



Efek Suplementasi Probiotik Oral Sebagai Terapi Tambahan pada Pasien Dermatitis Atopik: Sebuah Tinjauan Sistematis

Nailatul Fadhila¹, Gardenia Akhyar², Fory Fortuna³, Ennesta Asri², Endrinaldi⁵, Yusticia Katar⁶

¹ S1 Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, Padang 25163, Indonesia

² Departemen Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, RSUP Dr. M. Djamil, Padang 25163, Indonesia

³ Departemen Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, RSUP Dr. M. Djamil, Padang 25163, Indonesia

⁴ Departemen Kimia Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, Padang 25163, Indonesia

⁵ Departemen Farmakologi dan Terapi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, Padang 25163, Indonesia

ABSTRACT

Abstrak

Latar Belakang: Dermatitis atopik merupakan peradangan kulit yang menjadi beban penyakit non-fatal dalam dermatologi. Etiologinya belum diketahui secara pasti. Probiotik merupakan bakteri baik yang memiliki potensial untuk menjadi terapi tambahan dermatitis atopik.

Objektif: Kajian literatur sistematis ini dilakukan untuk mengetahui efek dari suplementasi probiotik oral sebagai terapi tambahan pada pasien dermatitis atopik.

Metode: Studi literatur ini merupakan kajian literature sistematis. Pencarian literatur dilakukan di tiga pangkalan data, yaitu Pubmed, Proquest, dan *The Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL).

Hasil: Terdapat sebelas studi yang dimasukkan dalam kajian literature sistematis ini dengan 918 kasus dermatitis atopik.

Kesimpulan: Probiotik memberikan efek terapi berupa penurunan indeks SCORAD dan meningkatkan kualitas hidup pasien. serta dapat dijadikan sebagai opsi terapi tambahan pada pasien dermatitis atopik

Kata Kunci: dermatitis atopik, suplementasi probiotik, adjuvant, tinjauan sistematis.

Abstract

Background: Atopic dermatitis is a skin inflammation and a major cause of the burden of non-fatal disease in dermatology. The etiology remains unclear. Probiotics are bacteria that have the potential to be an adjunct therapy for atopic dermatitis.

Objective: This systematic literature review was conducted to determine the effect of oral probiotic supplementation as adjunctive therapy in atopic dermatitis patients.

Methods: This literature study is a systematic literature review. Literature searches were carried out in three databases, namely Pubmed, Proquest, and *The Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL).

Results: There are eleven studies included in this systematic literature review with 918 cases of atopic dermatitis.

Conclusion: Probiotics provide a therapeutic effect in the form of decreasing the SCORAD index and improving the patient's quality of life and can be used as an additional therapeutic option in atopic dermatitis patients.

Keywords: atopic dermatitis, probiotic supplementation, adjuvant, systematic review.

Apa yang sudah diketahui tentang topik ini?

Probiotik merupakan bakteri baik yang memiliki potensi untuk meningkatkan kesehatan kulit.

Apa yang ditambahkan pada studi ini?

Suplementasi probiotik oral dapat menurunkan tingkat keparahan gejala, meningkatkan kualitas hidup, serta dapat dijadikan terapi tambahan pada pasien dermatitis atopik.

CORRESPONDING AUTHOR

Phone: +6282285231948

E-mail: fadhilanailatul@gmail.com

ARTICLE INFORMATION

Received: April 24th, 2022

Revised: April 8th, 2023

Available online: June 16th, 2023

Pendahuluan

Dermatitis atopik merupakan peradangan kulit pada epidermis dan dermis sebagai respons terhadap pengaruh faktor eksogen maupun endogen yang menyebabkan kelainan klinis berupa efloresensi polimorfik dan keluhan gatal. Penyakit ini bersifat kronis residif dan mengenai bagian tubuh tertentu terutama di wajah pada bayi (fase infantil) dan bagian fleksural ekstremitas (fase anak).¹ Penyakit ini dapat mengenai pria maupun wanita dari berbagai ras, usia anak-anak maupun dewasa, dan lebih sering terjadi pada keluarga dengan riwayat atopik lainnya seperti asma bronkial dan rinitis alergi.^{2,3}

Angka kejadian dermatitis atopik yang diperkirakan mencapai 230 juta kasus, membuat penyakit ini menjadi salah satu penyakit kronis yang sering terjadi di dunia.^{2,4-6} Prevalensinya mencapai 15% -30% pada anak-anak dan 5% -10% pada dewasa.⁷⁻⁹ Tidak hanya itu, angka kejadiannya terus mengalami peningkatan sekitar dua hingga tiga kali lipat pada negara-negara industri sejak tahun 1970.^{10,11} Menurut Kelompok Studi Dermatologi Anak Indonesia (KSDAI) dermatitis atopik menempati peringkat pertama dari 10 penyakit kulit anak. Angka kejadiannya mencapai 611 kasus atau sebesar 23,67%.¹²

Etiologi dari dermatitis atopik masih belum diketahui secara pasti, diduga penyakit ini terjadi akibat berbagai faktor risiko seperti disregulasi imun, kerentanan genetik, faktor lingkungan serta terganggunya fungsi sawar kulit.^{5,13} Disfungsi sawar kulit menjadi salah satu mekanisme yang paling sering terjadi pada penderita dermatitis atopik.^{14,15} Hal ini dapat menyebabkan peningkatan permeabilitas kulit terhadap rangsangan eksogen serta peningkatan *trans-epidermal water loss* (TEWL) yang nantinya akan berujung pada terjadinya xerosis.¹⁵

Beberapa kondisi yang mengganggu dermatologi juga menunjukkan bahwa terdapat gangguan pada gastrointestinal, begitupun sebaliknya. Hubungan tiga arah antara usus, kulit dan otak ini telah dikenalkan sejak pertengahan awal abad ke-20, terutama oleh dermatologis bernama Stokes dan Pillsbury. Baru-baru ini, pembahasan tentang *gut-skin axis* ini dihidupkan kembali dengan penelitian yang menunjukkan bahwa pemberian *Lactobacillus* tertentu kepada tikus dapat secara nyata mengubah fenotip kulit tikus secara keseluruhan.¹⁶ Beberapa penelitian

telah membuktikan bahwa terdapat perbedaan antara jumlah mikrobiota usus pada pasien dermatitis atopik dengan orang sehat.^{17,18}

Penggunaan kortikosteroid untuk tatalaksana dermatitis atopik dalam jangka waktu lama dan berulang tidak dianjurkan karena dapat memberikan efek samping yang serius bagi pasien. Seperti gangguan pada kulit, kelainan elektrolit, gangguan neuropsikologis, hingga dapat menyebabkan malformasi kongenital.^{19,20} Sebuah penelitian dengan metode *randomized, double-blind, placebo-controlled intervention trial* yang dilakukan pada 50 anak-anak usia 4-17 tahun yang diberikan kapsul yang mengandung probiotik campuran berupa *Bifidobacterium lactis* CECT 8145, *B. longum* CECT 7347, dan *Lactobacillus casei* CECT dengan dosis 1 x 10⁹ CFU, menunjukkan bahwa rerata penurunan indeks SCORAD lebih besar dibanding grup kontrol dengan penurunan kebutuhan Kortikosteroid topikal yang lebih besar.^{8,21,22}

Sebuah penelitian menunjukkan bahwa mikrobiota usus memiliki potensi meningkatkan kesehatan kulit. Dalam sebuah penelitian yang dilakukan pada 32 sukarelawan ras Kaukasia, suplementasi *L. paracasei* diberikan selama 2 bulan. Pada akhir masa penelitian, sensitivitas kulit terhadap capsacin, dan TEWL diukur dan didapatkan hasil terjadi penurunan sensitivitas kulit dan TEWL pada grup yang diberi *L. paracasei*. Hal ini dikaitkan dengan peningkatan *transforming growth factor beta* (TGF- β).^{23,24}

Mikrobioma usus dapat memodulasi *gut-skin axis* melalui jalur langsung dan tidak langsung. Secara langsung, triptofan yang dihasilkan oleh mikrobioma usus dapat menyebabkan sensasi gatal di kulit, sedangkan famili *Lactobacillus* dan *Bifidobacterium* dapat menghasilkan asam γ -aminobutirat (GABA) yang dapat menghambat rasa gatal pada kulit. Sedangkan secara tidak langsung, mikrobioma usus dapat memodulasi kadar sitokin dalam aliran darah yang nantinya akan mempengaruhi fungsi otak, ansietas, dan stres. Selain itu, kortisol yang biasanya dilepaskan dalam kondisi stres dapat mengubah permeabilitas epitel usus dan fungsi barier dengan mengubah komposisi mikrobioma usus. Hal ini juga dapat mengubah tingkat molekul neuroendokrin yang bersirkulasi, seperti triptamin, trimetilamina, serta serotonin, yang

kemudian akan memodifikasi sawar kulit dan inflamasi kulit.¹⁶

Kemungkinan adanya hubungan antara kondisi gastrointestinal dengan patogenesis penyakit ini, serta penelitian yang menyebutkan bahwa rendahnya konsentrasi *Bifidobacteria* maupun *Lactobacillus* di dalam usus berkaitan dengan kejadian dermatitis atopik, menjadi alasan agar jumlah bakteri ini ditingkatkan melalui suplementasi probiotik oral. Hal ini diharapkan dapat menjadi strategi pencegahan dan terapi baru yang menjanjikan untuk dermatitis atopik.^{18,22} Probiotik merupakan bakteri baik yang apabila dikonsumsi dalam jumlah yang tepat dapat memberikan manfaat bagi kesehatan inangnya.¹⁸ Probiotik dapat mengembalikan keseimbangan mikrobioma di usus dengan meregulasikan sel T yang akan mengurangi inflamasi.²² Mikroorganisme yang paling sering digunakan sebagai probiotik adalah bakteri dari famili *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, dan *Streptococcus*.^{8,25}

Berdasarkan latar belakang di atas, studi literatur ini dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui efek yang diberikan probiotik oral pada dermatitis atopik, mengetahui dosis, frekuensi, serta lama pemberian suplementasi probiotik oral pada pasien dermatitis atopik, dan mengetahui *outcome* suplementasi probiotik terhadap pengurangan keparahan gejala dan perbaikan kualitas hidup pasien dermatitis atopik.

Metode

Penelitian ini merupakan tinjauan pustaka sistematis yang akan meninjau literature dengan desain penelitian *randomize controlled trial* (RCT). Penelitian dilakukan sejak April 2021 hingga April 2022.

Strategi Pencarian Literatur

Pencarian literature dilakukan melalui tiga basis data elektronik Pubmed, Proquest, dan *The Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL). Kata kunci yang digunakan adalah:

("atopic dermatitis" OR "atopic eczema") AND ("probiotic" OR "lactobacillus" OR "bifidobacterium" OR "bifidobacteria" OR "streptococcus") AND ("clinical manifestations" OR "treatment outcome")

Strategi Seleksi

Setelah pencarian dengan menggunakan kata kunci pada basis data, literature diidentifikasi dan

dikumpulkan, kemudian diseleksi dengan ketentuan berikut:

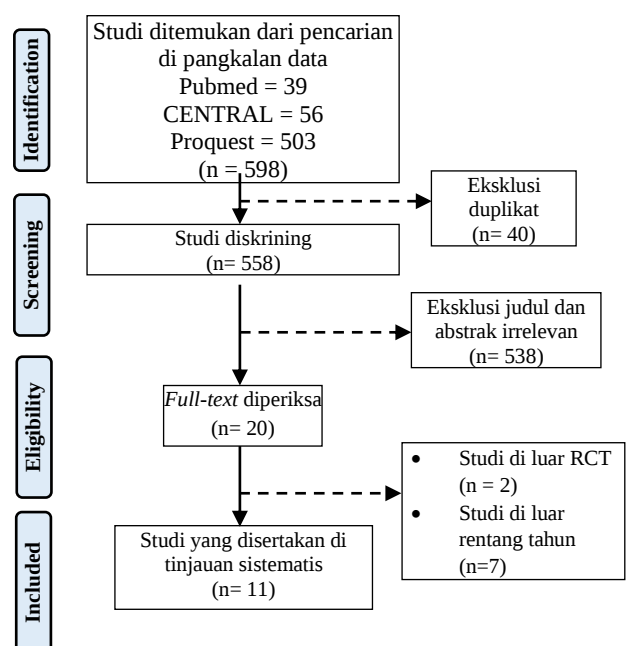
1. Literatur diskriming berdasarkan judul dan abstrak
2. Literatur yang sama akan dikeluarkan salah satunya
3. Literatur dieliminasi berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi
4. Telaah krisis literature dengan menggunakan the Cochrane risk of bias tool (RoB 2.0)
5. Ekstraksi data literatur terpilih dalam bentuk matriks tabel.

Kriteria Inklusi:

1. Literatur primer observasional jenis RCT.
2. Literature berbahasa inggris.
3. Tanggal publikasi dalam periode waktu 2011-2021.
4. Meneliti tentang tingkat keparahan penyakit dan/ atau kualitas hidup pasien.
5. Pasien tidak mengonsumsi makanan fermentasi yang mengandung mikroorganisme hidup dan probiotik.

Hasil

Sebanyak 11 literatur ditinjau setelah melalui poses seleksi (tabel 1). Total seluruh subjek penelitian dari studi dalam tinjauan adalah 918 orang. Usia partisipan antara 3 bulan hingga 46 tahun. Data penelitian dikumpulkan dari 6 negara, yaitu Taiwan, Itali, Inggris, Korean Selatan, Spanyol dan Indonesia.



Gambar 3.1. PRISMA Flow Diagram Literatur Terseleksi

Tabel 1. Telaah Krisis untuk Studi RCT

<i>Signaling question</i>	<i>Response Options</i>										
	<i>Yan, et al.</i>	<i>Wang, et al.</i>	<i>Wu, et al.</i>	<i>Enrico, et al.</i>	<i>Lorenzo, et al.</i>	<i>Gore, et al.</i>	<i>Drago, et al.</i>	<i>Jeong, et al.</i>	<i>Navarro-López, et al.</i>	<i>Han, et al.</i>	<i>Prakoeswa, et al.</i>
1. Bias arising from the randomization process											
1.1 <i>Sequence random?</i>	Y	Y	NI	NI	NI	Y	Y	NI	Y	NI	NI
1.2 <i>Allocation concealed?</i>	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	PY	Y	Y	PY
1.3 <i>Imbalance suggest problem?</i>	PN	N	N	PY	N	N	N	N	N	N	N
<i>Risk-of-bias judgment</i>	<i>Low</i>	<i>Low</i>	<i>Low</i>	<i>Some concerns</i>	<i>Low</i>	<i>Low</i>	<i>Low</i>	<i>Low</i>	<i>Low</i>	<i>Low</i>	<i>Low</i>
2. Bias due to deviations from intended interventions											
Part 1											
2.1 <i>Participants aware?</i>	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
2.2 <i>Personnel aware?</i>	PN	N	PN	PN	N	N	N	N	N	N	PN
2.3 <i>Any deviations?</i>	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
2.4 <i>Affecting outcomes?</i>	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
2.5 <i>Balanced deviations?</i>	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
<i>Risk-of-bias judgment for part 1</i>	<i>Low</i>	<i>Low</i>	<i>Low</i>	<i>Low</i>	<i>Low</i>	<i>Low</i>	<i>Low</i>	<i>Low</i>	<i>Low</i>	<i>Low</i>	<i>Low</i>
Part 2											
2.6 <i>Appropriate analysis?</i>	Y	PY	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	PY	Y
2.7 <i>Potential impact on result due to switching groups in analysis?</i>	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
<i>Risk-of-bias judgment for part 2</i>	<i>Low</i>	<i>Low</i>	<i>Low</i>	<i>Low</i>	<i>Low</i>	<i>Low</i>	<i>Low</i>	<i>Low</i>	<i>Low</i>	<i>Low</i>	<i>Low</i>
<i>Risk-of-bias judgment</i>	<i>Low</i>	<i>Low</i>	<i>Low</i>	<i>Low</i>	<i>Low</i>	<i>Low</i>	<i>Low</i>	<i>Low</i>	<i>Low</i>	<i>Low</i>	<i>Low</i>
3. Bias due to missing outcome data											
3.1 <i>Complete data?</i>	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
3.2 <i>Evidence of no bias?</i>	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
3.3 <i>Could depend on true?</i>	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
3.4 <i>Likely depend on true?</i>	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
<i>Risk-of-bias</i>	<i>Low</i>	<i>Low</i>	<i>Low</i>	<i>Low</i>	<i>Low</i>	<i>Low</i>	<i>Low</i>	<i>Low</i>	<i>Low</i>	<i>Low</i>	<i>Low</i>

<i>judgment</i>												
4. Bias in measurement of the outcome												
4.1	<i>Inappropriate?</i>	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
4.2	<i>Differed between groups?</i>	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
4.3	<i>Aware?</i>	N	N	NI	N	N	NI	N	PN	NI	N	NI
4.4	<i>Could be influenced?</i>	NA	NA	N	NA	NA	N	NA	NA	PN	NA	PN
4.5	<i>Likely to be influenced?</i>	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
<i>Risk-of-bias judgment</i>		<i>Low</i>	<i>Low</i>	<i>Low</i>	<i>Low</i>	<i>Low</i>	<i>Low</i>	<i>Low</i>	<i>Low</i>	<i>Low</i>	<i>Low</i>	<i>Low</i>
5. Bias in selection of the reported result												
5.1	<i>In accordance with plan?</i>	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
5.2	<i>Selected from multiple outcomes?</i>	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
5.3	<i>Selected from multiple analyses?</i>	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
<i>Risk-of-bias judgment</i>		<i>Low</i>	<i>Low</i>	<i>Low</i>	<i>Low</i>	<i>Low</i>	<i>Low</i>	<i>Low</i>	<i>Low</i>	<i>Low</i>	<i>Low</i>	<i>Low</i>
6. Overall risk-of-bias judgment		<i>Low</i>	<i>Low</i>	<i>Low</i>	<i>Some concern</i>	<i>Low</i>	<i>Low</i>	<i>Low</i>	<i>Low</i>	<i>Low</i>	<i>Low</i>	<i>Low</i>
Keterangan: Y = yes, PY = probably yes, N = no, PN = probably no, NI = no information, NA = not applicable												

Tabel 2. Matriks Penelitian

Author(s); Tahun; Negara	Pasien	Terapi yang dapat diterima	Intervensi	Kontrol	Hasil
Yan dkk; 2019; Taiwan ²⁶	123 pasien AD derajat sedang – berat, rerata usia 14,05 bulan	Antihistamin, acetaminophen/ paracetamol, ibuprofen, nasal spray, <i>homeopathic cough syrup</i> , corticoid topikal (fluticasone propionate cream)	<i>L. paracasei</i> GM-080 1 x 1.010 CFU Sekali sehari 16 minggu	Maltodextrin	Indeks SCORAD menurun signifikan di kedua kelompok (p<0,001) Nilai IDQOL menurun signifikan di kedua kelompok (p<0,001) • Probiotik: 8,59 ± 3,53 – 4,95 ± 3,23 • Plasebo: 7,18 ± 4,17 – 4,58 ± 3,81 Penurunan indeks SCORAD dan nilai IDQOL lebih besar terjadi pada kelompok probiotik, namun tidak berbeda secara signifikan dibandingkan dengan kelompok plasebo
Wang dkk; 2015; Taiwan ²⁷	212 pasien AD derajat ringan – berat, rerata usia 7,95 tahun	Kortikosteroid topikal (fluticasone propionate)	Kelompok 1 <i>L. paracasei</i> GMNL-133 (LP) 2x10 ⁹ CFU Sekali sehari 3 bulan Kelompok 2	-	Indeks SCORAD menurun signifikan di setiap kelompok (p<0,05). • LP: 50,93 ± 19,42 – 25,62 ± 21,73 • LF: 52,25 ± 16,85 – 28,38 ± 20,43 • LP+LF: 51,90 ± 18,90 – 24,17 ± 17,63 • Plasebo: 54,08 ± 17,06 – 39,39 ± 18,34

			<i>L. fermentum</i> GM090 (LF) 2x10 ⁹ CFU Sekali sehari 3 bulan		Nilai CDLQI menurun signifikan pada kelompok probiotik (p<0,05) • LP: 11,38 ± 5,20 – 7,20 ± 5,99 • LF: 12,23 ± 6,92 – 7,45 ± 6,74 • LP+LF: 12,6 ± 7,42 – 8,98 ± 6,62
			Kelompok 3		Namun tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada kelompok plasebo, dengan rata-rata dari 10,98 ± 7,42 menjadi 8,98 ± 6,25
			LP +LF 4x10 ⁹ CFU Sekali sehari 3 bulan		Perubahan indeks SCORAD berbeda secara signifikan antara kelompok probiotik dengan plasebo (p<0,001). begitu juga dengan nilai CDLQI (p 0,03)
Wu dkk; 2017; Taiwan ²⁸	66 pasien AD derajat ringan – berat, rerata usia 1,65 tahun	Kortikosteroid topikal (<i>cultivate cream</i>)	<i>L. rhamnosus</i> (MP108) 350 mg Sekali sehari 8 minggu	Maltodextrin	Indeks SCORAD menurun secara signifikan di kedua kelompok, dengan rata-rata penurunan: • Probiotik: -23,20 ± 15,24 • Plasebo: -12,35 ± 12,82 Perubahan signifikan antar kelompok (p 0,002) Nilai IDQOL mengalami penurunan namun tidak terdapat perbedaan yang signifikan antar kelompok (p 0,65) dengan rata-rata penurunan: • Probiotik: -3,58 • Plasebo: -3,38
Enrico dkk; 2012; Itali ²⁹	48 pasien AD derajat berat, rerata usia 31,67	Antihistamin oral dan krim emolien	Campuran <i>Lactobacillus</i> LS01 DSM 2275 dan <i>Bifidobacterium</i> BR03 DSM 16604 1 x 10 ⁹ CFU/g Dua kali sehari 12 minggu	Maltodextrin	Indeks SCORAD menurun signifikan pada kelompok probiotik (p<0,001) • Probiotik: 46,25 ± 3,70 – 29,45 ± 2,01 • Plasebo: 45,00 ± 2,60 – 40,21 ± 1,53 Nilai DLQI menurun signifikan pada kelompok probiotik (p 0,024) • Probiotik: 9,16 ± 0,80 – 6,58 ± 1,25 • Plasebo: 6,52 ± 0,40 – 8,50 ± 1,27 Pada kelompok plasebo indeks SCORAD dan DLQI tidak mengalami perubahan yang berarti
Lorenzo dkk; 2012; Itali ³⁰	38 pasien AD derajat sedang – berat, rerata usia 30,46 tahun	Antihistamin oral dan krim emolien	<i>L. salivarius</i> LS01 1x10 ⁹ CFU/g Dua kali sehari 16 minggu	Maltodextrin	Indeks SCORAD menurun signifikan pada kelompok probiotik (p<0,001) • Probiotik: 27,57 ± 3,4 – 13,14 ± 0,27 • Plasebo: 24,28 ± 2,15 – 20,14 ± 0,27 Nilai DLQI menurun signifikan pada kelompok probiotik (p 0,024) dengan rata-rata dari 8,28 ± 1,79 menjadi 4,42 ± 0,27 Pada kelompok plasebo indeks SCORAD dan DLQI tidak mengalami perubahan yang berarti
Gore dkk; 2011; Inggris ³¹	137 pasien AD derajat sedang usia 3-6 bulan	Hidrokortison 1%, emolien/ pelembab, <i>emollient bath</i>	Kelompok 1 <i>L. paracasei</i> CNCM I-2116 10 ¹⁰ CFU Sekali sehari 3 bulan	Maltodextrin	Indeks SCORAD menurun secara signifikan di setiap kelompok (p<0,001) • L. Paracasei: 25,4 – 12,5 • B. Lactis: 25,9 – 1,2,8 Plasebo: 26,9 – 11,8 Nilai IDQoL mengalami penurunan di setiap grup
			Kelompok 2		

			<i>B. lactis</i> CNCM I-3446 10 ¹⁰ CFU Sekali sehari 3 bulan		• <i>L. Paracasei</i>: 4,8 – 29 • <i>B. Lactis</i>: 5,2 – 3,3 • Plasebo: 4,2 – 2,0 Tidak terdapat perbedaan yang signifikan antar kelompok baik dalam indeks SCORAD (p 0,76) maupun nilai IDQoL (p 0,24)
Drago dkk; 2011; Itali ³²	38 pasien AD derajat sedang – berat, rerata usia 30,46 tahun	Antihistamin oral, krim emolien	<i>L. Salivarius</i> LS01 1 x 10 ⁹ CFU/g Dua kali sehari 16 minggu	Maltodextrin	Indeks SCORAD menurun signifikan pada kelompok probiotik (p<0,001) • Probiotik: 27,57 ± 3,4 – 13,14 ± 0,27 • Plasebo: 24,28 ± 2,15 – 20,14 ± 0,27 Nilai DLQI menurun signifikan pada kelompok probiotik (p 0,024) dengan rata-rata dari 8,28 ± 1,79 menjadi 4,42 ± 0,27 Pada kelompok plasebo indeks SCORAD dan DLQI tidak mengalami perubahan yang berarti
Jeong dkk; 2020; Korea Selatan ³³	66 pasien AD derajat sedang, rerata usia 5,5 tahun	TCS dan emolien	<i>L. rhamnosus</i> IDCC 3201 <i>tyndallizate</i> (RHT3201) 1.0 x 10 ¹⁰ CFU/d Sekali sehari 12 minggu	-	Indeks SCORAD menurun secara signifikan pada kelompok probiotik dan plasebo (p < 0,001) • Probiotik: -13,89 ± 10,05 • Plasebo: -8,37 ± 9,95 Penurunan SCORAD secara signifikan lebih besar terjadi pada kelompok probiotik (p 0,0283)
Navarro-López dkk; 2017; Spanyol ³⁴	50 pasien AD derajat sedang, rerata usia 9,2 tahun	Metilprednisolon aseponat topikal, pelembab, dan 1 antihistamin oral.	Campuran <i>B. lactis</i> CECT 8145, <i>B. longum</i> CECT 7347, dan <i>L. casei</i> CECT 9104 10 ⁹ CFU Sekali sehari 12 minggu	maltodextrin	Penurunan indeks SCORAD lebih besar terjadi pada kelompok probiotik (p<0,001) • Probiotik: -83% • Plasebo: -24%
Han dkk; 2012; Korea Selatan ³⁵	118 pasien AD derajat ringan – sedang, rerata usia 4,85 tahun	Emolien, TCS (0.25% prednicarbate) bila dipelukan	<i>L. plantarum</i> CJLP133 0.5 x 10 ¹⁰ CFU Dua kali sehari 12 minggu	-	Penurunan indeks SCORAD pada seluruh pasien lebih besar terjadi pada kelompok probiotik (p 0,004) • Probiotik: 27,6 ± 10,0 – 20,4 ± 11,8 (p 0,044) • Plasebo: 25,6 ± 9,0 – 25,6 ± 11,6 Selama studi, sebanyak 13 pasien (22,4%) dari kelompok probiotik, dan 14 pasien (23,3%) dari kelompok plasebo menggunakan TCS (p 0,905) Pada pasien yang tidak menggunakan TCS, penurunan yang signifikan juga terjadi pada kelompok probiotik (p 0,016), dan hal ini berbeda secara signifikan dengan kelompok plasebo (p 0,017).
Prakoewa dkk; 2017; Indonesia ³⁶	22 pasien AD derajat ringan – sedang, rerata usia 5,86 tahun	Terapi standar DA	<i>L. plantarum</i> IS-10506 10 ¹⁰ CFU/day Sekali sehari 12 minggu	<i>Skim milk powder - Avicel</i>	Terjadi penurunan indeks SCORAD pada kelompok probiotik dan plasebo • Probiotik: 55,31 ± 15,31 – 18,53 ± 14,2 • Plasebo: 48,9 ± 13,8 – 22,04 ± 18,53 Penurunan indeks SCORAD lebih

besar secara signifikan pada
kelompok probiotik (p 0,000)

Terdapat variasi pada jenis probiotik yang digunakan pada studi. Beberapa studi meneliti tentang probiotik dari famili *Lactobacillus* atau campurannya,^{26-28,30-33,35,36} satu studi meneliti *Bifidobacterium*,³¹ dan dua studi meneliti campuran dari *Lactobacillus* dan *Bifidobacterium*.^{29,34} Selain itu juga terdapat perbedaan pada hasil studi yang diteliti, sebanyak 7 studi meneliti perubahan SCORAD dan kualitas hidup pasien,²⁶⁻³² sedangkan 4 studi lainnya hanya meneliti perubahan SCORAD pasien. Skoring yang digunakan dalam mengukur kualitas hidup pasien juga memiliki beberapa variasi. Hal ini dikarenakan usia pasien yang beragam. Sebanyak 3 studi menggunakan *infant dermatitis quality of life index* (IDQoL),^{26,28,37} 3 studi lainnya menggunakan skoring *dermatology life quality* (DLQ),^{29,30,32} dan satu penelitian lainnya menggunakan skoring *children's dermatology life quality index* (CDLQI),³⁸

Pemberian suplementasi probiotik oral memberikan dampak positif pada pasien dermatitis atopik. Dari total 11 studi yang dimasukkan dalam tinjauan ini, seluruhnya menunjukkan penurunan nilai SCORAD yang signifikan, 9 di antaranya menunjukkan perbedaan yang signifikan dibandingkan dengan kelompok plasebo.

Dari total 11 studi yang disertakan dalam tinjauan ini, hanya 7 studi yang meneliti tentang perubahan kualitas hidup pada pasien. 6 studi menyebutkan bahwa terdapat perbaikan pada kualitas hidup pasien, 4 di antaranya menyebutkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok probiotik dengan kelompok plasebo, sedangkan 1 studi lainnya tidak menyebutkan apakah penurunan tersebut signifikan atau tidak. Hal ini terlihat ketika nilai indeks kualitas hidup pasien mengalami penurunan yang dinilai pada akhir masa studi.

Pembahasan

Berdasarkan tinjauan sistematis yang telah dilakukan, efek yang diberikan oleh suplementasi probiotik oral yang dilihat dari indeks SCORAD dan indeks yang mengukur kualitas hidup pasien menunjukkan dampak positif. Hal ini dilihat dari seluruh hasil studi yang menyebutkan bahwa penurunan dari indeks SCORAD pada pasien

menunjukkan hasil yang signifikan. Begitu juga dengan peningkatan dari kualitas hidup pasien, sebanyak 6 dari total 7 studi menunjukkan hasil yang signifikan.

Patogenesis dari dermatitis atopik masih belum dapat dipahami dengan jelas. Penyakit ini diduga merupakan hasil dari interaksi yang kompleks antara kerusakan sawar kulit, abnormalitas imun, serta lingkungan. Pada disregulasi imun, terdapat beberapa komponen selular yang terlibat seperti sel Langerhans, sel *inflammatory dendritic epidermal*, monosit, makrofag, limfosit, sel mast, dan keratinosit. Seluruh faktor ini kemudian berinteraksi sehingga menimbulkan ketidakseimbangan sitokin bifasik yang mengarah pada dominasi sel Th2 pada fase akut (IL-4, IL-5, IL-10, dan IL-13), serta Th 1 pada fase kronis (IFN- γ , IL-12 dan IL-18).³⁹

Telah banyak studi yang mengaitkan perubahan mikrobiota kulit dengan modulasi imun yang disebabkan oleh kerusakan pada fungsi sawar kulit. Meskipun demikian, terdapat fokus baru mengenai faktor dalam patogenesis dermatitis atopik, yaitu hubungan antara mikrobiota usus dan modulasi imun.⁴¹ Populasi mikrobiota usus ini dapat diubah oleh probiotik yang nantinya akan memberi efek terapeutik pada inangnya melalui modulasi imun dengan menyeimbangkan sitokin pro- dan anti-inflamasi.³⁹

Perlunya suplementasi probiotik ini diawali dengan pernyataan Hipocrates (460-370), bahwa "seluruh penyakit berawal di usus". Pernyataan ini merupakan gagasan awal yang menyebutkan bahwa bakteri mempengaruhi kesehatan. Dalam beberapa dekade terakhir, penelitian mengenai probiotik yang membantu perbaikan dalam penyakit eksim telah banyak diselidiki.⁴² Sebuah penelitian yang dilakukan oleh Bjorksten *et al*, tentang hubungan antara penyakit alergi dengan komposisi mikroflora usus, menyebutkan bahwa pada orang dengan riwayat alergi, kandungan *Lactobacillus* dan *Bacteroides* di dalam ususnya lebih rendah dibandingkan dengan grup kontrol.⁴³

Efek penggunaan probiotik pada usia dewasa dan anak-anak tidak berbeda secara signifikan. Hal ini terlihat dari total 11 studi yang disertakan dalam tinjauan, 8 di antaranya meneliti efek probiotik pada pasien anak-anak, dan 3 lainnya

meneliti pada usia dewasa. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Ritchie, et al, terhadap penggunaan probiotik pada pasien dengan gangguan intestinal, tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada kelompok umur tertentu. Tidak hanya itu, dalam penelitian tersebut juga disebutkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada efek yang diberikan dalam penggunaan probiotik tunggal maupun campuran. Hal ini sejalan dengan studi yang dimasukkan dalam tinjauan ini.⁴⁴

Probiotik perlu didistribusikan dalam dosis adekuat agar dapat memberi manfaat bagi kesehatan. Namun dalam pedoman yang dikeluarkan oleh FAO/WHO pada tahun 2002 tidak menyebutkan berapa dosis yang adekuat ini.⁴⁵ Sebuah penelitian oleh Pelucchi, et al, yang menguji tentang pengaruh dosis probiotik pada pencegahan primer dermatitis atopik. Dengan 14 studi pada 11 produk probiotik, tidak ditemukan perbedaan antara dosis yang lebih kecil atau lebih besar dari 10^{10} CFU. Begitu juga dengan penelitian yang dilakukan oleh Zhang, et al., yang membandingkan efek probiotik dengan dosis kecil dari 10^{10} CFU (6 studi) atau sama atau besar dari 10^{10} CFU (6 studi).⁴⁶ Hal ini sejalan dengan studi yang dimasukkan dalam tinjauan ini, meskipun terdapat perbedaan dosis antar studi, efek yang diberikan oleh probiotik tersebut tidak jauh berbeda.

Konsumsi probiotik dalam jangka panjang dapat memperbaiki ketidakseimbangan mikrobiota usus dan respon imun sistemik. Probiotik dapat mendorong sintesis nutrisi seperti asam amino dan vitamin serta meningkatkan *short-chain fatty acid* (SCFA). SCFA termasuk asetat, propionate, dan butirat menyebabkan pH pada lingkungan intestinal rendah, hal ini dapat mencegah pertumbuhan pathogen.⁴⁷ Namun potensial terapeutik dari probiotik ini masih belum diketahui.⁴¹ meskipun demikian, studi yang ditemukan dalam tinjauan sistematis ini, probiotik sudah dapat memberikan efek positif yang signifikan dalam 8 minggu masa studi, baik dengan frekuensi sekali maupun dua kali sehari.

Pemberian probiotik sebagai terapi tambahan pada pasien menunjukkan perbaikan gejala yang lebih baik dibandingkan dengan pemberian terapi dasar saja. Hasil ini sejalan dengan literatur yang disertakan dalam tinjauan ini, di mana pasien tetap mendapatkan terapi dasar untuk dermatitis

atopik. Perbaikan ini dikaitkan dengan molekul aktif yang dikeluarkan oleh probiotik yang dapat menjaga kesehatan usus dan kulit. Probiotik memodulasi sistem imun dengan meningkatkan diferensiasi sel T regulasi, serta memproduksi sitokin anti-inflamatori (TGF- β dan IL-10). Selain itu *Lactobacillus* diketahui dapat mempercepat penyembuhan sawar kulit dan menghambat inflamasi kulit yang berhubungan dengan substansi P. selain itu, *Bifidobacterium* juga memberikan efek antipruritus dengan memproduksi asam kynurenic yang merupakan metabolit yang memproses aktivitas neuroaktif.²⁵ Namun pada satu penelitian yang dilakukan oleh Yan et al, peningkatan utama pada indeks SCORAD dikaitkan dengan penggunaan kortikosteroid, dan tidak ada efek pengobatan tambahan yang diamati antara kelompok probiotik dan plasebo.²⁶

Sebanyak 9 dari 11 studi yang disertakan dalam tinjauan ini meneliti probiotik dari famili *Lactobacillus*. Hal ini dikaitkan dengan aktivitas mikroba yang dimiliki oleh bakteri tersebut. Pada sebuah penelitian yang dilakukan oleh Cizeikiene, et al, *Lactobacillus* menunjukkan aktivitas antimikroba yang lebih tinggi dalam melawan pathogen dibandingkan dengan *Bifidobacterium*. Hal ini membuat penggunaan *Lactobacillus* lebih sesuai untuk diaplikasikan pada produk makanan untuk meningkatkan kesehatan manusia maupun binatang, serta untuk mencegah maupun mengobati penyakit yang disebabkan oleh bakteri patogen.⁴⁸

Terdapat variasi pada penggunaan indeks untuk mengukur kualitas hidup pasien. Hal ini dikarenakan efek yang mempengaruhi kualitas hidup pada pasien dapat mencakup berbagai area berbeda, termasuk emosi dan kesehatan mental pasien, aktivitas fisik, fungsi sosial, gangguan tidur, penurunan produktivitas dalam bekerja, masalah finansial, bahkan hubungan dengan anggota keluarga. Dampak yang dirasakan ini berbeda berdasarkan rentang usia pasien. Oleh karena pengukuran kualitas hidup pasien dibagi berdasarkan usia pasien, pada dewasa digunakan *Dermatology Life Quality Index* (DLQI), pada anak-anak digunakan *Children's Dermatology Life Quality Index* (CDLQI), dan pada bayi digunakan *Infants' Dermatitis Quality of Life Index* (IDQOL)⁴⁹. Hal ini sejalan dengan tujuh dari sebelas literatur yang ditinjau dalam tinjauan sistematis ini.

Suplementasi probiotik juga dapat memberikan manfaat pada orang yang sehat dengan mempertahankan simbiosis melalui konsumsi makanan dan/ atau suplemen probiotik secara teratur. Tidak hanya itu, penggunaan probiotik juga memungkinkan untuk menurunkan kebutuhan penggunaan antibiotik untuk penyakit infeksi, sehingga resiko untuk terjadinya resistensi antibiotik dapat dihindari. Hal ini sejalan dengan sebuah meta-analisis yang meneliti pada orang sakit dan orang sehat, menyebutkan bahwa konsumsi probiotik memiliki efek perlindungan dalam melawan flu.⁵⁰

Keterbatasan Studi Literatur

Meskipun telah dilakukan tinjauan sistematis, terdapat beberapa limitasi yang perlu diperhatikan dalam tinjauan ini. Persebaran geografis lokasi penelitian hanya mencakup enam negara saja, yaitu Taiwan, Itali, Inggris, Korea Selatan, dan Indonesia. Selain itu, jumlah studi mengenai probiotik sebagai terapi tambahan pada dermatitis atopik tidak terlalu banyak, sehingga jumlah subjek yang terlibat masih sangat sedikit. Jumlah peninjau juga memengaruhi hasil tinjauan karena sudut pandang kurang bervariasi.

Simpulan

Berdasarkan tinjauan sistematis yang telah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa suplementasi probiotik oral dapat dijadikan sebagai opsi terapi tambahan bagi pasien dermatitis atopik. Dosis suplementasi probiotik oral dari famili *Lactobacillus* yaitu 1×10^9 hingga 10^{10} CFU dan 350 mg sebanyak satu hingga dua kali sehari selama 8 sampai 16 minggu, campuran *Lactobacillus* 4×10^9 CFU sekali sehari sekama 12 minggu, famili *Bifidobacteria* 10^{10} CFU sekali sehari selama 12 minggu, dan campuran *Lactobacillus* dan *Bifidobacteria* 1×10^9 CFU dua kali sehari selama 12 minggu. Suplementasi probiotik oral juga bermanfaat untuk mengurangi keparahan gejala serta meningkatkan kualitas hidup pasien dermatitis atopik.

Ucapan Terima Kasih

Ucapan terima kasih penulis sampaikan kepada semua pihak yang turut membantu dalam menyelesaikan dan menyempurnakan tinjauan sistematis ini.

Daftar Pustaka

1. Djuanda A. Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin. 7th ed. Menaldi SLS, editor. Jakarta: Badan Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2016. 167-183p.
2. Torres T, Ferreira EO, Gonalo M, Mendes-bastos P. Update on Atopic Dermatitis. *Acta Med Port.* 2019;32(9):606-613. doi: 10.20344/amp.11963.
3. Saini S. New Insights and Treatments in Atopic Dermatitis. *Pediatr Clin N Am.* 2019;66:1021-1033. doi: 10.1016/j.pcl.2019.06.008.
4. Christopher PM, Hung MS. Natural History and Risk Factors of Infantile Atopic Dermatitis: A Case Report and Literature Review. *Medicinus.* 2020;7(7):229. doi: 10.19166/med.v7i7.2762
5. Tsai TF, Rajagopalan M, Chu CY, Encarnacion L, Gerber RA, Santos-Estrella P, et al. Burden of atopic dermatitis in Asia. *J Dermatol.* 2019;46(10):825-834. doi: 10.1111/1346-8138.15048.
6. Mayba JN, Gooderham MJ. Review of atopic dermatitis and topical therapies. *J Cutan Med Surg.* 2017;21(3): 227-236. doi: 10.1177/1203475416685077.
7. D'auria E, Banderali G, Barberi S, Gualandri L, Pietra B, Riva E, et al. Atopic dermatitis: Recent insight on pathogenesis and novel therapeutic target. *Asian Pacific J Allergy Immunol.* 2016;34(2):98-108. doi: 10.12932/AP0732.34.2.2016.
8. Rusu E, Enache G, Cursaru R, et al. Prebiotics and probiotics in atopic dermatitis (Review). *Exp Ther Med.* 2019;926-931. doi: 10.3892/etm.2019.7678
9. Yarmaliza Y, Farisni TN, Fitriani, Syahputri VN, Zakyyuddin Z, Reynaldi F. Epidemiology of dermatitis in farmers. *Jurnal berkala epidemiologi.* 2020;8:50-56. doi: 10.20473/jbe.V8I12020.50-56
10. Avena-woods C. Overview of Atopic Dermatitis. *Am J Manag Care.* 2014;23(8):115-123.
11. Katayama I, Aihara M, Ohya Y, Saeki H, Shimojo N. Allergology International Japanese guidelines for atopic dermatitis 2017. *Allergol Int.* 2017;66(2):230-247. doi: 10.1016/j.alit.2016.12.003
12. Pandaleke HEJ. Profil dermatitis atopik pada anak di Poliklinik Kulit dan Kelamin RSUP. 2016;4.
13. Patel N, Feldman SR. Management of atopic dermatitis. Adherence in atopic Dermatitis. Introduction. *Adv Exp Med Biol.* 2017;1027:139-159. doi: 10.1007/978-3-319-64804-0_12.
14. Kim J, Ph D, Kim BE, Ph D, Leung DYM, Ph D. Pathophysiology of atopic dermatitis: Clinical implications. *Allergy Asthma Proc.* 2019; 40(2): 84-92. doi: 10.2500/aap.2019.40.4202
15. Grobe W, Bieber T, Novak N. Pathophysiology of atopic dermatitis. *JDDG - J Ger Soc Dermatology.* 2019;17(4):433-440. doi: 10.1111/ddg.13819.
16. Lee S, Lee E, Park YM, Hong S. Microbiome in the Gut-Skin Axis in Atopic Dermatitis. 2018;10(4):354-362. doi: 10.4168/aair.2018.10.4.354
17. Bonamonte D, Filoni A, Vestita M, Romita P, Foti C, Angelini G. The Role of the Environmental Risk Factors in the Pathogenesis and Clinical Outcome of Atopic Dermatitis. *Biomed Res Int.* 2019;2019. doi: 10.1155/2019/2450605.
18. Thomas CL, Fernandez-Peas P. The microbiome and atopic eczema: More than skin deep. *Australas J Dermatol.* 2017;58(1):18-24. doi: 10.1111/ajd.12435.
19. Fishbein AB, Silverberg JI, Wilson EJ, Ong PY. Update on Atopic Dermatitis : Diagnosis, Severity Assessment, and Treatment Selection. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(1):91-101. doi: 10.1016/j.jaip.2019.06.044.
20. Buchman AL. Side Effects of Corticosteroid Therapy.

- 2001;33(4):289-294. doi: 10.1097/00004836-200110000-00006.
21. Li H, Zhang Z, Zhang H, Guo Y, Yao Z. Update on the Pathogenesis and Therapy of Atopic Dermatitis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021;61(3):324-338. doi: 10.1007/s12016-021-08880-3.
22. Yu Y, Dunaway S, Champer J, Kim J, Alikhan A. Changing our microbiome: probiotics in dermatology. *Br J Dermatol*. 2020;182(1):39-46. doi: 10.1111/bjd.18088.
23. Salem I, Ramser A, Isham N, Ghannoum MA. The Gut Microbiome as a Major Regulator of the Gut-Skin Axis. 2018;9(July): 1459. doi: 10.3389/fmicb.2018.01459.
24. O'Neill CA, Monteleone G, McLaughlin JT, Paus R. The gut-skin axis in health and disease: A paradigm with therapeutic implications. *Bioessays*. 2016;38(11): 1167-1176. doi: 10.1002/bies.201600008.
25. Kim J, Kim H. Microbiome of the Skin and Gut in Atopic Dermatitis (AD): Understanding the Pathophysiology and Finding Novel Management Strategies. *J Clin Med*. 2019;8(4):444. doi: 10.3390/jcm8040444
26. Yan D-C, Hung C-H, Sy LB, Lue K-H, Shih I-H, Yang C-Y, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Assessing the Oral Administration of a Heat-Treated *Lactobacillus paracasei* Supplement in Infants with Atopic Dermatitis Receiving Topical Corticosteroid Therapy. *Skin Pharmacol Physiol*. 2019;32(4):201-211. doi: 10.1159/000499436.
27. Wang IJ, Wang JY. Children with atopic dermatitis show clinical improvement after *Lactobacillus* exposure. *Clin Exp Allergy*. 2015;45(4):779-787. doi: 10.1111/cea.12489.
28. Wu Y-J, Wu W-F, Hung C-W, Ku M-S, Liao P-F, Sun H-L, et al. Evaluation of efficacy and safety of *Lactobacillus rhamnosus* in children aged 4-48 months with atopic dermatitis: An 8-week, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Microbiol Immunol Infect*. 2017;50(5):684-692. doi: 10.1016/j.jmii.2015.10.003.
29. Iemoli E, Trabattini D, Parisotto S, Borgonovo L, Toscano M, Rizzardini G, et al. Probiotics reduce gut microbial translocation and improve adult atopic dermatitis. *J Clin Gastroenterol*. 2012;46 Suppl:S33-40. doi: 10.1097/MCG.0b013e31826a8468.
30. Drago L, Toscano M, De Vecchi E, Piconi S, Iemoli E. Changing of fecal flora and clinical effect of *L. salivarius* LS01 in adults with atopic dermatitis. *J Clin Gastroenterol*. 2012;46 Suppl:S56-63. doi: 10.1097/MCG.0b013e318265ef38.
31. Gore C, Custovic A, Tannock GW, Munro K, Kerry G, Johnson K, et al. Treatment and secondary prevention effects of the probiotics *Lactobacillus paracasei* or *Bifidobacterium lactis* on early infant eczema: randomized controlled trial with follow-up until age 3 years. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. 2012;42(1):112-122. doi: 10.1111/j.1365-2222.2011.03885.x.
32. Drago L, Iemoli E, Rodighiero V, Nicola L, De Vecchi E, Piconi S. Effects of *Lactobacillus salivarius* LS01 (DSM 22775) treatment on adult atopic dermatitis: a randomized placebo-controlled study. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2011;24(4):1037-48 doi: 10.1177/039463201102400421.
33. Jeong K, Kim M, Jeon SA, Kim Y-H, Lee S. A randomized trial of *Lactobacillus rhamnosus* IDCC 3201 tyndallizate (RHT3201) for treating atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol*. 2020;31(7):783-792. doi: 10.1111/pai.13269.
34. Navarro-Lopez V, Ramirez-Bosca A, Ramon-Vidal D, Ruzafa-Costas B, Genoves-Martines S, Chenoll-Cuadros E, et al. Effect of oral administration of a mixture of probiotic strains on SCORAD index and use of topical steroids in young patients with moderate atopic dermatitis a randomized clinical trial. *JAMA Dermatology*. 2018;154(1):37-43. doi: 10.1001/jamadermatol.2017.3647.
35. Han Y, Kim B, Ban J, Lee J, Kim BJ, Choi BS, et al. A randomized trial of *Lactobacillus plantarum* CJLP133 for the treatment of atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2012;23(7):667-673. doi: 10.1111/pai.12010.
36. Prakoeswa CRS, Herwanto N, Prameswari R, Astari L, Sawitri S, Hidayati AN, et al. *Lactobacillus plantarum* IS-10506 supplementation reduced SCORAD in children with atopic dermatitis. *Benef Microbes*. 2017;8(5):833-840. doi: 10.3920/BM2017.0011.
37. Gore C, Custovic A, Tannock GW, Munro K, Kerry G, Johnson K, et al. Treatment and secondary prevention effects of the probiotics *Lactobacillus paracasei* or *Bifidobacterium lactis* on early infant eczema: Randomized controlled trial with follow-up until age 3 years. *Clin Exp Allergy*. 2012;42(1):112-122. doi: 10.1111/j.1365-2222.2011.03885.x.
38. Wang I-J, Wang J-Y. Children with atopic dermatitis show clinical improvement after *Lactobacillus* exposure. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. 2015; 45(4): 779-787. doi: 10.1111/cea.12489.
39. Dinicola C, Kekevan A, Chang C. Integrative medicine as adjunct therapy in the treatment of atopic dermatitis - The role of traditional Chinese medicine, dietary supplements, and other modalities. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2013;44(3):242-253. doi: 10.1007/s12016-012-8315-1.
40. Sroka-tomaszewska J, Trzeciak M. Molecular Mechanisms of Atopic Dermatitis Pathogenesis. 2021; 22(8): 4130. doi: 10.3390/ijms22084130
41. Kim J, Kim K, Kim W. Gut microbiota restoration through fecal microbiota transplantation: a new atopic dermatitis therapy. *Exp Mol Med*. Published online 2021:907-916. doi: 10.1038/s12276-021-00627-6
42. Huang R, Ning H, Shen M, Li J, Zhang J. Probiotics for the Treatment of Atopic Dermatitis in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. 2017;7(September):392. doi: 10.3389/fcimb.2017.00392.
43. Krzych-fałta E, Furmańczyk K, Tomaszewska A. Probiotics: Myths or facts about their role in allergy prevention. *Adv Clin Exp Med*. 2018;27(1):119-124. doi: 10.17219/acem/65476.
44. Ritchie ML, Romanuk TN. A Meta-Analysis of Probiotic Efficacy for Gastrointestinal Diseases. 2012;7(4): e34938. doi: 10.1371/journal.pone.0034938.
45. Khalighi A, Behdani R, Kouhestani S. Probiotics: A Comprehensive Review of Their Classification, Mode of Action and Role in Human Nutrition. *Probiotics Prebiotics Hum Nutr Heal*.:1-11. doi: 10.5772/63646
46. Ouwehand AC. A review of dose-responses of probiotics in human studies. *Benef Microbes*. 2017; 8(2):143-151. doi: 10.3920/BM2016.0140.
47. Fang Z, Li L, Zhang H, Zhao J, Lu W, Chen W. Gut Microbiota, Probiotics, and Their Interactions in Prevention and Treatment of Atopic Dermatitis: A Review. *Front Immunol*. 2021;12(July):1-13. doi:

10.3389/fimmu.2021.720393

48. Cizeikiene D, Jagelaviciute J. Investigation of Antibacterial Activity and Probiotic Properties of Strains Belonging to *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* Genera for Their Potential Application in Functional Food and Feed Products. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2021;(0123456789). doi: 10.1007/s12602-021-09777-5.
49. Koszorú K, Borza J, Gulácsi L, Sárdy M. Quality of life in patients with atopic dermatitis. *Cutis*. 2019;104(3): 174-177.
50. Khalesi S, Bellissimo N, Vandelanotte C, Williams S, Stanley D, Irwin C. A review of probiotic supplementation in healthy adults : helpful or hype ? *Eur J Clin Nutr*. 2019;73(1):24-37. doi: 10.1038/s41430-018-0135-9.