Peran Sinbiotik pada Pencegahan Penyakit Alergi

Johanes C. Mose

Departement Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/
Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin Bandung

Korespondensi: Johanes C Mose, Email: jcmose07@yahoo.com

Abstrak

Penyakit alergi menjadi masalah kesehatan dunia terutama di negara maju karena angka kejadiannya semakin meningkat, saat ini tercatat sekitar 30% dari populasi. Penyakit alergi berhubungan dengan faktor genetik (keturunan) dan atau faktor lingkungan yang mengakibatkan ketidakseimbangan mikrobiota usus (dysbiosis) dan perubahan sistem imun tubuh. Walaupun faktor genetik dapat mendasari perkembangan dari penyakit alergi, namun kecenderungan semakin meningkat kejadiannya pada 2 dekade terakhir. Hal ini bisa disebabkan oleh adanya faktor lingkungan termasuk cara persalinan, penggunaan anti biotika, diet tinggi lemak dan rendah serat, rendahnya kadar asam lemak omega-3 dan defisiensi/ insufisiensi vitamin D. Pada keadaan normal, mikrobiota usus berada dalam keadaan eubiosis, berbeda dengan keadaan disbiosis akibat ketidak seimbangan komposisi dan atau fungsi mikrobiota usus, yang berhubungan dengan penyakit alergi seperti eksim, asma dan alergi makanan. Pada penyakit alergi terjadi pengurangan variasi mikrobiota termasuk laktobasilus dan bifidobakteri dalam usus bayi sebelum timbulnya gejala klinis penyakit atopia. Upaya untuk memperbaiki keseimbangan mikrobiota dengan pemberian prebiotik, probiotik atau sinbiotik merupakan strategi pencegahan penyakit alergi yang sudah banyak dilaporkan. Pelbagai penelitian intervensi sudah pernah dilakukan pada binatang maupun uji klinis pada manusia dengan menggunakan pelbagai macam prebiotik, probiotik maupun sinbiotik. Beberapa analisis sistematik sudah dilakukan dengan hasil yang kontroversial.

Kata kunci : Prebiotik, probiotik, sinbiotik, penyakit alergi

(Synbiotics : A new Perspective to Overcome Hereditary Basis of Allergic Disease)

Abstract

Allergic diseases are becoming a world health problem, especially in developed countries because the incidence rate is increasing, currently recorded about 30% of the population. Allergic diseases are associated with genetic factors (heredity) and/or environmental factors that result in an imbalance of the gut microbiota (dysbiosis) and changes in the body's immune system. Although genetic factors can underlie the development of allergic diseases, the trend has increased in the last 2 decades. This can be due to the presence of environmental factors including the mode of delivery, the use of anti-biotics, a high-fat and low-fiber diet, low levels of omega-3 fatty acids and vitamin D deficiency/ insufficiency. Under normal circumstances, the gut microbiota is in a state of eubiosis, in contrast to the state of dysbiosis due to imbalance of the composition and or function of the gut microbiota, which is associated with allergic diseases such as eczema, Asthma and food allergies. In allergic diseases there is a reduction in variations of the microbiota including lactobasilus and bifidobakteri in the baby's intestines before the onset of clinical symptoms of aopia disease. Efforts to improve the balance of the microbiota with the administration of prebiotics, probiotics or synbiotics are a widely reported allergy disease prevention strategy. Various intervention studies have been conducted in animals and clinical trials in humans using a variety of prebiotics, probiotics and synbiotics. Some systematic analysis has already been done with controversial results.

Key word: prebiotic, probiotic, synbiotic, allergic diseases

Pendahuluan

Penyakit alergi merupakan masalah kesehatan yang semakin meningkat angka kejadian dan bebannya bagi keluarga dan masyarakat terutama di negara maju. Tercatat kejadiannya sebesar 30% dan cenderung semakin meningkat dari waktu ke waktu. ^(1,2)

Penyakit alergi berhubungan dengan faktor genetik dan juga faktor lingkungan seperti, penggunaan antibiotik yang berlebihan, diet yang tinggi lemak dan rendah serat yang akan menyebabkan terjadinya gangguan keseimbangan mikrobiota usus serta meningkatnya kejadian penyakit alergi. ^(3,4,5) Walaupun faktor genetik cukup berperan pada kejadian penyakit alergi ini, namun faktor lingkungan semakin banyak yang teridentifikasi seperti, jenis persalinan (terutama seksio sesarea)⁽⁶⁾, penggunaan antibiotik⁽⁷⁾, diet yang tinggi lemak dan rendah serat^(8,9), serta rendahnya omega 3 dan vitamin D.⁽¹⁰⁾ Mekanisme terjadinya reaksi alergi ini dan bagaimana mekanisme pertahanan tubuh untuk mengantisipasinya, akan melibatkan reaksi imunologis termasuk keterlibatan sistem imun spesifik dan non-spesifik.⁽³⁾

Pada keadaan normal, mikrobiota usus berada pada status *eubiotic* (berimbang). Keadaan *dysbiosis* usus, mengacu pada gangguan keseimbangan komposisi dan fungsi mikrobiota usus yang berhubungan dengan penyakit alergi seperti, eksim, asma dan alergi makanan.^(11,12,13,14)

Perubahan mikrobiota usus ini sudah terjadi dini sejak awal kehidupan bayi, seperti dibuktikan pada penelitian perbandingan komposisi mikrobiota usus bayi antara anak berumur 1 tahun dengan gejala atopia dan anak tanpa gejala atopia. Ternyata anak dengan atopia memiliki komposisi mikrobiota usus yang berbeda sejak usia bayi 3 minggu dan 3 bulan.⁽¹⁵⁾

Perbedaan mikrobiota ini terutama pada jenisnya yaitu, pada jenis laktobasilus

dan bifidobakteri yang diduga berhubungan dengan kejadian penyakit alergi pada anak.

Hal ini berhubungan dengan terganggunya sistem imun bayi segera setelah dilahirkan, yang awalnya bisa sudah dimulai sejak masih didalam kandungan atau kontaminasi segera setelah dilahirkan (*early intestinal dysbiosis*).⁽¹⁶⁻¹⁹⁾

Probiotik berasal dari kata Yunani (pro : promosi; biotik : kehidupan). Elie Metchnikoff (1845-1916) seorang peneliti berkebangsaan Rusia pemenang hadiah Nobel tahun 1908 adalah penemu pertama bakteri pada saluran pencernaan yang bermanfaat bagi kesehatan manusia sehingga disebut sebagai ‘Bapak Probiotik’. Pengamatan beliau pada penduduk di daerah Eropa timur dan Balkan yang berumur panjang (sekitar 100 tahun) disebabkan oleh kebiasaan penduduk yang sederhana, hidup sehat dan mengkonsumsi ‘yogurt’, susu terfermentasi yang mengandung laktobasilus (*Lactobacillus bulgaricus*).^(20,21) Sinbiotik adalah kombinasi probiotik dan prebiotik.⁽²²⁾ Probiotik adalah mikro-organisme hidup yang pada dosis (jumlah) tertentu dapat berfungsi mempertahankan dan meningkatkan kesehatan individu.⁽²³⁾ Probiotik berfungsi melakukan fagositosis dan sintesis sitokin proinflamasi sehingga berperan sebagai modulator pada respon alergi dan bisa digunakan untuk mencegah dan mengobati penyakit alergi. Probiotik banyak ditemukan dalam keju, kefir, krim, sup miso, susu probiotik maupun yogurt.^(24,25) Prebiotik adalah komponen nutrisi/ makanan yang tidak dapat dicerna (serat) yang secara selektif dapat membantu kelangsungan hidup mikroba usus (terutama golongan laktobasilus dan bifidobakteri) yang memiliki dampak positif bagi kesehatan inang (*host*). Prebiotik banyak ditemukan pada bawang (merah dan putih), asparagus, pisang, sayuran hijau, maupun roti gandum.^(26,27,28) Singkatnya, probiotik adalah bakteri baik dalam sistem pencernaan manusia, sedangkan prebiotik adalah makanan bagi bakteri baik tersebut.

Makalah ini bertujuan untuk mengungkapkan peran, mekanisme dan potensi dari sinbiotik (probiotik dan prebiotik) untuk mencegah dan mengobati penyakit alergi.

Mekanisme Sinbiotik (Probiotik dan Prebiotik) pada pencegahan penyakit alergi

Diet merupakan faktor yang sangat besar pengaruhnya pada komposisi dan fungsi mikrobiota usus. Perubahan komposisi dari diet/ makanan, misalnya diet yang kaya lemak dan miskin serat, dapat mengubah jumlah dan tipe mikrobiota usus. Perubahan ini berhubungan dengan kejadian penyakit alergi.⁽²⁹⁾

Gambar 1 menjelaskan pengaruh lingkungan (seperti jenis persalinan, penggunaan antibiotik, diet, asupan omega-3 dan kadar vitamin D) dan faktor genetik yang akan mempengaruhi jumlah dan fungsi mikrobiota usus kearah eubiosis yang berakhir pada peningkatan kesehatan individu, atau disbiosis (gangguan keseimbangan mikrobiota usus) yang mengarah pada timbulnya penyakit

alergi. Sinbiotik (prebiotik dan probiotik) bekerja mencegah terjadinya disbiosis.⁽³⁾

Prebiotik sebagai komponen diet yang tidak dicerna oleh enzim lambung akan langsung menuju usus besar. Disini mereka akan di fermentasi oleh mikroba usus untuk menghasilkan asam lemak rantai pendek (*short-chain fatty acid*) dan secara selektif merangsang pertumbuhan mikroorganisme usus (golongan bifidobakteri dan laktobasilus) yang berhubungan dengan peningkatan kesehatan inang. Prebiotik banyak ditemukan dalam sereal, buah-buahan, sayuran, dll (*non-digestible oligosaccharides*) atau dapat dibuat secara sintesis.^(30,31,32)

Sudah lama diketahui bahwa prebiotik terutama banyak ditemukan dalam air susu ibu (ASI) yang mengandung 200 *human milk oligosaccharides* (HMO) dan tidak ditemukan dalam susu sapi. Hal ini menjelaskan mengapa jumlah bifidobakteri dalam usus bayi yang mendapat ASI lebih banyak daripada yang ditemukan dalam usus bayi yang mendapat susu formula (susu sapi).^(33,34)

Kombinasi galakto-oligosakarida rantai pendek (scGOS) dan frukto-oligosakarida

Gambar 1 Mekanisme Sinbiotik (Probiotik dan Prebiotik) pada Pencegahan Penyakit Alergi.⁽³⁾

rantai panjang (IcFOS) memiliki sifat sebagai prebiotik sehingga berfungsi menghasilkan mikrobiota usus seperti pada ASI. Lebih lanjut telah dibuktikan pada binatang bahwa, GOS dapat menyembuhkan lesi kulit akibat dermatitis atopika melalui peningkatan produksi IL-10 dan pencegahan produksi sitokin proinflamasi seperti IL-17. Juga menurunkan produksi Ig rantai ringan bebas (Ig-fLC) pada bayi yang berisiko penyakit alergi. Seperti sudah dilaporkan bahwa Ig-fLC berperan pada patofisiologi terjadinya penyakit alergi karena ditemukan meninggi kadarnya pada penyakit dermatitis atopika, rinitis alergika, asma atau alergi susu sapi.^(37,38)

Probiotik berperan mencegah terjadi reaksi alergi melalui beberapa mekanisme termasuk peningkatan pertahanan seluler sel epitel mukosa usus (imun non-spesifik) maupun imun spesifik dengan memodulasi keseimbangan Th1 dan Th2 dan menekan Th17, meningkatkan efek toleransi sel dendritik dan Treg, serta perangsangan reseptor sistem pengenalan (TLR: *toll like reseptor*). Probiotik mencegah terjadinya atopia melalui peningkatan sitokon Th1 dan penekanan produksi sitokin Th2 seperti: IL-4, IL-5, dan IL-13; menurunkan kadar IgE, peningkatan *C-reactive protein*, dan IgA bersamaan dengan meningkatkan produksi T reg (*regulatory T cell*) dan TGF-B (*transforming growth factor-B*). Lebih lanjut dikemukakan bahwa probiotik tertentu juga merangsang reaksi imun lokal dan sistemik dengan peningkatan sekresi IL-10, TLR (*toll-like reseptor*) yang akan merangsang produksi IL-6 dan IgA. Selain sel T, perangsangan pada sel B reg juga akan merangsang pengeluaran IL-10, IgA dan IgG4.⁽³⁹⁻⁴³⁾

Gambar 2 menjelaskan interaksi antara mikrobiota usus dengan sistem imun non-spesifik dan spesifik untuk mengaktifkan mekanisme pertahanan tubuh di mukosa usus, melalui beberapa jalur sbb⁽⁴³⁾:

1. Melalui perangsangan langsung sel epitel mukosa usus untuk mensekresi IL-8 dan AMPs (*Anti Microbial Peptide*) yang akan memperkuat pertahanan sel epitel (*epithelial barrier*).
2. Melalui perangsangan pada makrofag yang akan mensekresi IL-1 β yang selanjutnya akan merangsang ILC3 (type 3 *Innate Lymphoid Cells*) untuk mensekresi IL-22 yang juga berfungsi untuk meningkatkan pertahanan epitel (*epithelial barrier*).
3. Dapat langsung merangsang ILC3 untuk menghasilkan IL-22
4. Perangsangan ILC3 juga akan mengaktifkan sel dendritik melalui sekresi GMCSF (*Glycoprotein Monomeric-Colony Stimulating Factor*) untuk mensekresi IL-10 dan asam retinoat yang selanjutnya akan menginduksi sel Breg dan Treg.
5. Perangsangan langsung pada sel dendritik melalui *Short-Chain Fatty Acids* (SCFAs) dan histamin yang akan merangsang *G Protein-Coupled Receptor* (G-PCR) signaling untuk mensekresi sitokin (IL-10 dan asam retinoate).
6. *Bacterial Derives Ligands* secara langsung mengaktifkan reseptor spesifik sel dendritik terutama *Toll-Like Reseptor-2* (TLR2) untuk mensekresi IL-10 dan asam retinoat.
7. Perangsangan makrofag secara langsung menghasilkan banyak IL-10 untuk merangsang Breg dan Treg.
8. Secara langsung merangsang Breg dan Treg melalui SCFAs dan histamin untuk mengaktifkan *Toll-Like Receptor-9* dan membantu pelepasan IL-10 dari sel Breg.

Peran Prebiotik pada pencegahan penyakit alergi

Penambahan prebiotik pada susu formula akan meningkatkan kualitasnya meyerupai

ASI. Kombinasi 90% GOS (*galactooligosaccharide*) dan 10% FOS (*fructooligosaccharide*) merupakan bentuk prebiotik pilihan yang sering digunakan dalam penelitian. Demikian juga AOS (*acidic oligosaccharide*), PDX (*polydextrose*) dengan dan tanpa laktulosa, laktosa, dan oligofruktosa plus inulin pernah diteliti sebagai prebiotik.^(3, 44,45)

Suatu analisis sistematik tahun 2013 dari penelitian RCT yang melibatkan 125 anak yang diberikan susu sapi yang berisi campuran DHA, prebiotik polydextrose (PDX) dan galaktooligosakarida (GOS), beta-glucan, seng, Fe, vitamin A dan D, dibandingkan dengan 131 anak dengan susu sapi standar selama 28 minggu. Terbukti bahwa pada kelompok anak yang menerima susu prebiotik, secara bermakna berkurang kejadian alerginya termasuk eksim, urtikaria, rinitis, konjungtivitis, wheezing, dan batuk alergi dibandingkan dengan kelompok kontrol. Secara statistik terjadi pengurangan 32% risiko eksim dan dermatitis (RR: 0,68; 95% CI: 0,48-0,97; NNT: 25).⁽⁴⁶⁾

Pada tahun 2018 suatu penelitian

RCT yang melibatkan anak-anak dengan riwayat penyakit alergi dalam keluarga di bagi kedalam 2 kelompok secara acak, yang mendapat susu formula (SF) standar dan SF dikombinasi dengan prebiotik GOS dan PDX, selama 48 minggu. Walaupun terjadi penurunan kejadian dermatitis atopia sebesar 35% pada kelompok studi tapi tidak ditemukan perbedaan yang bermakna pada minggu ke 36, 48 dan 96.⁽⁴⁷⁾

Namun pada tahun yang sama (2018) juga dilaporkan suatu meta-analisis yang membuktikan manfaat HMO (*human milk oligosaccharide*) dibandingkan dengan susu sapi terhadap pencegahan kejadian CMA (*cow's milk allergy*) pada usia 18 bulan.⁽⁴⁸⁾

Peran Probiotik pada pencegahan penyakit alergi

Sudah diketahui bahwa paparan bakteri 'baik' pada awal kehidupan berperan pada pencegahan penyakit alergi di kemudian hari. Bayi-bayi yang dilahirkan pervaginam dan mendapat ASI akan memiliki lebih banyak koloni laktobasilus dan bifidobakteri dalam

Gambar 2 Interaksi antara Mikrobiota Usus dengan Sistem Imun Nonspesifik (Innate) dan Spesifik (Adaptive) pada Mekanisme Toleransi di Mukosa Usus.⁽⁴³⁾

ususnya dibandingkan dengan bayi-bayi yang dilahirkan secara seksio sesarea dan minum susu formula, yg lebih banyak jenis bakteriodes dan coliform.⁽⁴⁹⁾

Dengan demikian, pemberian suplementasi probiotik pada ibu hamil selama kehamilan diharapkan akan mentransfer bakteri 'baik' ini kepada bayinya pada saat melahirkan dan pasca salin. Demikian juga, usus bayi akan terpapar dengan kolonisasi mikrobakteria ini yang akan merangsang perkembangan sistem imun bayi sedini mungkin. Pemberian probiotik sedini mungkin pada bayi baru lahir akan mematangkan sistem imun bayi terhadap risiko terjadinya penyakit alergi.^(50,51)

Preparat probiotik dapat diberikan dalam pelbagai sediaan oral seperti, kapsul, droplets, suspensi yang ditambahkan pada susu formula atau diminum oleh ibu yang menyusui. Pelbagai spesies mikrobiota yang tergolong kedalam kelompok probiotik seperti, laktobasilus, propionibakteria dan bifidobakteri atau kombinasinya seperti *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Bacillus coagulans*, *Bifidobacterium animalis*, *Escherichia coli*, *Lactococcus lactis*, *Lactobacillus reuteri*, *Saccharomyces boulardii*, *Streptococcus thermophiles*, *Bifidobacterium longum*, dll.⁽³⁾

Pelbagai penelitian melaporkan manfaat pemberian laktobasilus GG probiotik sebagai suplemen untuk ibu hamil, menyusui dan bayi yang berisiko tinggi menderita penyakit alergi dengan hasil penurunan kejadian dermatitis atopika pada kelompok studi.⁽⁵²⁾ Variasi genetik pada Toll-like receptor terbukti berhubungan dengan kemampuan pencegahan terhadap eksim oleh 2 strain probiotik (*Lactobacillus rhamnosus* HN001 dan *Bifidobacterium lactis* HN019). Mereka menyimpulkan bahwa faktor genetik berpengaruh pada efikasi dan outcome terapi probiotik.⁽⁵³⁾ Sestito S, dkk merangkum pelbagai penelitian penggunaan probiotik untuk mencegah penyakit alergi seperti

dermatitis, rinitis, asma, wheezing, dan alergi makanan. Ada yang memberi manfaat yang nyata, namun ada juga yang tidak berbeda secara bermakna. Mereka menyimpulkan bahwa perbedaan pada faktor lingkungan seperti diet atau geografi, faktor genetik, jenis probiotik yang dipakai, waktu dan lama pemberian adalah faktor yang menyebabkan terjadinya perbedaan hasil yang diperoleh. Pada umumnya, pemberian suplementasi probiotik tidak selalu memberikan manfaat yang nyata pada pencegahan penyakit alergi, selain dermatitis atipik.⁽³⁾

Peran Sinbiotik pada pencegahan penyakit alergi

Air susu ibu tidaklah steril dari mikrobiota. Bakteri probiotik seperti laktobasilus (terutama *L. salivarius* dan *L. fermentum*), dan spesies bifidobakteri (*B. breve*) termasuk streptokokus dan stafilokokus pernah ditemukan dalam cairan ASI. Banyak faktor yang berperan pada komposisi mikrobiota pada ASI seperti, bakteri komensal kulit dan usus ibu, status kesehatan ibu, paparan obat-obatan terutama antibiotik dan adanya HMO (*human milk oligosaccharides*). Dengan demikian, dapat disimpulkan bahwa ASI adalah suatu 'sinbiotik alami' yang mengandung baik probiotik maupun prebiotik. Manfaat ASI pada pencegahan penyakit alergi bisa dijelaskan sebagai 'efek sinbiotik'.^(54,55,56)

Beberapa penelitian mengenai penggunaan sinbiotik pada pencegahan penyakit alergi, secara sendiri-sendiri memperlihatkan manfaatnya pada pencegahan penyakit alergi termasuk dermatitis atipika, eksim, rinitis, asma, dan alergi makanan. Namun, penelitian metaanalisis selanjutnya pada tahun 2016 dari 2 penelitian RCT sebelumnya menyimpulkan bahwa tidak terdapat efek yang bermakna pemberian sinbiotik pada pencegahan penyakit alergi termasuk dermatitis atipika.⁽⁵⁷⁾

Suatu analisis artikel yang mengevaluasi efek pemberian sinbiotik pada pencegahan penyakit alergi anak pada tahun 2020 menyimpulkan bahwa: Terdapat variasi jenis/ strain probiotik yang dipakai, lama pemberian, dan dosis yang digunakan sehingga belum bisa menarik kesimpulan yang tegas mengenai penggunaan prebiotik, probiotik maupun sinbiotik pada pencegahan penyakit alergi pada anak, kecuali untuk dermatitis atipika. Pemberian kombinasi prenatal dan segera post natal terbukti memberikan manfaat yang jelas.⁽³⁾

Suatu penelitian *narrative review* terbaru, tahun 2021 mencoba merangkum semua penelitian meta-analisis, analisis sistematik, dan uji klinis pada manusia dan hewan coba yang dipublikasikan selama 30 tahun, antara tahun 1990-2020. Penelitian ini menemukan adanya ketidakseragaman dalam kriteria inklusi, variable outcome, design penelitian, strain yang dipakai, dosis, latar belakang genetik, lama pemberian dan lama pemantauan. Mereka menyimpulkan bahwa : Walaupun terlihat adanya efek menguntungkan dari suplementasi pre-, pro- maupun sin-biotik pada penyakit alergi, namun bukti klinisnya belum cukup untuk menganjurkan pemberian pre-, pro-maupun sinbiotik secara rutin dengan tujuan pencegahan atau pengobatan penyakit alergi pernafasan. Namun demikian, tidak ditemukan adanya efek samping dari pemberian ini.⁽⁵⁸⁾

Simpulan

- Angka kejadian penyakit alergi semakin meningkat pada akhir-akhir ini yang bisa disebabkan oleh faktor genetik maupun faktor lingkungan.
- Keseimbangan mikrobiota usus berperan sangat penting pada patogenesis penyakit alergi. Gangguan keseimbangan mikrobiota usus akan menyebabkan terganggunya sistem imun nonspesifik

(innate) dan spesifik (adaptive) yang berujung pada reaksi penolakan (intoleransi) dengan timbulnya gejala klinis penyakit alergi seperti dermatitis atipika, eksim, urtikaria, konjungtivitis, batuk alergi, asma, atau alergi makanan.

- Probiotik adalah bakteri baik yang terutama hidup dalam usus manusia yang pada jumlah tertentu sangat diperlukan bagi kesehatan, seperti golongan laktobasilus dan bifidobakteri. Prebiotik adalah makanan bagi probiotik seperti, GOS (*galacto-oligosaccharide*), FOS (*fructo-oligosaccharide*), AOS (*acidic oligosaccharide*), PDX (*polydextrose*) dengan dan tanpa laktulosa, laktosa, dan oligofruktosa plus inulin. Sinbiotik adalah kombinasi prebiotik dan probiotik.
- Pre-, pro- dan sinbiotik memiliki potensi yang menguntungkan dan bermanfaat untuk mencegah dan mengobati penyakit alergi. Tidak ditemukan laporan mengenai efek sampingnya.
- Penelitian meta-analisis yang merangkum semua penelitian mengenai pre-, pro-, maupun sinbiotik antara tahun 1990-2020 menyimpulkan bahwa, ditemukan banyak variasi dari penelitian-penelitian tersebut sehingga untuk saat ini, belum ditemukan bukti klinis yang cukup untuk menganjurkan pemakaian rutin dari pre-, pro-, atau sinbiotik untuk mencegah atau mengobati penyakit alergi.

Daftar Pustaka :

1. Von Mutius E. The rising trends in asthma and allergic diseases. *Clin Exp Allergy* 1998; 28:45–9. doi: 10.1046/j.1365-2222.1998.028s5045.x
2. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: a review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *J Allergy Clin Immunol*. 2018; 141:41–8. doi: 10.1016/j.jaci.2017.

- 11.003
3. Simona Sestito, Enza D'Auria, Maria Elisabetta Baldassarre, Silvia Salvatore, Valeria Tallarico¹, Ettore Stefanelli, et al. The role of prebiotics and probiotics in prevention of allergic diseases in infants. *Frontier in Paed.* 2020; 8: 1-28. doi: 10.3389/tped. 2020. 583946.
4. Prescott SL. Early-life environmental determinants of allergic diseases and the wider pandemic of inflammatory noncommunicable diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131:23–30. doi: 10.1016/j.jaci.2012.11.019
5. Ke X. Presence of multiple independent effects in risk loci of common complex human diseases. *Am J Hum Genet.* 2012; 91:185–92. doi: 10.1016/j.ajhg.2012.05.020
6. Mitselou N, Hallberg J, Stephansson O, Almqvist C, Melén E, Ludvigsson JF. Cesarean delivery, preterm birth, and risk of food allergy: Nationwide Swedish cohort study of more than 1 million children. *J Allergy Clin Immunol.* 2018; 142:1510–14. doi: 10.1016/j.jaci.2018.06.044
7. Kummeling I, Stelma FF, Dagnelie PC, Snijders BE, Penders J, Huber M, et al. Early life exposure to antibiotics and the subsequent development of eczema, wheeze, and allergic sensitization in the first 2 years of life: the KOALA Birth Cohort Study. *Pediatrics.* 2007; 119: e225–31. doi: 10.1542/peds.2006-0896
8. Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen YY, Keilbaugh SA, et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science.* 2011; 334:105–8. doi: 10.1126/science.1208344
9. Trompette A, Gollwitzer ES, Yadava K, Sichelstiel AK, Sprenger N, Ngom-Bru C, et al. Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis. *Nat Med.* 2014; 20:159–66. doi: 10.1038/nm.3444
10. Jones AP, Tulic MK, Rueter K, Prescott SL. Vitamin D and allergic disease: sunlight at the end of the tunnel? *Nutrients.* 2012; 4:13–2. doi: 10.3390/nu4010013
11. Bisgaard H, Li N, Bonnelykke K, Chawes BL, Skov T, Paludan-Müller G, et al. Reduced diversity of the intestinal microbiota during infancy is associated with increased risk of allergic disease at school age. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 128:646–52. doi: 10.1016/j.jaci.2011.04.060
12. Abrahamsson TR, Jakobsson HE, Andersson Björkstén B, Engstrand L, Jenmalm MC. Low diversity of the gut microbiota in infants with atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129:434–40. doi: 10.1016/j.jaci.2011.10.025
13. Abrahamsson TR, Jakobsson HE, Andersson AF, Björkstén B, Engstrand L, Jenmalm MC. Low gut microbiota diversity in early infancy precedes asthma at school age. *Clin Exp Allergy.* 2014; 44:842–50. doi: 10.1111/cea.12253
14. Ling Z, Li Z, Liu X, Cheng Y, Luo Y, Tong X, et al. Altered fecal microbiota composition associated with food allergy in infants. *Appl Environ Microbiol.* 2014; 80:2546–54. doi: 10.1128/AEM.00003-14
15. Kalliomäki M, Kirjavainen P, Eerola E, Kero P, Salminen S, Isolauri E. Distinct patterns of neonatal gut microflora in infants in whom atopy was and was not developing. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;107:129–34. doi: 10.1067/mai.2001.111237
16. Sjögren YM, Jenmalm MC, Böttcher MF, Björkstén B, Sverremark-Ekström E. Altered early infant gut microbiota in children developing allergy up to 5 years of age. *Clin Exp Allergy.* 2009;39:518–26. doi: 10.1111/j.1365-2222.2008.03156.x
17. Penders J, Thijs C, van den Brandt PA, Kummeling I, Snijders B, Stelma F,

- et al. Gut microbiota composition and development of atopic manifestations in infancy: the KOALA Birth Cohort Study. *Gut*. 2007;56:661–7. doi: 10.1136/gut.2006.100164
18. Cukrowska B. Microbial and nutritional programming—the importance of the microbiome and early exposure to potential food allergens in the development of allergies. *Nutrients*. 2018;10:1541. doi: 10.3390/nu10101541
19. Cukrowska B, Bierła JB, Zakrzewska M, Klukowski M, Maciorkowska E. The relationship between the infant gut microbiota and allergy. The role of bifidobacterium breve and prebiotic oligosaccharides in the activation of anti-allergic mechanisms in early life. *Nutrients*. 2020;12:946. doi: 10.3390/nu12040946
20. Mackowiak PA. Recycling Metchnikoff: Probiotics, the intestinal microbiome and the quest for long life. *Frontier in Pub Health* 2013; 1:1-3. doi: 10.3389/fpubh2013.00052
21. Stambler I. Elie Metchnikoff - The founder of Longevity Science and Founder of Modern Medicine : In Honor of 170th anniversary. *Avanced in Gerontology* 2015;5:201-15. doi: 10.1134/S2079057015040219
22. Bawany F, Beck LA, Järvinen KM. Halting the march: primary prevention of atopic dermatitis and food allergies. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020; 8:860–75. doi: 10.1016/j.jaip.2019.12.005
23. Fiocchi A, Pawankar R, Cuello-Garcia C, Ahn K, Al-Hammadi S, Agarwal A, et al. World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): probiotics. *World Allergy Organ J*. 2015; 8:4. doi: 10.1186/s40413-015-0055-2
24. Isolauri E, Sutas Y, Kankaanpää P, Arvilommi H, Salminen S. Probiotics: effects on immunity. *Am J Clin Nutr*. 2001;73:444–50. doi: 10.1093/ajcn/73.2.444s
25. Fiocchi A, Burks W, Bahna SL, Bielory L, Boyle RJ, Cocco R, et al. Clinical use of probiotics in pediatric allergy (CUPPA): a world allergy organization position paper. *World Allergy Organ J*. 2012;5:148–67. doi: 10.1097/WOX.0b013e3182784ee0
26. Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, Prescott SL, Reimer RA, Salminen SJ, et al. Expert consensus document: the International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14:491–502. doi: 10.1038/nrgastro.2017.75
27. Roberfroid M, Gibson GR, Hoyle L, McCartney AL, Rastall R, Rowland I, et al. Prebiotic effects: metabolic and health benefits. *Br J Nutr*. 2010; 104:1–63. doi: 10.1017/S0007114510003363
28. Björkstén B. Environmental influences on the development of the immune system: consequences for disease outcome. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program*. (2008) 61:243–54. doi: 10.1159/000113498
29. Ellwood P, Asher MI, Garcia-Marcos L, Williams H, Keil U, Robertson C, et al. Do fast foods cause asthma, rhinoconjunctivitis and eczema? Global findings from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). phase three. *Thorax*. 2013; 68:351–60. doi: 10.1136/thoraxjnl-2012-202285
30. Goldsmith JR, Sartor RB. The role of diet on intestinal microbiota metabolism: downstream impacts on host immune function and health, and therapeutic implications. *J Gastroenterol*. 2014;49:785–98. doi: 10.1007/s00535-014-0953-z
31. Gibson GR, Probert HM, Loo JV, Rastall RA, Roberfroid MB. Dietary modulation

- of the human colonic microbiota: updating the concept of prebiotics. *Nutr Res Rev.* (2004) 17:259–75. doi: 10.1079/NRR200479
32. Scott KP, Gratz SW, Sheridan PO, Flint HJ, Duncan SH. The influence of diet on the gut microbiota. *Pharmacol Res.* 2013;69:52–60. doi: 10.1016/j.phrs.2012.10.020
33. Austin S, De Castro CA, Bénet T, Hou Y, Sun H, Thakkar SK, et al. Temporal change of the content of 10 oligosaccharides in the milk of Chinese urban mothers. *Nutrients.* 2016; 8:346. doi: 10.3390/nu8060346
34. Xu G, Davis JC, Goonatileke E, Smilowitz JT, German JB, Lebrilla CB. Absolute quantitation of human milk oligosaccharides reveals phenotypic variations during lactation. *J Nutr.* 2017; 147:117–24. doi: 10.3945/jn.116.238279
35. Moro G, Minoli I, Mosca M, Fanaro S, Jelinek J, Stahl B, et al. Dosage related bifidogenic effects of galacto and fructo oligosaccharides in formula fed term infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* (2002) 34:291–5. doi: 10.1097/00005176-200203000-00014
36. Knol J, Scholtens B, Kafka C, Steenbakkers J, Gro S, Helm K, et al. Colon microflora in infant fed formula with galacto- and fructooligosaccharides: more like breast fed infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;40:36–42. doi: 10.1097/00005176-200501000-00007
37. Tanabe S, Hochi S. Oral administration of a galactooligosaccharide preparation inhibits development of atopic dermatitis-like skin lesions in NC/Nga mice. *Int J Mol Med.* 2010; 25:331–6. doi: 10.3892/ijmm_00000349
38. Schouten B, Van Esch BC, Kormelink TG, Moro GE, Arslanoglu S, Boehm G, et al. Nondigestible oligosaccharides reduce immunoglobulin free lightchain concentrations in infants at risk for allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2011;22:537–42. doi: 10.1111/j.1399-3038.2010.01132.x
39. Ozdemir O. Prebiotics and probiotics in allergy: potential mechanisms of prebiotics' and probiotics' actions in allergy -(part 1). *MOJ Immunol.* 2016; 3:00069. doi: 10.15406/moji.2015.02.00069
40. Wahn U. Strategies for atopy prevention. *J Nutr.* 2008; 138:1770–2. doi: 10.1093/jn/138.9.1770S
41. Feleszko W, Jaworska J, Rha RD, Steinhausen S, Avagyan A, Jaudszus A, et al. Probiotic-induced suppression of allergic sensitization and airway inflammation is associated with an increase of T regulatory-dependent mechanisms in a murine model of asthma. *Clin Exp Allergy.* 2007; 37:498–505. doi: 10.1111/j.1365-2222.2006.02629.x
42. Frei R, Akdis M, O'Mahony L. Prebiotics, probiotics, synbiotics, and the immune system: experimental data and clinical evidence. *Curr Opin Gastroenterol* 2015; 31: 153-158. doi:10.1097/MOG.0000000000000151
43. Sampson HA, O'Mahoney L, Burks AW, Plaut M, Lack G, Akdis CA. Mechanisms of food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141: 11-9. doi: 10.1016/j.jaci.2017.11005
44. Moro G, Arslanoglu S. A mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of atopic dermatitis during the first six months of age. *Arch Dis Child.* 2006; 91:814–9. doi: 10.1136/adc.2006.098251
45. Arslanoglu S, Moro GE, Schmitt J, Tandoi L, Rizzardi S, Boehm G. Early dietary intervention with a mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of allergic manifestations and infections during the first two years of life. *J Nutr.* 2008;138:1091–5. doi: 10.1093/jn/138.6.1091

46. Osborn DA, Sinn JK. Prebiotics in infants for prevention of allergy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;3:CD006474. doi: 10.1002/14651858.CD006474.pub3
47. Ranucci G, Buccigrossi V, Borgia E, Piacentini D, Visentin F, Cantarutti L, et al. Galacto-oligosaccharide/polidextrose enriched formula protects against respiratory infections in infants at high risk of atopy: a randomized clinical trial. *Nutrients.* 2018;10:E286. doi: 10.3390/nu10030286
48. Doherty AM, Lodge CJ. Human milk oligosaccharides and associations with immune-mediated disease and infection in childhood: a systematic review. *Front Pediatr.* 2018; 6:91. doi: 10.3389/fped.2018.00091
49. Nazir Y, Hussain SA, Abdul Hamid A, Song Y. Probiotics and their potential preventive and therapeutic role for cancer, high serum cholesterol, and allergic and HIV diseases. *Biomed Res Int.* 2018; 29:3428437. doi: 10.1155/2018/3428437
50. West CE, Jenmalm MC, Prescott SL. The gut microbiota and its role in the development of allergic disease: a wider perspective. *Clin Exp Allergy.* 2015; 45:43–53. doi: 10.1111/cea.12332
51. Marschan E, Kuitunen M, Kukkonen K, Poussa T, Sarnesto A, Haahtela T, et al. Probiotics in infancy induce protective immune profiles that are characteristic for chronic low-grade inflammation. *Clin Exp Allergy.* 2008; 38:611–8. doi: 10.1111/j.1365-2222.2008.02942.x
52. Kalliomaki M, Salminen S, Arvilommi H, Kero P, Koskinen P, Isolauri E. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet.* 2001; 357:1076–9. doi: 10.1016/S0140-6736(00)04259-8
53. Marlow G, Han DY, Wickens K, Stanley T, Crane J, Mitchell EA, et al. Differential effects of two probiotics on the risks of eczema and atopy associated with single nucleotide polymorphisms to Toll-like receptors. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015;26:262–71. doi: 10.1111/pai.12371
54. Fernández L, Langa S, Martín V, Rogriguez JM. The microbiota of human milk in healthy women. *Cell Mol. Biol.* 2013;59, 31–42.
55. Martín R, Jiménez E, Heilig H, Fernández L, Marín ML, Zoetendal EG, et al. Isolation of bifidobacteria from breast milk and assessment of the bifidobacterial population by PCR-denaturing gradient gel electrophoresis and quantitative real-time PCR. *Appl Environ Microbiol.* 2009;75:965–9. doi: 10.1128/AEM.02063-08
56. Jost T, Lacroix C, Braegger C, Chassard C. Impact of human milk bacteria and oligosaccharides on neonatal gut microbiota establishment and gut health. *Nutr Rev.* 2015; 73:426–37. doi: 10.1093/nutrit/nuu016
57. Chang YS, Trivedi MK, Jha A, Lin YF, Dimaano L, Garcia-Romero MT. Synbiotics for prevention and treatment of atopic dermatitis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA Pediatr.* 2016; 170:236–42. doi: 10.1001/jamapediatrics.2015.3943
58. Meirlaen L, Levy EI, Vanderplas Y. Prevention and management with pro-, pre-and symbiotic in children with asthma and allergic rhinitis: A narrative review. *Nutrients* 2021; 13:934-52. doi: 10.3390/nu13030934.