

INFORMASI ARTIKEL

Received: June, 18, 2024

Revised: September, 07, 2024

Available online: September, 22, 2024

at : <https://ejurnal.malahayati.ac.id/index.php/hjk>

Peran probiotik terhadap pembentukan toleransi imun pada bayi dengan alergi susu sapi: *A literature review*

Putri Qurrata Aini*, Yessi Crosita Octaria

Program Studi Gizi Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta

Korespondensi penulis: Putri Qurrata Aini. *Email: putriqurrata@gmail.com

Abstract

Background: One of the types of food allergy that often occurs in infants even those given exclusive breast milk is cow's milk allergy. In recent years, treatments for cow's milk protein allergy have shifted from a cow's milk protein-free diet to a more active intervention in regulating the immune system. At the infancy stage, the growth of immune response and food allergies is affected by probiotic modulated intestinal microbiota, through the potential of modulating immune tolerance in infants with cow's milk protein allergy.

Purpose: To provide an overview of recent research results on the role of probiotics in the formation of immune tolerance in infants with cow's milk allergy.

Method: Descriptive research with Systematic Literature Review method conducted in June 2024 with PRISMA guidelines for RCT. Literature search is obtained through: PubMed, Scopus, ScienceDirect, Google Scholar, Cochrane Library, ProQuest, Wiley Online Library, MDPI, and Taylor & Francis Online with the range of 2019-2024. Of the 620 search results, 6 articles met the criteria and then analyzed.

Results: This systematic review shows that probiotics significantly have a role in developing immune tolerance including decreased symptoms, risk of infection, and sensitization in infants with cow's milk protein allergy.

Conclusion: Probiotics provided in Extensively Hydrolyzed Casein-based Formula (EHCF) or Amino Acid-based Formula (AAF) have a role in developing immune tolerance in infants with cow's milk protein allergy through modulation in the gut microbiota by affecting epigenetic mechanisms related to immune tolerance.

Suggestion: There is a need for synthesis of stronger current RCT results with more inclusion studies to evaluate the most effective dosage and duration of probiotic administration in the treatment of infants with cow's milk allergy, especially its effect on developing immune tolerance.

Keywords: Cow's Milk Allergy; Immune Tolerance; Infants; Probiotics.

Pendahuluan: Alergi susu sapi termasuk alergi makanan yang sering ditemui pada bayi, bahkan yang diberikan ASI eksklusif. Dalam beberapa tahun terakhir, tatalaksana alergi susu sapi beralih dari diet bebas protein susu sapi menjadi intervensi yang lebih aktif dalam memodulasi sistem imun. Pada masa bayi, perkembangan respon imun dan alergi makanan dipengaruhi oleh mikrobiota usus yang dimodulasi probiotik, dengan potensi modulasi toleransi imun pada bayi dengan alergi susu sapi.

Tujuan: Untuk memberikan gambaran dari hasil penelitian terkini tentang peran probiotik dalam pembentukan toleransi imun pada bayi dengan alergi susu sapi.

Metode: Penelitian deskriptif dengan metode *Systematic Literature Review* yang dilakukan pada bulan Juni 2024 dengan pedoman PRISMA untuk RCT. Pencarian literatur didapatkan melalui: PubMed, Scopus, ScienceDirect,

Google Scholar, Cochrane Library, ProQuest, Wiley Online Library, MDPI, dan Taylor & Francis Online dengan rentang tahun 2019-2024. Dari 620 hasil pencarian, 6 artikel memenuhi kriteria dan dianalisis.

Hasil: Tinjauan sistematis ini menunjukkan bahwa probiotik secara signifikan berperan dalam meningkatkan toleransi imun termasuk penurunan gejala, risiko infeksi, dan sensitisasi pada bayi yang menderita alergi susu sapi.

Simpulan: Probiotik yang disediakan pada formula *Extensively Hydrolyzed Casein Formula* (EHCF) ataupun *Amino Acid-based Formula* (AAF) berperan dalam meningkatkan toleransi imun pada bayi dengan alergi susu sapi melalui modulasi mikrobiota usus dengan memengaruhi mekanisme epigenetik terkait toleransi imun.

Saran: Diperlukan adanya sintesis terhadap hasil RCT terkini yang lebih kuat dengan jumlah studi inklusi yang lebih banyak untuk mengevaluasi dosis dan durasi pemberian probiotik yang paling efektif dalam tatalaksana pada bayi dengan alergi susu sapi, terutama efeknya dalam peningkatan toleransi imun.

Kata Kunci: Alergi Susu Sapi; Bayi; Probiotik; Toleransi Imun.

PENDAHULUAN

Alergi susu sapi adalah kondisi saat respon imun tubuh bereaksi negatif pada protein susu sapi. Terjadinya reaksi ini dapat dipicu oleh kandungan protein susu sapi yang bersifat alergenik seperti kasein, β -laktoglobulin, α -laktalbumin, dan albumin serum sapi (Wartika & Purnamawati, 2023). Ikatan Dokter Anak Indonesia menerangkan bahwa prevalensi kejadian alergi susu sapi di Indonesia sebesar 2-7.5% dan persentase alergi susu sapi pada bayi dengan ASI eksklusif sebesar 0.5%. Pada bayi yang menderita alergi susu sapi, gejala yang terjadi meliputi 50-60% gejala pada sistem pencernaan, 50-60% gejala pada kulit, dan 20-30% gejala pada respirasi (Surya & Salmiyanti, 2023).

Dampak yang ditimbulkan dari alergi susu sapi menjadi permasalahan yang cukup rumit bagi anak yang mengalaminya karena anak harus menjalani diet bebas protein susu sapi hingga menggunakan formula tertentu (Surya & Salmiyanti, 2023). Tatalaksana dasar bagi penderita alergi susu sapi yaitu dengan tidak mengonsumsi protein susu sapi. Namun dalam beberapa tahun terakhir, tatalaksana alergi susu sapi beralih dari diet bebas protein susu sapi menjadi metode intervensi yang lebih aktif dalam memodulasi sistem imun tubuh (D'Auria, Salvatore, Pozzi, Mantegazza, Sartorio, Pensabene, Baldassarre, Agosti, Vandenplas, & Zuccotti, 2019).

Berkaitan dengan sistem imun, alergi susu sapi termasuk dalam reaksi hipersensitivitas tipe I yang dimediasi oleh Immunoglobulin E (IgE) (Surya & Salmiyanti, 2023). Menurunnya toleransi sistem imun terhadap suatu makanan dapat memicu pelepasan IgE. IgE yang berikatan dengan alergen makanan akan melepaskan mediator histamin, leukotrien, dan

prostaglandin yang merangsang terjadinya vasodilatasi, sekresi mukus, dan kontraksi otot polos yang akan menyebabkan reaksi hipersensitivitas tipe I. Pada waktu yang sama, sitokin dilepaskan oleh sel mast untuk berperan dalam reaksi tersebut (Wartika & Purnamawati, 2023).

Perkembangan respon imun dan alergi makanan selama periode usia bayi dipengaruhi oleh mikrobiota usus (Chatchatee, Nowak-Wegrzyn, Lange, Benjaponpitak, Chong, Sangsupawanich, & Peroni, 2022). Oleh karena itu, probiotik berpotensi dalam memodulasi sistem imun melalui mekanisme mikrobiota usus. Probiotik merupakan mikroorganisme yang dapat bermanfaat bagi kesehatan dengan pemberian dalam jumlah yang cukup dan tepat. Pada ibu hamil dan menyusui yang diberikan probiotik, konsentrasi sekretori IgA, TGF- β , dan IL-10 meningkat pada ASI. Komposisi TGF- β pada ASI yang dikonsumsi bayi dapat menekan respon peradangan pada sel epitel usus dan sel T serta memodulasi toleransi imun terhadap antigen makanan melalui induksi sel Treg (D'Auria et al., 2019).

Telah banyak penelitian yang membahas terkait manfaat probiotik dalam pencegahan dan tatalaksana pada anak dengan alergi makanan, namun belum terdapat tinjauan mendalam terkait peran probiotik terhadap pembentukan toleransi imun pada bayi dengan alergi susu sapi. Hal tersebut yang mendasari dibuatnya tinjauan ini.

METODE

Penelitian deskriptif *Systematic Literature Review* (SLR) menggunakan basis data dari *PubMed*,

Putri Qurrata Aini*, Yessi Crosita Octaria

Program Studi Gizi Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta
Korespondensi penulis: Putri Qurrata Aini. *Email: putriqurrata@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.33024/hjk.v18i7.451>

Peran probiotik terhadap pembentukan toleransi imun pada bayi dengan alergi susu sapi: *A literature review*

Scopus, ScienceDirect, Google Scholar, Cochrane Library, ProQuest, Wiley Online Library, MDPI, dan Taylor & Francis Online yang dicari dengan rentang waktu 5 tahun terakhir (2019-2024) dilakukan pada bulan Juni 2024. Dalam pencarian literatur, digunakan kata kunci dengan strategi pencarian MeSH terms dan Boolean sebagai berikut: "Probiotics" AND "Immune Tolerance" AND "Infants" AND "Cow's Milk Allergy" OR "Milk Hypersensitivities" AND "Randomized Controlled Trial".

Penelitian ini meninjau bayi berusia di bawah 24 bulan dengan alergi susu sapi yang diperantarai oleh IgE, tanpa memperhatikan status kesehatan, riwayat pengobatan, atau riwayat diet. Tinjauan ini fokus pada intervensi berupa pemberian probiotik atau formula yang mengandung probiotik kepada bayi penderita alergi susu sapi, bertujuan untuk mengukur peningkatan toleransi terhadap susu sapi. Parameter pengukuran toleransi yang digunakan dalam penelitian ini tidak dibatasi. Jenis formula yang diberikan pada kelompok pembandingan juga tidak dibatasi. Penelitian yang diikutsertakan harus menunjukkan hasil terkait peningkatan toleransi imun pada bayi dengan alergi susu sapi, serta mempertimbangkan penjelasan mekanisme terkait peningkatan toleransi tersebut. Hanya studi Randomized Controlled Trial (RCT) yang telah diterbitkan, yang menyelidiki pemberian probiotik

atau formula yang mengandung probiotik terhadap perolehan toleransi imun pada bayi dengan alergi susu sapi, yang termasuk dalam kriteria inklusi. Studi dengan judul yang tidak spesifik menyebutkan probiotik dan alergi susu sapi pada bayi atau anak, artikel yang tidak menggunakan bahasa Inggris, studi hewan, abstrak konferensi, penelitian RCT yang tidak dapat diakses, serta jenis penelitian selain RCT, dikeluarkan dari tinjauan ini.

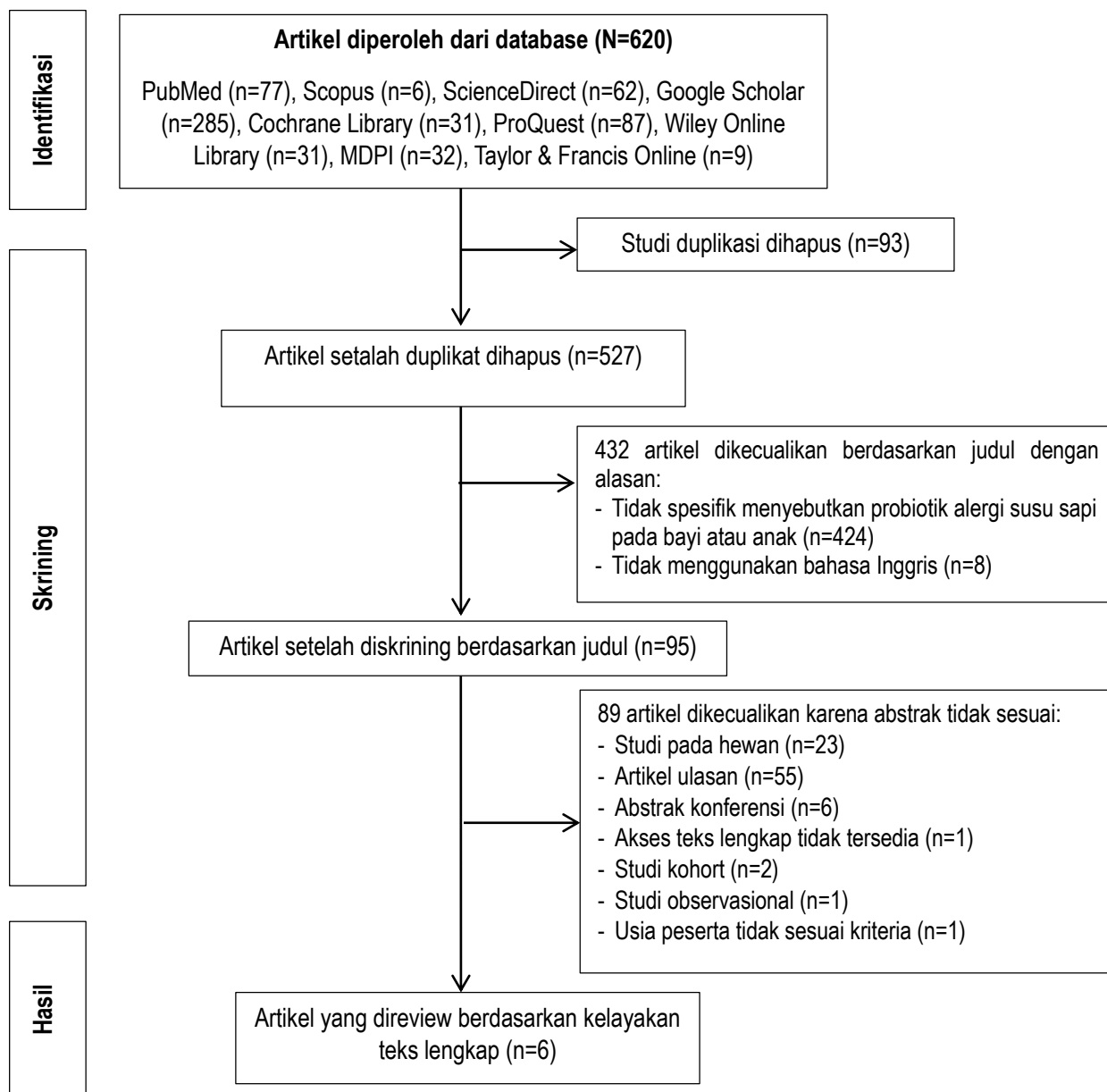
Prosedur pengumpulan data mengikuti pedoman Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis (PRISMA), diawali dengan pencarian kata kunci pada database yang telah disebutkan. Selanjutnya artikel diseleksi berdasarkan judul, abstrak, dan teks lengkap. Berdasarkan judulnya, artikel yang tidak menyebutkan terkait probiotik dan alergi susu sapi pada bayi atau anak, serta artikel yang tidak menggunakan bahasa Inggris dikeluarkan. Tahap berikutnya dilakukan identifikasi pada abstrak setiap artikel untuk melihat kesesuaian metode penelitian. Studi hewan, abstrak konferensi, studi RCT yang tidak bisa diakses, dan jenis studi selain RCT dikeluarkan dari tinjauan ini. Artikel yang tersisa diidentifikasi secara teks lengkap untuk menilai kelayakan dan didapatkan 6 artikel yang sesuai dengan kriteria. Selanjutnya dianalisis menggunakan teknik tematik dan konten untuk mensintesis hasil yang ditemukan.

Putri Qurrata Aini*, Yessi Crosita Octaria

Program Studi Gizi Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta
Korespondensi penulis: Putri Qurrata Aini. *Email: putriqurrata@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.33024/hjk.v18i7.451>

HASIL



Gambar PRISMA Flow Diagram

Putri Qurrata Aini*, Yessi Crosita Octaria

Program Studi Gizi Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta
Korespondensi penulis: Putri Qurrata Aini. *Email: putriqurrata@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.33024/hjk.v18i7.451>

Tabel Hasil Pemetaan Data Artikel

Penulis (Negara)	Metode	Intervensi	Hasil
(Nocerino et al., 2023) (Italia).	<i>Randomized, double-blind, parallel-arm trial</i> yang dilakukan di pusat tersier alergi pediatrik kepada 60 bayi yang tidak diberi ASI berusia <6 bulan dengan alergi susu sapi yang dimediasi IgE, sebelumnya diberikan <i>Amino Acid-based Formula (AAF)</i> oleh dokter anak karena riwayat alergi susu sapi. Intervensi dilakukan selama 12 bulan.	<ul style="list-style-type: none"> •Kelompok 1 (AAF): Diberikan <i>Amino Acid-based Formula (AAF)</i> dari produk Puramino®; Mead Johnson Nutrition yang sebelumnya sudah dikonsumsi sejak ≥ 4 minggu sebelum direkrut dalam penelitian ini, produk disediakan dalam kaleng berisi 400 g bubuk formula, dosis pemberian tidak disebutkan. •Kelompok 2 (EHCF+LGG): Diberikan <i>Extensively Hydrolyzed Casein-based Formula</i> yang ditambahkan <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG dari produk Nutramigen LGG®; Mead Johnson Nutrition USA, produk disediakan dalam kaleng berisi 400 g bubuk formula, subjek menerima Nutramigen 2 LGG® hingga usia 12 bulan dan dilanjutkan Nutramigen 3 LGG® setelah usia tersebut, dosis pemberian tidak disebutkan. 	Setelah 12 bulan pemberian intervensi, tingkat perolehan toleransi imun terhadap protein susu sapi lebih tinggi pada kelompok EHCF+LGG (0.48; 95% CI: 0.29–0.67) dibandingkan pada kelompok AAF (0.03; 95 % CI 0.001–0.17). Oleh karena itu, terdapat manfaat mutlak pertambahan tingkat toleransi sebesar 0.45 (95% CI 0.23–0.63) dengan metode statistik Newcombe 10 untuk kelompok EHCF+LGG dibandingkan kelompok AAF. Perolehan toleransi imun dinilai berdasarkan hasil negatif pada tes DBPCFC (<i>Double-Blind, Placebo-Controlled Food Challenge</i>) terhadap protein susu sapi. Selain itu, terdapat kenaikan pada tingkat negativisasi SPT (<i>Skin Prick Test</i>) terhadap susu sapi mentah untuk kelompok EHCF+LGG dibandingkan kelompok AAF (<i>p-value</i> < 0.05).
(Chatchatee et al., 2022) (Netherlands).	<i>Prospective, randomized, double-blind, controlled clinical study</i> , dilakukan kepada 169 bayi berusia ≤ 13 bulan dengan alergi	<ul style="list-style-type: none"> •Kelompok 1 (AAF-S): Diberikan <i>Amino Acid-based Formula</i> dengan sinbiotik (AAF-S) dari produk Nutricia, Liverpool, Inggris, yang terdiri dari campuran probiotik oligofruktosa netral dari sawi putih dan inulin rantai panjang (BENEO-Orafti SA, Belgia; pada konsentrasi 0,63 	Peningkatan toleransi terhadap susu sapi pada kelompok AAF-S dibandingkan kelompok AAF setelah 12 bulan (45% vs 52%) dan setelah 24 bulan (64% vs 59%). Dari uji statistik yang dilakukan, tidak terdapat perbedaan signifikan

Putri Qurrata Aini*, Yessi Crosita Octaria

Program Studi Gizi Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta
Korespondensi penulis: Putri Qurrata Aini. *Email: putriqurrata@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.33024/hjk.v18i7.451>

<p>(Chatchatee et al., 2024) (Netherlands).</p>	<p><i>Multicentre, prospective, double-blind, randomized controlled trial.</i> Sebanyak 169 bayi berusia ≤ 13 bulan dengan alergi susu sapi yang dimediasi IgE, (berat lahir ≥ 2500 g; usia kehamilan ≥ 37 minggu) selama 12 bulan.</p>	<p>g/100 mL formula), dan probiotik dengan strain <i>Bifidobacterium breve</i> M-16V produk Morinaga Milk Industry, Jepang pada konsentrasi 1.47×10^9 CFU/100 mL formula, dosis formula disesuaikan dengan usia (0-8 bulan=450 mL; 9-18 bulan=350 mL; >18 bulan=250 mL) setiap hari selama 12 bulan.</p> <ul style="list-style-type: none"> •Kelompok 2 (AAF): Diberikan <i>Amino Acid-based Formula</i> (AAF) (Neocate LCP, Nutricia), dosis formula disesuaikan dengan usia (0-8 bulan=450 mL; 9-18 bulan=350 mL; >18 bulan=250 mL) setiap hari selama 12 bulan. •Kelompok 1 (AAF-S): Diberikan <i>Amino Acid-based Formula</i> dengan sinbiotik (AAF-S) dari produk Nutricia, Liverpool, Inggris, yang terdiri dari campuran probiotik oligofruktosa netral yang berasal dari sawi putih dan inulin rantai panjang (BENEO-Orafti SA, Belgia; pada konsentrasi 0,63 g/100 mL formula), dan probiotik dengan strain <i>Bifidobacterium breve</i> M-16 V produk Morinaga Milk Industry, Jepang pada konsentrasi 1.47×10^9 CFU/100 mL formula, dosis formula disesuaikan dengan usia (0-8 bulan=450 mL; 9-18 bulan=350 mL; >18 bulan=250 mL) setiap hari selama 12 bulan. •Kelompok 2 (AAF): Diberikan <i>Amino Acid-based Formula</i> (AAF) (Neocate LCP, Nutricia), dosis formula disesuaikan dengan usia (0-8 bulan=450 mL; 9-18 bulan=350 mL; >18 bulan=250 mL) setiap hari selama 12 bulan. 	<p>dalam pengembangan toleransi terhadap susu sapi antara kelompok AAF-S dan AAF berdasarkan hasil negatif pada tes <i>Double-Blind Placebo-Controlled Food Challenge</i> setelah 12 bulan (p-value=0.401) dan 24 bulan (p-value = 0.530). Namun, selama 12 bulan, persentase subjek yang memerlukan rawat inap akibat efek samping serius berupa infeksi lebih sedikit pada kelompok AAF-S dibandingkan dengan kelompok AAF (9% vs 20%; p-value = 0.036).</p> <p>Dari total awal populasi yang mencakup 169 bayi, sebanyak 126 subjek (60 di kelompok AAF-S dan 66 di kelompok AAF) menyelesaikan kunjungan tindak lanjut selama 36 bulan. Terdapat peningkatan persentase toleransi terhadap susu sapi pada periode 36 bulan dibandingkan dengan periode 12 dan 24 bulan. Hasil pengembangan toleransi terhadap susu sapi setelah 36 bulan adalah serupa pada kelompok AAF-S (78%) dan pada kelompok AAF (74%) (p-value=0.253). Gejala yang berhubungan dengan alergi susu sapi setelah 36 bulan lazim terjadi, namun umumnya ringan.</p>
---	---	--	---

Putri Qurrata Aini*, Yessi Crosita Octaria

Program Studi Gizi Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta
Korespondensi penulis: Putri Qurrata Aini. *Email: putriqurrata@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.33024/hjk.v18i7.451>

Peran probiotik terhadap pembentukan toleransi imun pada bayi dengan alergi susu sapi: *A literature review*

(Cukrowska et al., 2021) (Polandia).	<i>Randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study</i> yang dilakukan di 4 pusat klinik alergi dan dermatologi rawat jalan di Polandia kepada 151 bayi berusia <24 bulan dengan alergi susu sapi dan dermatitis atopik selama 3 bulan.	<ul style="list-style-type: none"> •Kelompok 1 (Probiotik): Diberikan campuran tiga strain probiotik sebesar 1×10^9 CFU dengan proporsi berikut: 25% strain <i>Lactobacillus rhamnosus</i> LOCK 0900, 50% strain <i>Lactobacillus casei</i> LOCK 0919, serta 25% strain <i>Lactobacillus rhamnosus</i> LOCK 0908 produk Latopic®, Biomed SA, Cracow, Polandia, diberikan secara oral setelah dilarutkan dalam air (kurang lebih 10 mL) 1x sehari selama tiga bulan. •Kelompok 2 (Plasebo): Diberikan maltodekstrin secara oral setelah dilarutkan dalam air (kurang lebih 10 mL) 1x sehari selama tiga bulan. 	Sebanyak 48 subjek yang menerima probiotik dan 53 subjek menerima plasebo menyelesaikan periode penelitian ini hingga 12 bulan. Pemberian formula probiotik terbukti aman dan memberikan efek menguntungkan terutama pada pasien yang peka terhadap alergen. Persentase penurunan kadar IgE spesifik terhadap susu sapi antara kelompok probiotik dengan kelompok plasebo pada sebelum pemberian intervensi (21.2% vs 17.6%) dan setelah 9 bulan kunjungan tindak lanjut (14.6% vs 13.2%), namun antar kelompok tidak signifikan berbeda (<i>p-value</i> >0.05).
(Basturk et al., 2020) (Turkey).	<i>Prospective, Multicenter, randomized double-blind placebo-controlled trial</i> yang dilakukan di Departemen Gastroenterologi Hepatologi dan Gizi Anak di 2 RS rujukan tersier dan 1 RS rujukan sekunder. Sebanyak 119 bayi berusia 0-12 bulan dengan alergi susu sapi selama 4 minggu.	<ul style="list-style-type: none"> •Kelompok 1 (Probiotik): Diberikan Maflor® tetes mengandung <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG 10^9 CFU dan minyak jagung dari produk Mamsel Pharmaceuticals, Turki, dengan dosis lima tetes sehari secara oral selama 4 minggu. •Kelompok 2 (Plasebo): Diberikan diet dengan plasebo tanpa <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG selama 4 minggu, dosis pemberian tidak disebutkan. 	Sebanyak 100 subjek (48 di kelompok probiotik dan 52 di kelompok plasebo) menyelesaikan penelitian. Setelah 4 minggu pemberian intervensi, kelompok probiotik menunjukkan perbaikan paling signifikan terhadap gejala alergi susu sapi berupa tinja berdarah, diare, kegelisahan dan distensi perut (<i>p-value</i> ≤ 0.001). Perbaikan tinja berlendir (<i>p-value</i> = 0.038) serta muntah (<i>p-value</i> = 0.034) juga signifikan. Tingkat kesembuhan total lebih tinggi diperoleh pada kelompok probiotik dibandingkan kelompok plasebo (62% vs 37%), namun tidak signifikan berbeda antar kelompok (<i>p-value</i> = 0.147).

Putri Qurrata Aini*, Yessi Crosita Octaria

Program Studi Gizi Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta
Korespondensi penulis: Putri Qurrata Aini. *Email: putriqurrata@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.33024/hjk.v18i7.451>

(Paparo et al., 2019)
(Italia).

Randomized Controlled Trial kepada 30 bayi berusia 6-12 bulan yang menderita alergi susu sapi yang diperantarai IgE selama 12 bulan.

- Kelompok 1 (EHCF + LGG): Diberikan *Extensively Hydrolyzed Casein-based Formula* yang ditambahkan *Lactobacillus rhamnosus* GG pada konsentrasi 1×10^8 CFU/100 g (EHCF + LGG) dari produk Nutramigen LGG®; Mead Johnson Nutrition USA, dosis pemberian tidak disebutkan.
- Kelompok 2 (*Soy Formula*): Diberikan *Soy Formula* (Similac Soy Isomil 2 produksi Abbott srl, Roma, Italia), dosis pemberian tidak disebutkan.

Sebanyak 20 subjek (10 di kelompok EHCF+LGG dan 10 di kelompok *Soy Formula*) menyelesaikan penelitian. Setelah 12 bulan pemberian intervensi, kelompok EHCF+LGG menunjukkan penurunan nilai SPT (*Skin Prick Test*), IgE, dan IgE spesifik yang lebih besar dibandingkan kelompok *Soy Formula* ($p\text{-value} < 0.05$). Berdasarkan tes *Double-Blind Placebo-Controlled Food Challenge* setelah 12 bulan intervensi, perolehan toleransi imun antara kelompok EHCF+LGG dan kelompok *Soy Formula* sebagai berikut (60% vs 20%). Selain itu, kelompok EHCF+LGG mengalami regulasi epigenetik yang lebih positif terkait toleransi imun dibandingkan kelompok *Soy Formula*, meliputi peningkatan demetilasi FoxP3, penurunan laju metilasi DNA IL-10 dan IFN- γ , penurunan kadar serum IL-4 dan IL-5, serta peningkatan ekspresi miRNA-155, -146a, -128 dan -193a ($p\text{-value} < 0.05$).

Putri Qurrata Aini*, Yessi Crosita Octaria

Program Studi Gizi Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta
Korespondensi penulis: Putri Qurrata Aini. *Email: putriqurrata@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.33024/hjk.v18i7.451>

PEMBAHASAN

Probiotik berpotensi dalam memodulasi sistem imun melalui mekanisme mikrobiota usus selama periode usia bayi yang berkaitan dengan respon terhadap alergi makanan (Chatchatee et al., 2022). Dalam ruang lingkup alergi, probiotik seringkali digunakan dalam pencegahan maupun tatalaksana alergi makanan yang diberikan pada anak-anak untuk melihat efeknya pada toleransi imun.

Toleransi imun merupakan suatu kondisi terjadinya penekanan aktif pada respon imun spesifik terhadap antigen makanan di saluran pencernaan (Paparo, Nocerino, Bruno, Di Scala, Cosenza, Bedogni, & Berni Canani, 2019). Tercapainya toleransi pada penderita alergi makanan merujuk pada peningkatan kemampuan dalam mengonsumsi alergen tanpa memicu gejala alergi (Soegiarto, 2019). Hasil suatu penelitian memperlihatkan bahwa setelah 12 bulan pemberian intervensi pada bayi berusia <6 bulan dengan alergi susu sapi, kelompok yang beralih diberikan EHCF+LGG dari yang sebelumnya mengonsumsi AAF memperoleh tingkat toleransi imun yang lebih tinggi terhadap protein susu sapi dibandingkan pada kelompok yang tetap diberikan *Amino Acid-based Formula* (AAF) (Nocerino, Coppola, Carucci, de Giovanni di Santa Severina, Oglio, De Michele, & Berni Canani, 2023). Hal ini menunjukkan bahwa peralihan secara bertahap dari AAF ke EHCF+LGG dapat lebih cepat meningkatkan toleransi imun.

Dalam penelitian sebelumnya yang melibatkan bayi berusia 6-12 bulan dengan alergi susu sapi juga menunjukkan bahwa setelah 12 bulan masa intervensi, 6 dari 10 subjek yang diberi EHCF+LGG memperoleh toleransi imun, sedangkan pada kelompok *Soy Formula* hanya 2 dari 10 subjek yang memperoleh toleransi imun (Paparo et al., 2019). EHCF merupakan formula berbasis kasein susu sapi yang dihidrolisis sebagai alternatif pilihan pertama dalam tatalaksana alergi susu sapi ketika gejala klinis masih tergolong ringan, seperti konstipasi, kolik, GERD, gastroenteritis, dermatitis atopik, angioedema akut, dan urtikaria akut (Ribes-Koninckx, Amil-Dias, Espin, Molina, Segarra, & Diaz-Martin, 2023; Sackesen, Altintas, Bingol, Bingol, Buyuktiryaki, Demir, Kansu, Kuloglu, Tamay, & Sekerel, 2019). *Soy Formula* adalah formula alternatif berbasis kedelai yang didalamnya terkandung isolat protein kedelai dan umumnya

dapat diberikan pada bayi berusia >6 bulan (Sackesen et al., 2019; Verduci, Di Profio, Cerrato, Nuzzi, Riva, Vizzari, D'Auria, Gianni, Zuccotti, & Peroni, 2020). *Lactobacillus rhamnosus* GG merupakan salah satu strain probiotik yang paling banyak diteliti dengan berbagai manfaat melalui keseimbangan mikrobiota usus dan modulasi sistem imun. Spesies *Lactobacillus* berperan penting dalam perkembangan reaksi alergi pada tahap kehidupan yang akan datang (Björkander, Carvalho-Queiroz, Hallberg, Persson, Johansson, Nussbaum, Jenmalm, Nilsson, & Sverremark-Ekström, 2020; Steele, 2022).

Berbeda dengan dua penelitian sebelumnya, penelitian ini melibatkan subjek bayi berusia ≤ 13 bulan dengan alergi susu sapi yang diberikan intervensi selama 12 bulan dan dilakukan kunjungan tindak lanjut pada 24 dan 36 bulan menunjukkan peningkatan toleransi imun pada kedua kelompok—baik yang diberikan *Amino Acid-based Formula* dengan sinbiotik (AAF-S) maupun yang hanya diberikan *Amino Acid-based Formula* (AAF) (Chatchatee et al., 2022). AAF merupakan formula alternatif berbasis asam amino tanpa protein susu sapi ataupun kedelai, sehingga mudah diserap melalui proses pencernaan yang minim (Ribes-Koninckx et al., 2023). Pada umumnya, AAF digunakan sebagai alternatif ketika anak alergi terhadap EHCF atau pada gejala klinis berat, seperti anafilaksis, enterokolitis, enteropati, dan esofagitis eosinofilik (Sackesen et al., 2019). Strain probiotik yang terkandung dalam formula AAF-S adalah *Bifidobacterium breve* M-16 V pada konsentrasi $1,47 \times 10^9$ CFU/100 mL formula. *Bifidobacterium breve* M-16 V merupakan strain probiotik yang berpotensi memberikan banyak manfaat bagi kesehatan bayi, termasuk perlindungan terhadap alergi melalui mekanisme sistem imun tubuh, mikrobiota usus, dan penghalang epitel usus (Cukrowska, Bierla, Zakrzewska, Klukowski, & Maciorkowska, 2020; Wong, Iwabuchi, & Xiao, 2019). Perolehan toleransi imun dinilai berdasarkan hasil negatif pada tes *Double-Blind, Placebo-Controlled Food Challenge* (DBPCFC) terhadap protein susu sapi. Perbedaan hasil toleransi imun yang diperoleh dapat dipengaruhi oleh jumlah populasi penelitian, usia dan gambaran klinis subjek, lokasi penelitian, strain dan dosis probiotik yang digunakan, formula pada

Putri Qurrata Aini*, Yessi Crosita Octaria

Program Studi Gizi Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta

Korespondensi penulis: Putri Qurrata Aini. *Email: putriqurrata@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.33024/hjk.v18i7.451>

kelompok pembanding, serta durasi pemberian intervensi.

Mekanisme EHCF+LGG dalam meningkatkan toleransi imun pada bayi dengan alergi susu sapi dapat melalui modulasi epigenetik yang berkaitan dengan toleransi imun. Bayi dengan alergi susu sapi yang diberikan EHCF+LGG mengalami regulasi epigenetik yang lebih positif dibandingkan subjek yang diberi *Soy Formula*, meliputi peningkatan demetilasi FoxP3, penurunan laju metilasi DNA IL-10 dan IFN- γ , penurunan kadar serum IL-4 dan IL-5, serta peningkatan ekspresi miRNA-155, -146a, -128 dan -193a yang berhubungan dengan tingkat ekspresi IL-4, IL-5, dan FoxP3 (Paparo et al., 2019).

Peningkatan ekspresi miRNA-128 dan -155 dapat meningkatkan respon Th1 dalam mengatur Treg yang berperan penting pada pembentukan toleransi imun (Paparo et al., 2019). Sel Treg dapat mengurangi pembentukan IgE dengan menghambat fungsi folikel Th, sehingga reaksi alergi berkurang (Méndez, Bueno, & Kalergis, 2021; Yao, Chen, Yu, & Liu, 2021). Selain itu, pemberian EHCF+LGG menunjukkan peningkatan fungsi mikrobiota usus yang dapat merangsang terbentuknya asam butirat yang berperan dalam modulasi toleransi imun (Nocerino et al., 2023). Butirat berperan sebagai inhibitor *Histone Deacetylase* untuk menginduksi Treg melalui peningkatan regulasi gen FoxP3 yang sejalan dengan penurunan laju metilasi DNA IL-10 dan IFN- γ , penurunan kadar serum IL-4 dan IL-5, serta peningkatan beberapa ekspresi miRNA yang berkaitan (Paparo et al., 2019). Perlu adanya konfirmasi lebih lanjut terkait mekanisme epigenetik ini karena pada penelitian tersebut tidak memberikan bukti komponen spesifik mana dari formula EHCF+LGG yang berperan dalam modulasi epigenetik.

Penelitian lain yang memberikan intervensi selama 4 minggu pada bayi berusia 0-12 bulan dengan alergi susu sapi menunjukkan bahwa kelompok probiotik mengalami pemulihan gejala alergi susu sapi yang paling signifikan pada tinja berlendir dan berdarah, muntah, diare, kegelisahan, dan distensi perut jika dibandingkan dengan kelompok plasebo (Basturk et al., 2020). Sejalan dengan penelitian tersebut, bayi dengan alergi susu sapi yang diberikan formula probiotik mengalami penurunan tingkat keparahan gejala dan tingkat sensitisasi terhadap susu sapi (Cukrowska et al.,

2021). Probiotik dapat mengurangi manifestasi alergi melalui modulasi mikrobiota usus dan mencegah perkembangan patogen dengan menyingkirkan *Reactive Oxygen Species* (ROS) (Lin & Yanjun, 2024; Plaza-Diaz, Ruiz-Ojeda, Gil-Campos, & Gil, 2019).

Pada bayi dengan kelompok yang diberikan AAF-S dilaporkan lebih sedikit membutuhkan rawat inap akibat efek samping berupa infeksi dibandingkan dengan kelompok yang diberikan AAF. Hasil penelitian tersebut relevan ditemukan pada subjek bayi karena pada masa bayi risiko terjadinya infeksi sangat tinggi. Sinbiotik yang didalamnya terkandung probiotik dapat meningkatkan perlindungan terhadap infeksi melalui mekanisme keseimbangan mikrobiota usus yang dapat mengurangi dan menangkal bakteri patogen penyebab infeksi (Chatchatee et al., 2022).

Tingkat sensitisasi terhadap susu sapi pada kelompok EHCF+LGG lebih rendah dibandingkan kelompok AAF setelah 12 bulan pemberian intervensi (Nocerino et al., 2023). Hal ini ditandai oleh bertambahnya tingkat negativisasi SPT (*Skin Prick Test*) terhadap susu sapi mentah pada kelompok EHCF+LGG. Hasil SPT dikategorikan positif apabila ukuran indurasi mencapai ≥ 3 mm tanpa reaksi terhadap kontrol negatif. Sejalan dengan penelitian tersebut, bayi dengan alergi susu sapi yang diberikan EHCF+LGG menunjukkan tingkat negativisasi SPT yang lebih besar dibandingkan pada bayi yang diberikan *Soy Formula* (Paparo et al., 2019).

Tingkat sensitisasi terhadap susu sapi juga dinilai berdasarkan parameter serum IgE total dan serum IgE spesifik. Kelompok EHCF+LGG menunjukkan penurunan yang lebih besar pada kadar serum IgE total dan IgE spesifik dibandingkan pada kelompok *Soy Formula* (Paparo et al., 2019). Serum IgE spesifik terhadap protein susu sapi yang diuji pada subjek meliputi nBos d5, nBos d8, nBos d4, dan nBos d6. Hasil serum IgE total dikategorikan positif jika mencapai kadar ≥ 0.35 kU/L dan untuk serum IgE spesifik jika mencapai kadar ≥ 0.35 kUA/L (Paparo et al., 2019).

SIMPULAN

Probiotik yang disediakan pada formula *Extensively Hydrolyzed Casein-based Formula* (EHCF) ataupun *Amino Acid-based Formula* (AAF) berperan dalam meningkatkan toleransi imun pada

Putri Qurrata Aini*, Yessi Crosita Octaria

Program Studi Gizi Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta
Korespondensi penulis: Putri Qurrata Aini. *Email: putriqurrata@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.33024/hjk.v18i7.451>

Peran probiotik terhadap pembentukan toleransi imun pada bayi dengan alergi susu sapi: *A literature review*

bayi dengan alergi susu sapi. Perbedaan hasil toleransi imun dapat dipengaruhi oleh usia dan gambaran klinis subjek, lokasi penelitian, strain dan dosis probiotik yang digunakan, formula pada kelompok pembandingan, serta durasi pemberian intervensi. Toleransi imun kemungkinan dicapai melalui modulasi mikrobiota usus yang dapat mempengaruhi mekanisme epigenetik terkait toleransi imun. Pemberian probiotik juga berperan dalam penurunan gejala alergi dan risiko infeksi, serta penurunan sensitisasi terhadap susu sapi yang dinilai dengan parameter *Skin Prick Test*, serum IgE total, dan serum IgE spesifik.

SARAN

Diperlukan adanya sintesis terhadap hasil RCT terkini yang lebih kuat dengan jumlah studi inklusi yang lebih banyak untuk mengevaluasi dosis dan durasi pemberian probiotik yang paling efektif dalam tatalaksana pada bayi dengan alergi susu sapi, terutama efeknya dalam peningkatan toleransi imun.

DAFTAR PUSTAKA

- Basturk, A., Isik, İ., Atalay, A., & Yılmaz, A. (2020). Investigation of the efficacy of *Lactobacillus rhamnosus* GG in infants with cow's milk protein allergy: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*, 12, 138–143.
- Björkander, S., Carvalho-Queiroz, C., Hallberg, J., Persson, J. O., Johansson, M. A., Nussbaum, B., Jenmalm, M. C., Nilsson, C., & Sverremark-Ekström, E. (2020). Childhood allergy is preceded by an absence of gut lactobacilli species and higher levels of atopy-related plasma chemokines. *Clinical & Experimental Immunology*, 202(3), 288–299.
- Chatchatee, P., Nowak-Wegrzyn, A., Lange, L., Benjaponpitak, S., Chong, K. W., Sangsupawanich, P., & Peroni, D. (2022). Tolerance development in cow's milk-allergic infants receiving amino acid-based formula: A randomized controlled trial. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 149(2), 650–658.
- Chatchatee, P., Nowak-Wegrzyn, A., Lange, L., Benjaponpitak, S., Chong, K. W., Sangsupawanich, P., & Eussen, S. R. B. M. (2024). Tolerance development in cow's milk-allergic children receiving amino acid-based formula with synbiotics: 36-Months follow-up of a randomized controlled trial (PRESTO Study). *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 78(3), 699–703.
- Cukrowska, B., Biera, J. B., Zakrzewska, M., Klukowski, M., & Maciorkowska, E. (2020). 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*, 12(4), 946.
- Cukrowska, B., Ceregra, A., Maciorkowska, E., Surowska, B., Zegadlo-Mylik, M. A., Konopka, E., & Motyl, I. (2021). The effectiveness of probiotic *Lactobacillus rhamnosus* and *Lactobacillus casei* strains in children with atopic dermatitis and cow's milk protein allergy: a multicenter, randomized, double blind, placebo controlled study. *Nutrients*, 13(4), 1169.
- D'Auria, E., Salvatore, S., Pozzi, E., Mantegazza, C., Sartorio, M. U. A., Pensabene, L., Baldassarre, M. E., Agosti, M., Vandenplas, Y., & Zuccotti, G. (2019). Cow's milk allergy: immunomodulation by dietary intervention. *Nutrients*, 11(6), 1399.
- Lin, M., & Yanjun, C. (2024). Research progress on the mechanism of probiotics regulating cow milk allergy in early childhood and its application in hypoallergenic infant formula. *Frontiers in Nutrition*, 11, 1254979.
- Méndez, C. S., Bueno, S. M., & Kalergis, A. M. (2021). Contribution of gut microbiota to immune tolerance in infants. *Journal of Immunology Research*, 2021(1), 7823316.

Putri Qurrata Aini*, Yessi Crosita Octaria

Program Studi Gizi Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta
Korespondensi penulis: Putri Qurrata Aini. *Email: putriqurrata@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.33024/hjk.v18i7.451>

Peran probiotik terhadap pembentukan toleransi imun pada bayi dengan alergi susu sapi: *A literature review*

- Nocerino, R., Coppola, S., Carucci, L., de Giovanni di Santa Severina, A. F., Oglio, F., De Michele, R., & Berni Canani, R. (2023). The step-down approach in children with cow's milk allergy: Results of a randomized controlled trial. *Allergy*, *78*(9), 2477–2486.
- Paparo, L., Nocerino, R., Bruno, C., Di Scala, C., Cosenza, L., Bedogni, G., & Berni Canani, R. (2019). Randomized controlled trial on the influence of dietary intervention on epigenetic mechanisms in children with cow's milk allergy: the EPICMA study. *Scientific Reports*, *9*(1), 2828.
- Plaza-Diaz, J., Ruiz-Ojeda, F. J., Gil-Campos, M., & Gil, A. (2019). Mechanisms of action of probiotics. *Advances in Nutrition*, *10*(1), S49–S66.
- Ribes-Koninckx, C., Amil-Dias, J., Espin, B., Molina, M., Segarra, O., & Diaz-Martin, J. J. (2023). The use of amino acid formulas in pediatric patients with allergy to cow's milk proteins: Recommendations from a group of experts. *Frontiers in Pediatrics*, *11*, 1110380.
- Sackesen, C., Altintas, D. U., Bingol, A., Bingol, G., Buyuktiryaki, B., Demir, E., Kansu, A., Kuloglu, Z., Tamay, Z., & Sekerel, B. E. (2019). Current trends in tolerance induction in cow's milk allergy: from passive to proactive strategies. *Frontiers in Pediatrics*, *7*, 372.
- Soegiarto, G. (2019). Imunoterapi untuk Alergi Makanan: Mitos atau Realitas? *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*, *6*(1), 48–56.
- Steele, C. (2022). *Lactobacillus rhamnosus* GG: A review of clinical use and efficacy. *Nutritional Medicine Journal*, *1*(3), 70–116.
- Surya, A. S., & Salmiyanti, S. (2023). Anak dengan Alergi Susu Sapi. *Jurnal Mahasiswa Ilmu Kesehatan*, *1*(3), 101–112.
- Verduci, E., Di Profio, E., Cerrato, L., Nuzzi, G., Riva, L., Vizzari, G., D'Auria, E., Gianni, M. L., Zuccotti, G., & Peroni, D. G. (2020). Use of soy-based formulas and cow's milk allergy: lights and shadows. *Frontiers in Pediatrics*, *8*, 591988.
- Wartika, I. G. N. K. A., & Purnamawati, I. A. P. (2023). Alergi Susu Sapi. *Ganesha Medicina*, *3*(1), 29–40.
- Wong, C. B., Iwabuchi, N., & Xiao, J. Z. (2019). Exploring the science behind *Bifidobacterium breve* M-16V in infant health. *Nutrients*, *11*(8), 1724.
- Yao, Y., Chen, C. L., Yu, D., & Liu, Z. (2021). Roles of follicular helper and regulatory T cells in allergic diseases and allergen immunotherapy. *Allergy*, *76*(2), 456–470.

Putri Qurrata Aini*, Yessi Crosita Octaria

Program Studi Gizi Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta
Korespondensi penulis: Putri Qurrata Aini. *Email: putriqurrata@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.33024/hjk.v18i7.451>