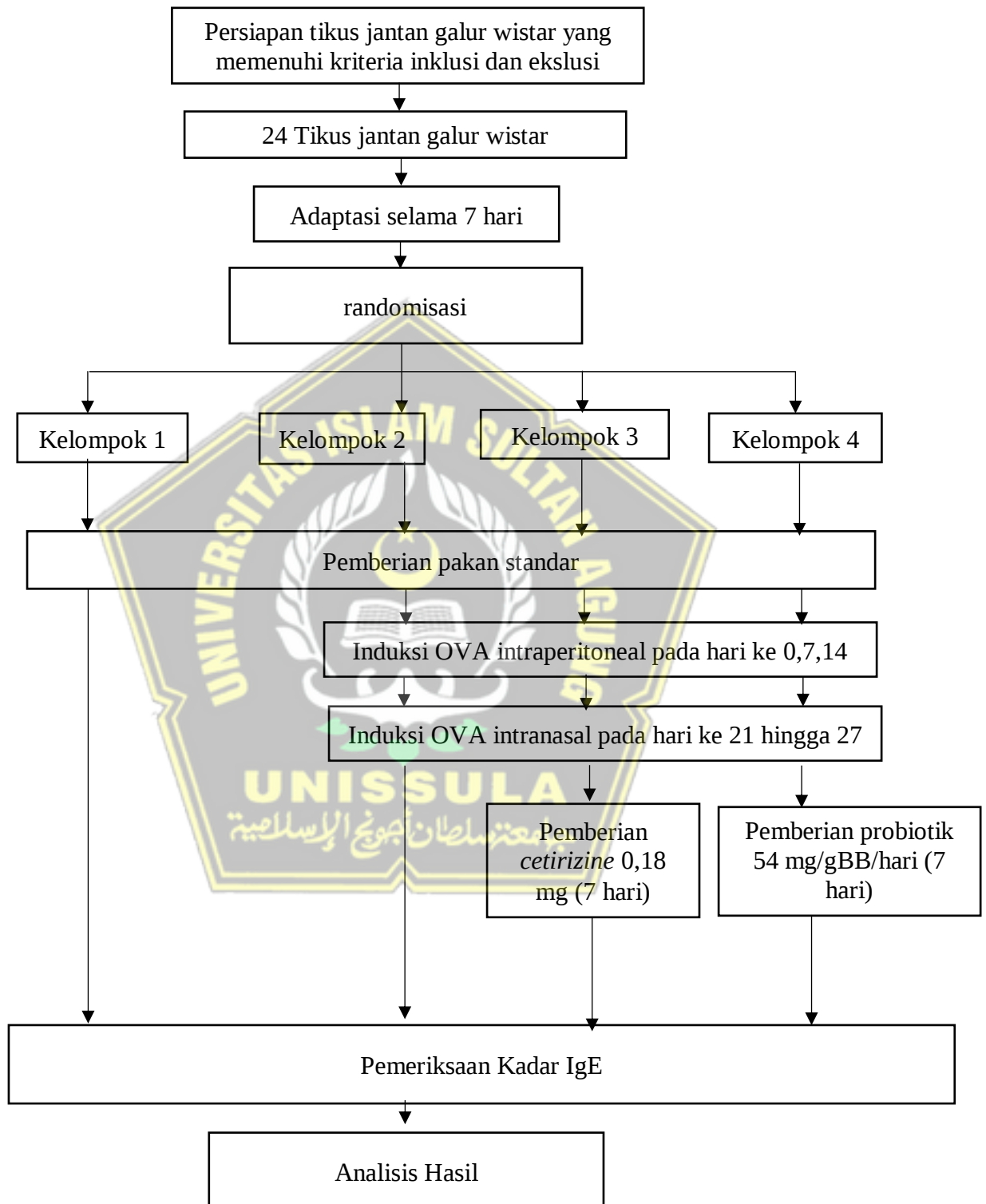
3.5.7. Lama Perlakuan

Pemberian terapi dimulai pada hari ke 28 setelah tikus diinduksi oleh OVA. Pemberian terapi dilakukan selama 7 hari. Dengan demikian, lama perlakuan penelitian ini adalah 34 hari

3.5.8. Pengukuran Variabel Penelitian

Sampel darah didapatkan melalui sinus orbitalis untuk mengukur kadar IgE pada semua kelompok perlakuan. Sampel darah yang diperoleh kemudian disentrifugasi dengan kecepatan 3500 rpm selama 10 menit pada suhu 5-10°C untuk mengukur kadar IG-E dan selanjutnya diperiksa dengan menggunakan kit ELISA.

3.6. Alur Penelitian



Gambar 3.1. Alur Penelitian

3.7. Tempat dan Waktu Penelitian

3.7.1. Tempat Penelitian

Penelitian dilakukan di Laboratorium pangan dan Gizi PAU Universitas Gadjah Mada Yogyakarta.

3.7.2. Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan pada bulan Desember 2022 hingga Januari 2023.

3.8. Analisis Hasil

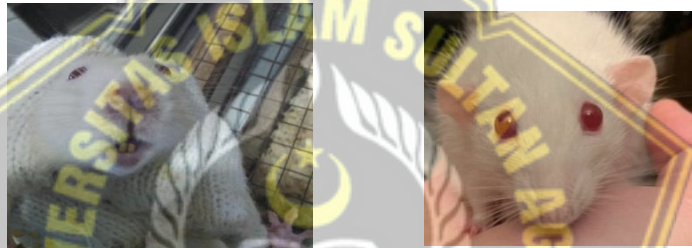
Data Ig E tiap kelompok diuji normalitas menggunakan ShapiroWilk. Hasil menunjukkan distribusi data normal ($p>0,05$). Data kemudian diuji homogenitas menggunakan Lavene test. Hasil menunjukkan variansi data tidak homogen ($p<0,05$). Karena data normal dan tidak homogen maka uji beda lebih dari 2 kelompok dilakukan dengan uji One way Anova. Hasil menunjukkan terdapat perbedaan signifikan antar kelompok ($p<0,05$) sehingga dilanjutkan dengan uji Tamhane untuk melihat perbedaan antara 2 kelompok.

BAB IV

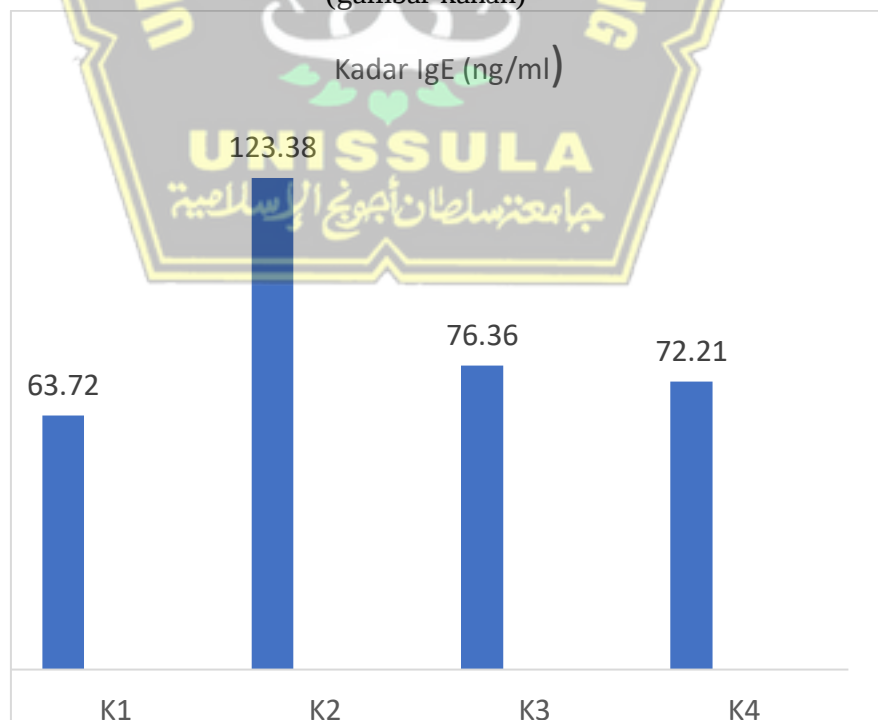
HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Hasil Penelitian

Hasil dari pemberian induksi ovalbumin terbukti dapat menimbulkan rinitis alergi, dilihat dari gejala yang muncul dari hidung tikus yaitu terlihat kemerahan pada area yang gatal (pruritis hidung) seperti pada gambar 4.1 :



Gambar 4.1 Hidung tikus rinitis alergi (gambar kiri), Hidung tikus normal (gambar kanan)



Gambar 4.2 Kadar IgE pada semua kelompok penelitian

Hasil penelitian yang sudah dilakukan diperoleh data berupa kadar IgE dan hasil analisis pengaruh pemberian kombinasi probiotik terhadap penurunan kadar IgE pada tikus jantan galur wistar. Sampel yang digunakan terbagi menjadi 4 kelompok perlakuan yang terdiri dari K1 (kontrol normal), K2 (kontrol negatif), K3 (kontrol positif *cetirizine* 0,18mg/hari), dan K4 (kelompok perlakuan probiotik 54mg/gBB/hari).

4.1.1 Hasil Pengukuran Kadar IgE

Tabel 4.1 Distribusi Frekuensi Kadar IgE

Variabel	Rerata $\pm$ SD (ng/ml)	Min	Max	Frekuensi (n)
K1	63,72 $\pm$ 1,65	62,05	66,39	6
K2	125,38 $\pm$ 3,61	120,83	131,12	6
K3	76,36 $\pm$ 1,05	74,78	77,76	6
K4	72,21 $\pm$ 1,50	69,91	74,24	6

Keterangan : K1 (kontrol normal) K2 (kontrol negatif), K3 (kontrol positif *cetirizine* 0,18mg/hari), dan K4 (kelompok perlakuan probiotik 54mg/gBB/hari).

Tabel 4.1 diperoleh informasi bahwa pada K1 (kontrol normal) rerata kadar IgE sebesar 63,72 $\pm$ 1,65 ng/ml dengan nilai minimum 62,05 ng/ml dan maksimum 66,39 ng/ml. K2 (kontrol negatif) rerata kadar IgE sebesar 125,38 $\pm$ 3,61 ng/ml dengan nilai minimum 120,83 ng/ml dan maksimum 131,12 ng/ml. K3 (kontrol positif *Cetirizine* 0,18 mg / grBB) rerata kadar IgE sebesar 76,36 $\pm$ 1,05 ng/ml dengan nilai minimum 74,78 ng/ml dan maksimum 77,76 ng/ml, dan pada K4 (kelompok perlakuan Probiotik 54 mg / grBB) rerata kadar SOD sebesar 72,21 $\pm$ 1,50 ng/ml dengan nilai minimum 69,91 ng/ml dan maksimum 74,24 ng/ml.

4.1.2 Hubungan Antar Kelompok Terhadap Kadar IgE

a. Hasil Uji *One Way Anova*

Tabel 4.2 Uji *One Way Anova* terhadap nilai rerata IgE tiap kelompok

Kelompok	P Value		
	<i>Saphiro-Wilk</i>	<i>Levene Test</i>	<i>One Way Anova</i>
K1	0,310		
K2	0,901	0,046**	0,000***
K3	0,952		
K4	0,956		

Keterangan : K1 (kontrol normal) K2 (kontrol negatif), K3 (kontrol positif cetirizine 0,18mg/hari), dan K4 (kelompok perlakuan probiotik 54mg/gBB/hari).

* = *Saphiro-Wilk* ($p \geq 0,05$)

** = *Levene Test* ($p \geq 0,05$)

*** = *One Way Anova* ($p \leq 0,05$)

Berdasarkan hasil pengujian pada Tabel 4.2 semua data terdistribusi normal melalui uji *Saphiro-Wilk* dengan nilai p value secara berurutan sebesar (0,310; 0,901; 0,952; 0,956). Semua data bersifat tidak homogen melalui uji *Levene Test* dengan p value sebesar 0,046, dan terdapat perbedaan signifikan melalui uji *One Way Anova* dari masing-masing kelompok dengan p value = 0,000. Maka untuk mencari perbedaan secara mendalam dilanjutkan dengan uji *Temhane*.

b. Hasil Uji *Tamhane*

Tabel 4.3 Hasil Uji *Tamhane* terhadap rerata kadar IgE antar dua kelompok

Kelompok	K1	K2	K3	K4
K1		0,001	0,001	0,001
K2	0,001		0,001	0,001
K3	0,001	0,001		0,002
K4	0,001	0,001	0,002	

Keterangan : K1 (kontrol normal) K2 (kontrol negatif), K3 (kontrol positif cetirizine 0,18mg/hari), dan K4 (kelompok perlakuan probiotik 54mg/gBB/hari).

Berdasarkan hasil pengujian pada Tabel 4.3 dapat dilihat bahwa terdapat perbedaan signifikan rerata kadar IgE antar dua kelompok yaitu antara K1 dengan K2, K1 dengan K3, K1 dengan K4, K2 dengan K3, K2 dengan K4, dan K3 dengan K4.

4.2 Pembahasan

OVA atau yang dikenal sebagai ovalbumin, adalah fosfoglikoprotein monomer 45.000 dalton. OVA telah terbukti digunakan sebagai alergen yang menyebabkan reaksi hipersensitivitas tipe I pada sejumlah percobaan dengan hewan coba. Telah dibuktikan bahwa paparan inhalasi, oral, atau intraperitoneal terhadap ovalbumin dapat mengubah kecenderungan respons imun tikus terhadap Th2. Ovalbumin adalah protein alergenik (antigen) yang memiliki kemampuan mengaktifkan jaringan mesenterium mencit dan sering digunakan untuk menimbulkan respons alergi bila diberikan berulang kali. Aktivasi sel-sel imunokompeten dan aktivasi sel-sel struktural merupakan tahap-tahap terjadinya reaksi alergi. Pengenalan antigen terjadi ketika antigen dipresentasikan oleh protein sel APC ke CD4+ (*Cluster of Differentiation* 4+), sel T dan molekul CD3 sebagai kompleks antigen. Selain itu, sel APC mengeluarkan interleukin-1 (IL-1), yang akan menginduksi sel T untuk mengeluarkan IL-2, IL-5, IL-4, dan IL-13. Sel T akan berkembang biak sebagai akibat dari IL-2. Aktivasi dan perekrutan eosinofil ke saluran napas dipengaruhi oleh IL-5. Molekul IgE pada permukaan sel mast menyebabkan degranulasi dan pelepasan mediator

inflamasi tambahan, dan IL-4 dan IL-13 menginduksi kelas IgM menjadi IgE (Lestari & Maulana., 2019)

Kadar IgE pada K1(normal) didapatkan hasil yang lebih rendah daripada kelompok 2 (kontrol negatif). Hal tersebut menunjukkan bahwa induksi OVA mampu meningkatkan kadar IgE atau dapat disimpulkan bahwa induksi OVA berhasil membuat rinitis alergi. Kadar IgE pada K3 (Kontrol positif + *cetirizine* 0,18mg) dan K4 (kelompok perlakuan + probiotik 54mg/grBB) menunjukkan pemberian *cetirizine* maupun kombinasi probiotik mempengaruhi penurunan kadar IgE pada tikus model rinitis alergi. Hal tersebut dibuktikan dengan selisih kadar IgE antara kelompok yang hanya diinduksi OVA dan kelompok perlakuan yang diberi terapi kombinasi probiotik dan *cetirizine*.

Cetirizine adalah antagonis reseptor histamin H1 generasi kedua yang selektif, dengan onset yang cepat, durasi aktivitas yang lama, dan potensi interaksi yang rendah dengan obat yang dimetabolisme oleh sistem sitokrom P450 hati. *Cetirizine* umumnya lebih efektif daripada antagonis reseptor H1 lainnya dalam menghambat respons *wheal* dan *flare* yang diinduksi histamin. *Cetirizine* adalah agen yang efektif dan ditoleransi dengan baik untuk pengobatan gejala rinitis alergi musiman. *Cetirizine* ditoleransi dengan baik pada orang dewasa, remaja dan pasien anak dengan gangguan alergi (curran *et al.*, 2004)

Hasil penelitian memperlihatkan bahwa pada pemberian probiotik pada tikus model rinitis alergi selama tujuh hari berpengaruh menurunkan

kadar IgE pada dosis 54 mg/200gr, selain itu kelompok perlakuan ini terlihat memiliki kadar IgE yang hampir sama hasilnya dengan tikus yang diinduksi ovalbumin dan mendapatkan terapi cetirizine, yaitu selisih 3,52 ng/mL. Hasil analisis menunjukkan selisih yang diperoleh signifikan dengan nilai $p < 0,05$. Pemberian kombinasi probiotik dengan dosis 54mg/200gr/hari berpengaruh terhadap kadar IgE tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi ovalbumin.

Probiotik memiliki peran sebagai immunomodulator (Fattory *et al.*, 2015). Dengan menyeimbangkan respon imun Th1 dan Th2, probiotik untuk pencegahan alergi bertujuan untuk meningkatkan homeostasis biologis pasien dan imunomodulasi respon imun. Sebagai salah satu jenis penyakit Th2, alergi dapat diobati dengan mengembalikan keseimbangan Th1-Th2 pada inang. Probiotik, flora normal saluran pencernaan, mampu menjaga keseimbangan mikroflora usus dan menghasilkan efek fisiologis yang baik untuk kesehatan inangnya. Karena mereka mengandung pola molekul terkait patogen (PAMPs) di dinding selnya, probiotik juga memiliki kemampuan untuk mengaktifkan sistem kekebalan tubuh bawaan dengan kuat (Widuri, A., 2009).

Setelah pemberian terapi kombinasi probiotik pada kelompok perlakuan 4, terdapat penurunan kadar IgE pada kelompok tersebut. Hal ini didukung oleh penelitian sebelumnya bahwa pemberian *Lactobacillus casei* *L shirota* mampu menurunkan kadar IgE pada penderita rinitis alergi dan *B.bifidum* akan meningkatkan produksi IL-6 melalui sel *T-helper*.

Escherichia coli atau *B.bifidum* juga meningkatkan produksi IL-1, IL-6 and TNF α . Dengan mengikat reseptor berafinitas tinggi pada sel mast atau basofil dan menyebabkan pelepasan mediator inflamasi, IgE memainkan peran penting dalam inflamasi yang diinduksi alergen (Widuri,A.,2009)

Dalam berbagai gangguan inflamasi, suplementasi probiotik telah terbukti meningkatkan hasil klinis. Beberapa penelitian juga menunjukkan potensi manfaat probiotik untuk pengobatan rinitis alergi. Probiotik memiliki potensi untuk menekan respons Th2 sambil mempromosikan kekebalan T helper tipe 1 (Th1) pada model tikus. Bukti lain menunjukkan bahwa dengan mengubah komposisi mikroflora usus, probiotik dapat meningkatkan dominasi sel T regulator (Treg). Kadar IgE serum spesifik antigen dapat diubah oleh probiotik, menurut beberapa penelitian pada hewan yang telah dilakukan (Zajac, *et al.*, 2015). Berdasarkan Tabel 4.2 diperoleh $p=0,000$ ($\text{sig}<0,05$), terdapat perbedaan bermakna pada K1 (Tanpa perlakuan), K2 (Ovalbumin), K3 (Ovalbumin + cetirizine 0,18 mg / 200 gr), K4 (Ovalbumin + Probiotik 54 mg / 200 gr).

Penelitian di atas membuktikan bahwa penggunaan tikus dalam suatu penelitian menjadi salah satu referensi terbaik untuk mengetahui kondisi tertentu yang bisa dialami oleh manusia tanpa harus melibatkan manusia secara langsung.

Berdasarkan hasil Uji Temhane pada Tabel 4.3 diperoleh hasil bahwa terdapat satu kondisi yang menunjukkan perbedaan yaitu antara K3 >< K4 dengan menunjukkan nilai tertinggi dengan p value = 0,002. Pada kondisi

tersebut menunjukkan bahwa efektivitas kombinasi probiotik sejajar dengan *cetirizine* dalam mempertahankan kadar IgE pada tubuh tikus jantan galur wistar yang terpapar alergen ovalbumin.

Hail penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Steiner *et al*, 2021. Diperoleh informasi bahwa, Menurut penelitian pada hewan percobaan, bakteri *Lactobacillus* telah mengurangi jumlah sel B penghasil IgE. Total IgE dan kadar IgE spesifik antigen yang berkurang secara signifikan lebih rendah dalam percobaan *in vivo* dengan *L. paracasei*. Model murine sensitisasi OVA menggunakan yoghurt fermentasi yang mengandung kultur starter bakteri seperti *L. bulgaricus*, *S. thermophilus*, dan *L. paracasei* CNCMI-1518 (masing-masing 10^8 CFU/mL) menunjukkan efek yang sama pada respon alergi (Steiner & Lorentz., 2021).

Tabel 4.3 memberikan informasi bahwa pemberian kombinasi probiotik mempunyai efektivitas yang hampir setara dengan *cetirizine* dengan nilai $p=0,002$ ($\text{sig} < 0,05$), nilai tersebut memberikan kesimpulan berupa adanya perbedaan signifikan antara kedua kelompok.

Keterbatasan yang terdapat dalam penelitian ini yaitu setelah induksi OVA, tikus tidak divalidasi dengan terjadinya gejala klinik rinitis alergi lain seperti bersin, maupun hidung tersumbat. Sehingga ada kemungkinan bahwa sebelum diberi perlakuan, kondisi rinitis alergi tikus tiap kelompok bervariasi dan mempunyai imbas pada kadar IgE sebelum perlakuan.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

1. Terdapat pengaruh pemberian kombinasi probiotik (*Lactobacillus acidophillus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus Salivarius*, *Bifidobacterium lactis*, *Lactococcus lactis*) terhadap penurunan kadar Immunoglobulin E pada Tikus model rinitis alergi.
2. Rerata kadar serum IgE pada Tikus Jantan galur wistar adalah sebesar $63,72 \pm 1,65 \text{ ng/mL}$.
3. Rerata kadar serum IgE pada Tikus Jantan galur wistar yang diinduksi OVA sebesar $125,38 \pm 3,61 \text{ ng/mL}$.
4. Rerata kadar serum IgE pada Tikus Jantan galur wistar yang diinduksi OVA + cetirizine 0,18mg sebesar $76,36 \pm 1,05 \text{ ng/mL}$.
5. Rerata kadar serum IgE pada Tikus Jantan galur wistar yang diinduksi OVA + probiotik 54 mg/gBB) sebesar $72,21 \pm 1,50 \text{ ng/mL}$.
6. Pada masing-masing perlakuan didapatkan perbedaan signifikan antara rerata kadar IgE tiap-tiap kelompok dengan nilai $p < 0,05$.

5.2 Saran

1. Bagi penelitian selanjutnya diharapkan dapat melakukan validasi terkait gejala klinik rinitis alergi pada tikus setelah diberikan induksi OVA
2. Penelitian perlu ditindaklanjuti dengan penilaian perbandingan efektifitas

kombinasi probiotik dengan imunoterapi alergen lain terhadap kadar immunoglobulin E.

3. Bagi penelitian selanjutnya diharapkan dapat menggunakan dosis dan jenis kombinasi probiotik yang lebih bervariasi untuk melihat dosis dan jenis kombinasi probiotik yang paling efektif terhadap penurunan kadar IgE.



DAFTAR PUSTAKA

- Akhouri, S., & House, S. (2021, Maret 31). *NCBI*. Retrieved from NCBI: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538186/>
- Barlianto, W., M.S.C. Kusuma, S. Karyono, dan K. Mintaroem. 2009. Pengembangan Model Mencit Alergi dengan Paparan Kronik Ovalbumin. *Jurnal Kedokteran Brawijaya* 25(1):1-4.
- Curran, M. P., Scott, L. J., and Perry, C. M., Cetirizine: a review of its use in allergic disorders. *Drugs*, 64, 523-561 (2004)
- Cho, S. H. (2012) 'Allergic Rhinitis Mouse Model', *Korean Journal of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery*, 55(10), p. 609. doi: 10.3342/kjorl-hns.2012.55.10.609.
- Clause, B. (1993). The Wistar rat as a right choice: Establishing mammalian standards and the ideal of a standardized mammal. *Journal of the History of Biology*.
- Corsico, A. G. (2019) 'Focus on the cetirizine use in clinical practice: A reappraisal 30 years later', *Multidisciplinary Respiratory Medicine*. *Multidisciplinary Respiratory Medicine*, 14(1), pp. 1–7. doi: 10.1186/s40248-019-0203-6.
- De Petrino, S., Bonet, M., Mesón, O., & Perdigón, G. (2002). The Effect of *Lactobacillus casei* on an Experimental Model of Atopy. *Food and Agricultural Immunology*, 181-189.
- Dewi Nurhutami, A., Marliyawati, D. and Mailasari Kusuma Dewi, A. (2020) 'Faktor Risiko Rinitis Alergi Pada Anak Usia 13-14 Tahun Di Semarang', *Diponegoro Medical Journal*, 9(2), p. 154. Available at: <http://ejournal3.undip.ac.id/index.php/medico>.
- Eslami, M., Bahar, A., Keikha, M., Karbalei, M., Kobylak, N., & Yousefi, B. (2020). Probiotics function and modulation of the immune system in allergic diseases. *Allergologia et Immunopathologia*, 771 - 788.
- Endaryanto A, Harsono A, 2005. Prospek Probiotik dalam pencegahan alergi melalui induksi aktif toleransi imunologis. h 1-12
- Farmasi-Id com*. (2022, Maret 09). Retrieved April 2022, from L-Bio: <https://www.farmasi-id.com/l-bio/>

- Fattory, H. et al. (2015) 'Effect of Immunotherapy , Probiotic , and Nigella Sativa on CD4 / CD8 Ratio , Immunoglobulin E', *Jurnal Kedokteran Brawijaya*, 28(4), pp. 328–333.
- Hawrylowicz CM, O'Garra A. Potential role of interleukin-10-secreting regulatory T cells in allergy and asthma. *Nat Rev Immunol*. 2005 Apr;5(4):271-83. doi: 10.1038/nri1589. PMID: 15775993.
- Hikmah, N. and Dewanti, I. D. A. R. (2010) 'Seputar Reaksi Hipersensitivitas (Alergi)', *Somatognatic (J.K.G Unej)*, 7(2), pp. 108–112.
- Hill, D., Sugrue, I., Tobin, C., Hill, C., Stanton, C., & Ross, R. (2018, September). The Lactobacillus casei Group: History and Health Related Applications. *Frontiers in Microbiology*, 9, 1-12.
- Jung , S., Hong, D., Bang, S.-J., Heo, K., Sim, J.-J., & Lee, J.-L. (2021, Maret). The Functional Properties of Lactobacillus casei HY2782 Are Affected by the Fermentation Time. *Applied Sciences*, 1-11.
- Kim, H.-J., Kim, H.-y., Lee, S.-y., Seo, J.-H., Lee, e., & Hong , S.-J. (2013). Clinical efficacy and mechanism of probiotics in allergic diseases. *Korean J Pediatric*.
- Lestari, D.Y. and Maulana, F.S., 2019. Effectiveness of Malang Apple Cider (Malus sylvestris) against the Decreased Number of Mast Cells in Allergy-induced Rat (Rattus norvegicus) Lung.
- Li, C.-Y., Lin, H.-C., Hsueh, K.-C., Wu, S.-F., & Fang, S.-H. (2010). Oral administration of Lactobacillus salivarius inhibits the allergic airway response in mice. *Canadian Journal of Microbiology*, 373-379.
- Liu, Q., Wei Jing, & Wang, W. (2018). Bifidobacterium lactis Ameliorates the Risk of Food Allergy in Chinese Children by Affecting Relative Percentage of Treg and Th17 Cells. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology*.
- Marsaux, B., Abbeele, P., Ghyselinck, J., Prioult, G., Marzorati , M., & Bogicevic, B. (2020). Synbiotic Effect of Bifidobacterium lactis CNCM I-3446 and Bovine Milk-Derived Oligosaccharides on Infant Gut Microbiota. *Nutrients*.
- Min, Y.-G. (2010). The Pathophysiology, Diagnosis and Treatment of Allergic Rhinitis. *Allergy, Asthma, Immunology Research*, 65 - 76.
- Miura Susanto, P. and Brenda Makagiansar (2022) 'Tatalaksana Dermatitis Atopik Pada Anak', *Jurnal Medika Hutama*, 3(2), pp. 2248–2260.

- Mohamadzadeh M, Olson S, Kalina WV, Ruthel G, Demmin GL, Warfield KL, Bavari S, Klaenhammer TR. Lactobacilli activate human dendritic cells that skew T cells toward T helper 1 polarization. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 2005;102(8):2880-2885.
- Myers, P., & Armitage, D. (2012). *Rattus norvegicus*.
- Nogueira, J., & Gonçalves, M. (2011). Probiotics in allergic rhinitis. *Braz J Otorhinolaryngol*, 129 - 34.
- Nomura, M., Kobayashi, M., Narita, T., Kimoto-Nira, H., & Okamoto, T. (2006). Phenotypic and molecular characterization of *Lactococcus lactis* from milk and plants. *Journal of Applied Microbiology*, 396-405.
- Özdemir, Ö. (2013) Preventative and Therapeutic Role of Probiotics in Various Allergic and Autoimmune Disorders: An Up-to-Date Literature Review of Essential Experimental and Clinical Data, *Journal of Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. doi: 10.1177/2156587212461279.
- Ponggalunggu, W. F., Pijoh, V. D., & Wahongan, G. J. P. (2015). Jenis Dan Kepadatan Tungau Debu Rumah Pada Beberapa Habitat Di Rumah Penderita Penyakit Alergi. *Jurnal E-Biomedik*, 3(1). <https://doi.org/10.35790/ebm.3.1.2015.6734>
- Pratiwi, R. D. (2017) 'Nanobodi, Fragmen Antibodi Terkecil Untuk Terapi Berbagai Penyakit', *BioTrends*, 8(1), pp. 17–23.
- Raftis, E., Salvetti, E., Torriani, S., Felis, G., & O'Toole, P. (2011, Februari 1). Genomic Diversity of *Lactobacillus salivarius*. *American Society for Microbiology*, 33(7), 954-965.
- Remes-Troche, J., Coss-Adame, E., & Valdovinos-Díaz, M. (2020, November 24). *Lactobacillus acidophilus* LB: a useful probiotic for the treatment of digestive disorders. *SAGE journals*.
- Rosita, R., Indra, M. R. and Widjajanto, E. (2005) 'Cytokine Th1 / Th2 Balance Induce The Proliferation of Lung Mast Cell In Rat With High Fat Diet Keseimbangan Sitokin Th1 / Th2 Berperan Dalam Proliferasi Mastosit Jaringan Paru Pasca Pemberian Diet Tinggi Lemak pada Tikus'.
- Sanders, M. (2006). Summary of Probiotic Activities of *Bifidobacterium lactis* HN019. *Journal of Clinical Gastroenterology*.
- Setyani, N. 2012. Jumlah Limfosit Pada Mencit Yang Diberi Konsumsi Ekstrak Alkohol Daun Mimba (*Azadirachta indica*, A. Juzz) dan di Induksi Ovalbumin.

- Small, P., Keith, P. K. and Kim, H. (2018) 'Allergic rhinitis', *Allergy, Asthma and Clinical Immunology*, 14(s2), pp. 1–11. doi: 10.1186/s13223-018-0280-7.
- Steiner, N. C. and Lorentz, A. (2021) 'Probiotic Potential of Lactobacillus Species in Allergic Rhinitis', *International Archives of Allergy and Immunology*, 182(9), pp. 807–818. doi: 10.1159/000515352.
- Sunada, Y., Nakamura, S., & Kamei, C. (2007). Effects of Lactobacillus acidophilus Strain L-55 on Experimental Allergic Rhinitis in BALB/c Mice. *Biol. Pharm*, 2163—2166.
- Tanaka, W. and Amaliah, M. (2020) 'Prevalensi rinitis alergi berdasarkan gejala klinis pada mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanagara angkatan 2015', *Tarumanagara Medical Journal*, 2(1), pp. 173–176. doi: 10.24912/tmj.v2i2.7858.
- Tjitria, A., Wardani, W. and Soetoko, A. S. (2007) 'Kualitas Hidup Penderita Rinitis Alergi setelah Pemberian Kombinasi Probiotik Quality of Life Allergic Rhinitis after Probiotic Combination Supplementa-', pp. 157–164.
- Toward, T., & Boradley, K. (2004). Early and late bronchoconstrictions, airway hyper-reactivity, leucocyte influx and lung histamine and nitric oxide after inhaled antigen: effects of dexamethasone and rolipram. *Clin Exp Allergy*, 91-102.
- Walker, W. (2008). Mechanisms of action of probiotics. *Pubmed*.
- Wang, M.F., Lin, H.C., Wang, Y.Y. and Hsu, C.H., 2004. Treatment of perennial allergic rhinitis with lactic acid bacteria. *Pediatric Allergy and Immunology*, 15(2), pp.152-158.
- Widuri, A., 2009. Terapi Antibodi IgE pada Rinitis Alergi. *Mutiara Medika: Jurnal Kedokteran dan Kesehatan*, 9(1), pp.63-68.
- Xiao, H., A.N, Rizzo., J, Siegler., and W, Chen. 2013. The Importance of Bronchial Epithelial Jinction Integrity in Asthma. Institute for Personalized Respiratory Medicine University of Illinois Chicago, USA. *Journal Allergy and Therapy* 2155-6121.
- Yang, G., Liu, Z.-Q., & Yang, P.-c. (2013). Treatment of Allergic Rhinitis with Probiotics: An Alternative Approach. *North American journal of medical sciences*, 465 - 468.
- Yoshida, A., Aoki, R., Kimoto-Nira, H., Kobayashi, M., Kawasumi, T., Mizumachi, K., & Suzuki, C. (2011). Oral administration of live

Lactococcus lactis C59 suppresses IgE antibody production in ovalbumin-sensitized mice via the regulation of interleukin-4 production. *FEMS Immunol Med Microbiol*, 315-322.

Zajac, A.E., Adams, A.S. and Turner, J.H., 2015, June. A systematic review and meta-analysis of probiotics for the treatment of allergic rhinitis. In *International forum of allergy & rhinology* (Vol. 5, No. 6, pp. 524-532).

