



Pengaruh Probiotik terhadap Gambaran Histologis Mukosa Usus pada Mencit Balb/C Model Alergi

The Effect of Probiotic on the Histology Structure of Intestinal Layer in Balb/C Mice Model of Allergy

Diding HP^{1,2}, Endang Listyaningsih S.^{1,3} dan AA Subijanto¹

¹Sebelas Maret University School of Medicine, Solo

²Immunology Division of Biomedic Laboratory, Sebelas Maret University School of Medicine, Solo

³Department of Histology, Sebelas Maret University School of Medicine, Solo

KEYWORDS Probiotic bacteria; immune system; inflammation grade ; sensitization

ABSTRACT *The mechanisms by which probiotic bacteria affect the immune system are unknown yet, but many of them are attributed to an increase in the innate or in the acquired immune response. The aim of this study was to examine the effect of the probiotic on the histology structure of intestinal layer in a mice model of allergy.*

Male Balb/C mice were sensitized and challenged intra peritoneally (i.p) with ovalbumin (OVA). Mice were immunized i.p. on days 0 and 7 with 2.5 mg of OVA adsorbed to 7.75 ml of Aluminum hydroxide gel. OVA challenges (10 mg in 10 ml of PBS) were administered orally on days 8, 9, 10, 11, 12 and 13, with mice being sacrificed on day 14. This probiotic was orally administered to Balb/C mice. Intestinal microscopic slides were prepared using parafin method and stained with hematoxylin eosin staining. The data were analyzed by Kruskal-Wallis, followed by Mann-Whitney Test. The results showed that probiotic can minimized inflammation of intestinal layer in the experimental animal, not significantly different with 3rd generation of antihistamine.

Alergi adalah suatu keadaan hipersensitivitas yang diinduksi oleh pajanan terhadap suatu antigen tertentu yang menimbulkan reaksi imunologi yang berbahaya pada pajanan berikutnya (Dorland, 2002). Degranulasi mastosit adalah komponen sentral pada penyakit alergi, sedangkan manifestasi klinis dan patologis bergantung pada letak dan kronisitasnya (Abbas and Lichtman, 2003).

Sel CD4⁺ Th2 dan produknya terlihat berperan penting dalam proses alergi inflamasi (Renz, 2001; Elias *et al.*, 2003). Sel CD4⁺ tipe Th2 dipercaya berperan dalam terjadinya perkembangan penyakit alergi, mencakup eosinophilia, hipersekresi mukus, dan hiperplasi sel mast (Blease *et al.*, 2000; Temann, 2002; Abbas and Lichtman, 2003; Greenfeder *et al.*, 2001). Hal ini terlihat pada penderita alergi jumlah sel CD4⁺ Th2 lebih tinggi secara signifikan dibandingkan kontrol, sebaliknya jumlah sel CD4⁺ Th1 tidak berbeda. Eosinofilia merupakan ciri pokok pada alergi, dan banyaknya sel eosinofil serta jumlah produknya berhubungan dengan keparahan reaktivitas saluran cerna (Laprise *et al.*, 2004; Blease *et al.*, 2000). Hal ini disebabkan karena aktivasi, degranulasi dan pelepasan produk oksidatif maupun protein yang terkandung di dalam granul eosinofil akan

mengakibatkan pelepasan lipid mediator, yang meliputi *platelet-activating factor* (PAF) dan leukotriene C₄ (LTC₄). Pergerakan produk sitotoksik ini dapat mengakibatkan perusakan jaringan yang lebih luas dan peningkatan akumulasi sel inflamasi (Blease *et al.*, 2000; Abbas and Lichtman, 2003; Janeway *et al.*, 2005). Sejumlah sel inflamasi, seperti sel T, sel B, eosinophils, makrofag, dan sel mast, dilibatkan dalam respon imun yang kompleks terhadap antigen di saluran cerna. Khususnya, aktivasi sel CD4⁺ Th2 terlihat berperan utama dalam mengawali dan memelihara terjadinya inflamasi alergi (Temann, 2002; Blease *et al.*, 2000; Laouini *et al.*, 2003).

Hal ini berbeda dengan respon imun adaptif yang berkembangnya terlambat. Imunitas alamiah terjadi segera setelah mengenali masuknya antigen maupun mikroorganisme asing melalui reseptor yang ada pada permukaan sel (Medzhitov and Janeway, 2000). Reseptor ini mampu mengenali pola

Correspondence:

dr. Diding Heri Prasetyo, MSi, Sebelas Maret University School of Medicine, Solo, Jalan Ir. Sutami 36A, Surakarta 57126, Telephone and Facsimile: (0271) 664178

molekul patogen yang berbeda-beda (*pathogen-associated molecular patterns*/PAMPs). Pengikatan PAMPs tersebut pada TLRs akan mencetuskan serangkaian reaksi yang akan mendorong ke arah peningkatan ekspresi gen proinflamasi. TLR9 merupakan reseptor untuk *unmethylated CpG dinucleotides* yang banyak ditemukan pada bakteri maupun virus DNA. TLR9 diekspresikan pada epitel saluran nafas, leukosit seperti monosit/makrofag, sel B dan netrofil (Medzhitov, 2001).

Probiotik berfungsi sebagai *immunomodulating* agen, meningkatkan imunitas ketika imunitas sedang dalam perkembangan atau lemah, dan sebagai *buffer* reaksi yang berlebihan (seperti: alergi dan *inflammatory bowel disease*) (Taylor *et al.*, 2007; Senok *et al.*, 2005; Boyle and Tang, 2006). Dengan berbagai mekanismenya, yaitu meningkatkan fungsi *barrier* imunologik intestinal melalui pengeluaran mikrobial patogenik; memulihkan permeabilitas permukaan intestinal ke arah normal pada penyakit alergi atau inflamasi, meliputi peran dinding sel dan komponen DNA dalam perannya memproduksi imunomodulator dan dengan menurunkan produk sitokin pro-inflamasi; sintesis vitamin (asam folat, biotin dan kelompok vitamin B, vitamin K dsb). Probiotik juga meningkatkan produksi enzim yang membantu menurunkan keparahan alergi terhadap makanan tertentu. Bagaimanapun, hal ini belum sepenuhnya diteliti (Haddad *et al.*, 2005).

Penelitian ini bertujuan untuk menentukan uji praklinis pengaruh probiotik terhadap gambaran histologis di mukosa usus pada mencit model alergi.

BAHAN DAN CARA KERJA

1. Hewan uji

Tahapan penelitian ini dengan melakukan persiapan hewan coba yaitu 25 ekor mencit Balb/C jantan model alergi, dengan berat badan \pm 17-20 gram. Mencit Balb/C diperoleh dari Unit Pengembangan Hewan Percobaan Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta. Pakan berupa pelet sebanyak 15-20 gr diberikan satu kali sehari dan minuman yang digunakan adalah air PAM sebanyak 15-30 ml satu kali sehari. Dosis pemberian pakan dan minum tidak dibedakan antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol.

2. Bahan probiotik

Probiotik yang digunakan adalah Rillus[®] (Probiotik yang mengandung *Lactobacillus reutri* ATCC 55730.....10⁸ CFU) yang diproduksi oleh

Farmasierra Manufacturing S.L. Madrid, Spanyol.

3. Perlakuan hewan uji

Hewan coba diadaptasikan selama 7 hari di laboratorium Histologi Fakultas Kedokteran UNS, kemudian dikelompokkan menjadi lima kelompok, masing-masing kelompok 5 ekor. Kelompok pertama diberikan probiotik dengan dosis 0,18 mg tablet/mencit peroral (PI), kelompok kedua diberikan probiotik dengan dosis 0,27 mg tablet/mencit peroral (PII), kelompok ketiga tanpa diberi perlakuan (sebagai kontrol), kelompok keempat diberikan anti histamin generasi III dengan dosis 0,4 mg/mencit peroral dan kelompok kelima hanya disensitisasi dengan ovalbumin (OVA).

4. Sensitisasi hewan coba

Untuk membuat mencit Balb/C model alergi, maka mencit disensitisasi *i.p* pada hari ke-0 dengan 0,15 cc OVA dalam Al(OH)₃/mencit dari 2,5 mg OVA yang dilarutkan pada 7,75 ml aluminium hidroksida. Pada hari ke-7 dipapar lagi dengan 0,15 cc OVA dalam PBS/mencit secara *i.p* dari 2,5 mg OVA yang dilarutkan pada 10 ml PBS. Pemaparan OVA peroral (2,5 mg OVA dalam 2,5 mL PBS) (Fischer *et al.*, 2005) diberikan pada hari ke-8, 9, 10, 11, 12 dan 13. Mencit dikorbankan 24 jam setelah akhir pemaparan OVA, kemudian saluran usus dikoleksi untuk digunakan penelitian selanjutnya.

5. Tingkat inflamasi mukosa usus

Setelah mencit dikorbankan, diambil jaringan usus sepanjang 1,5 cm, kemudian direndam dalam larutan formalin buffer 10% selama 10 jam, setelah itu dibuat blok parafin. Selanjutnya dilakukan potongan serial terhadap blok parafin tersebut untuk dibuat slide masing-masing 2 buah. Setelah itu dilakukan pengecatan dengan *hematoxylin- and eosin* (HE) untuk menentukan gambaran histologis mukosa usus, untuk selanjutnya diidentifikasi dengan mikroskop cahaya. Penentuan tingkatan inflamasi mukosa usus, dilakukan dengan *grading* reaksi alergi (Chang *et al.*, 2006).

Grade 0 : tidak ada infiltrasi sel radang (jaringan normal)

Grade 1 : infiltrasi sel radang sampai ke lapisan epitel dari mukosa usus

Grade 2 : infiltrasi sel radang sampai ke lapisan

epitel mukosa dan sedikit infiltrasi ke lapisan submukosa.

Grade 3 : infiltrasi sel radang sampai ke lapisan submukosa.

Grade 4 : infiltrasi sel radang sampai ke lapisan muskularis / transmural.

6. Analisis data

Data yang diperoleh dianalisis secara statistik dengan menggunakan uji statistik *Kruskal-Wallis*. Jika terdapat perbedaan yang bermakna maka dilanjutkan dengan uji *Mann-Whitney* untuk

melihat tingkat inflamasinya menggunakan program *SPSS for Windows Release 11.5*.

HASIL

Setelah dilakukan pengamatan terhadap gambaran mikroskopis saluran usus dari tiap-tiap hewan coba, maka diperoleh adanya perbedaan tingkatan inflamasi mukosa usus mencit pada masing-masing kelompok (Tabel 1).

Tabel 1. Tingkatan inflamasi mukosa usus mencit pada masing-masing kelompok

Grade	P I (n=12)		P II (n=12)		K (n=12)		AH (n=12)		OVA (n=12)	
	Σ	%	Σ	%	Σ	%	Σ	%	Σ	%
0	-		6	50	11	92	5	42	-	
1	8	67	4	33	1	8	6	50	-	
2	4	33	2	17	-		1	8	-	
3	-		-		-		-		6	50
4	-		-		-		-		6	50

Keterangan : P I = Kelompok probiotik dosis I
 P II = Kelompok probiotik dosis II
 K = Kelompok kontrol
 AH = Kelompok antihistamin generasi III
 OVA = Kelompok ovalbumin

Dari Tabel 1 terlihat bahwa sediaan irisan jaringan usus pada kontrol menunjukkan gambaran mikroskopis grade 0 (92%) dan grade 1 (8%). Pada kelompok OVA 50% sediaan menunjukkan gambaran mikroskopis grade 4 dan 50% sediaan menunjukkan gambaran mikroskopis grade 3. Kelompok probiotik dosis I 67% sediaan menunjukkan gambaran mikroskopis grade 1 dan 33% sediaan menunjukkan gambaran mikroskopis grade 2. Kelompok probiotik dosis II, 50% sediaan menunjukkan gambaran mikroskopis grade 0; 33% sediaan menunjukkan gambaran mikroskopis grade 1 dan 17% sediaan menunjukkan gambaran mikroskopis grade 2. Adapun kelompok antihistamin 42% sediaan menunjukkan gambaran mikroskopis grade 0; 50% sediaan menunjukkan gambaran mikroskopis grade 1 dan 8% sediaan menunjukkan gambaran mikroskopis grade 2.

Setelah dilakukan pemberian skor pada tiap-tiap sediaan, data yang diperoleh kemudian dianalisis dengan uji statistik *Kruskal-Wallis* pada $\alpha = 0,05$ dengan menggunakan program *SPSS 11.5 for Window*. Hasil uji statistik menunjukkan terdapat perbedaan gambaran mikroskopis mukosa usus yang bermakna diantara kelompok ($p = 0.000$).

Untuk mengetahui letak perbedaan tersebut, maka uji statistik dilanjutkan dengan uji *Mann-Whitney*. Ringkasan hasil perhitungan dengan menggunakan test *Mann-Whitney* pada $\alpha = 0,05$ dapat dilihat pada Tabel 2.

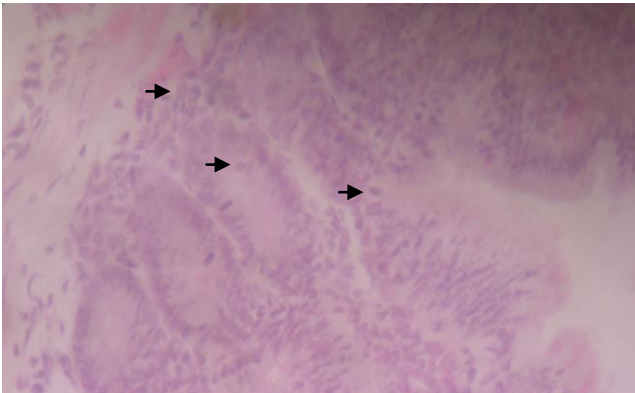
Tabel 2. Ringkasan hasil perhitungan dengan uji *Mann-Whitney* ($\alpha = 0,05$) pada masing-masing kelompok mencit Balb/C

	Kelompok	Sig.
OVA	kontrol	.000
	Antihistamin	.000
	P I	.000
	P II	.000
Antihistamin	kontrol	.011
	P I	.000
	P II	.025
	P I	.013
P I	Antihistamin	.899
	P II	.024

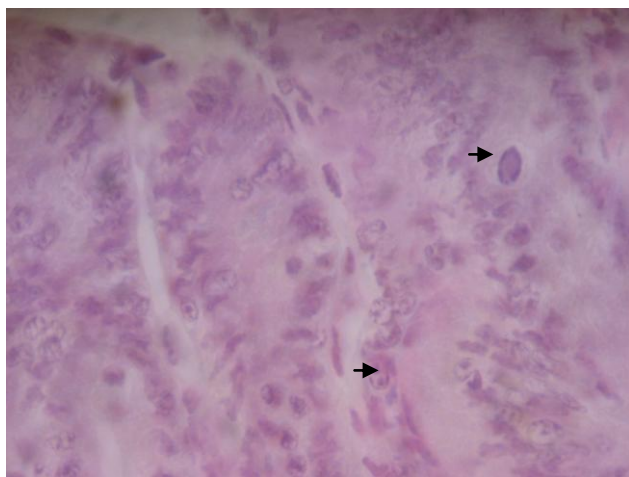
Keterangan: P I = Kelompok probiotik dosis I
 P II = Kelompok probiotik dosis II
 OVA = Kelompok ovalbumin

Dari Tabel 2 terlihat OVA mampu meningkatkan tingkatan inflamasi pada mukosa usus, pemberian probiotik mampu menurunkan tingkatan inflamasi mukosa usus. Meskipun pemberian probiotik I tidak berbeda secara bermakna dengan dosis II, tetapi terlihat probiotik II sebanding dengan antihistamin generasi III.

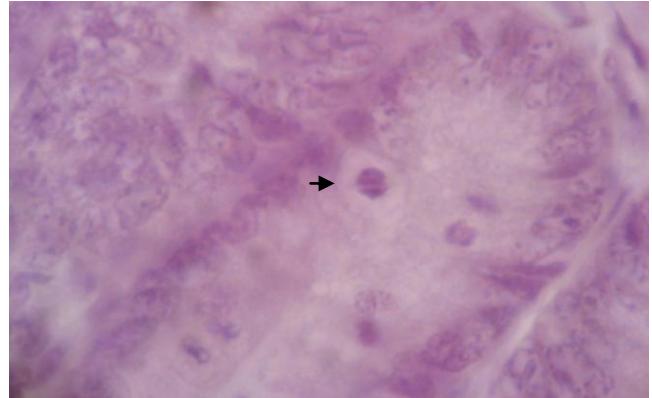
Setelah dilakukan pengecatan *hematoxylin-and eosin* dapat ditentukan gambaran histologis mukosa usus, untuk selanjutnya diidentifikasi dengan mikroskop cahaya. Penentuan tingkatan inflamasi mukosa usus, dilakukan dengan *grading* reaksi alergi (Chang *et al.*, 2006) yang hasilnya dapat dilihat pada Gambar 1, 2, 3 dan 4.



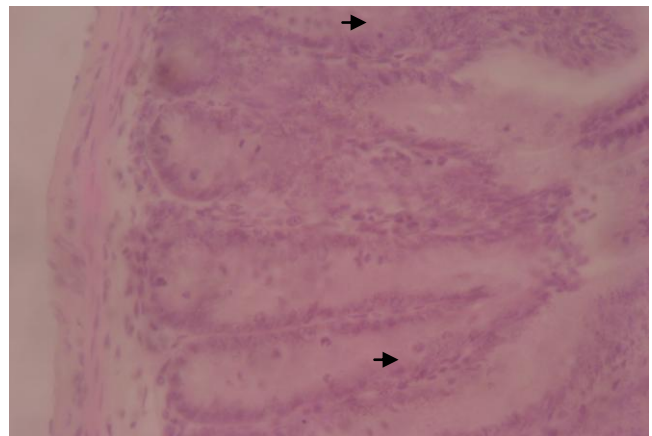
Gambar 1. Ekspresi sel inflamasi kelompok probiotik I dengan pengecatan HE pada mukosa usus mencit Balb/C pada grade 2, infiltrasi sel inflamasi ditunjukkan dengan anak panah. Pembesaran 400x.



Gambar 2. Ekspresi sel inflamasi kelompok probiotik II dengan pengecatan HE pada mukosa usus mencit Balb/C pada grade 1, infiltrasi sel inflamasi ditunjukkan dengan anak panah. Pembesaran 1000x.



Gambar 3. Ekspresi sel inflamasi kelompok OVA dengan pengecatan HE pada mukosa usus mencit Balb/C pada grade 3, infiltrasi sel inflamasi ditunjukkan dengan anak panah. Pembesaran 1000x.



Gambar 4. Ekspresi sel inflamasi kelompok Antihistamin dengan pengecatan HE pada mukosa usus mencit Balb/C pada grade 1, infiltrasi sel inflamasi ditunjukkan dengan anak panah. Pembesaran 400x.

PEMBAHASAN

Respon imun baik yang spesifik maupun non-spesifik pada umumnya bersifat protektif. Tetapi respon imun dapat menimbulkan akibat buruk karena munculnya hipersensitivitas. Hipersensitivitas terjadi akibat respon imun yang berlebihan sehingga menimbulkan kerusakan jaringan tubuh. Salah satu tipe reaksi hipersensitivitas adalah reaksi tipe I yang juga disebut reaksi alergi, yang timbul segera setelah terpapar alergen (Baratawidjaja, 2004). Alergi adalah suatu keadaan hipersensitivitas yang diinduksi oleh paparan terhadap suatu antigen tertentu yang menimbulkan reaksi imunologi yang berbahaya pada paparan berikutnya (Dorland, 2002). Degranulasi mastosit adalah komponen sentral pada alergi, sedangkan manifestasi klinis dan patologis bergantung pada letak dan kronisitasnya (Abbas and Lichtman, 2003).

Sistem imun terdiri dari sistem imun alamiah dan adaptif yang saling berkaitan. Penyakit alergi terjadi sebagai akibat ketidakseimbangan kedua sistem imun tersebut. Saluran cerna merupakan tempat terbuka yang berhubungan langsung dengan lingkungan dan paparan mikroba patogen. Adanya infeksi saluran cerna, baik bakteri maupun virus akan meningkatkan terjadinya reaksi alergi-inflamasi pada saluran cerna. Paparan tersebut akan memicu respon imun alamiah dari saluran cerna dengan mengekspresikan *Toll Like Receptors* (TLRs), yang apabila terpicu reseptor ini akan memicu respon imun adaptif dengan disekresikannya sitokin-sitokin pro-inflamasi.

Penyakit Alergi ditandai oleh adanya peningkatan jumlah sel CD4⁺ Th2 dan sitokin CD4⁺ Th2 serta terjadinya penurunan jumlah sel CD4⁺ Th1 dan sitokin dari CD4⁺ Th1. Histamin memainkan peran yang sangat penting pada patogenesis alergi melalui pengaturan diferensiasi limfosit sel CD4⁺ Th. Histamin meningkatkan sekresi sitokin CD4⁺ Th2, seperti IL-4, IL-5, IL-10 dan IL-13 dan menghambat produksi sitokin CD4⁺ Th1 IL-2, IL-12 dan interferon- γ (IFN- γ). Histamin juga dapat memodulasi jaringan sitokin melalui peningkatan pengaturan prostaglandin E2 (PGE2) dan nitrik oksid (NO) (Packard and Khan, 2003). IL-4 dan juga IL-13 akan menginduksi sel B untuk berdiferensiasi menjadi sel mast dan memproduksi Ig E maupun Ig A. Ig A dan Ig E ini sangat berperan dalam perkembangan terjadinya reaksi alergi dan imunitas mukosa saluran cerna. Disamping itu, IL-4 dan IL-13 juga akan meningkatkan ekspresi molekul adhesi sel endotel dan produksi kemokin yang berhubungan dengan inflamasi pada alergi.

Sel CD4⁺ Th2 sangat berperan dalam menimbulkan reaksi alergi-inflamasi (Herrick & Bottomly, 2003; Ray, 2004; Laouini *et al.*, 2003). Seperti diketahui bahwa sel CD4⁺ T dapat berdiferensiasi menjadi dua sel efektor, yaitu sel CD4⁺ Th1 dan CD4⁺ Th2. Sel CD4⁺ Th1 memproduksi interferon- γ (IFN- γ), *tumour-necrosis factor* (TNF) dan limfotoksin yang berperan dalam imunitas selular. Sementara itu sel CD4⁺ Th2 mensekresikan interleukin-4 (IL-4), IL-5, IL-6, IL-10 dan IL-13, yang berperan penting dalam respon imun humoral (Li-Weber & Krammer, 2003; Cookson, 2004; Bleas *et al.*, 2000; Temann, 2002; Abbas and Lichtman, 2003; Greenfeder *et al.*, 2001). Ketidakseimbangan antara sel CD4⁺ Th1 dan CD4⁺ Th2 merupakan faktor yang sangat berpengaruh terhadap terjadinya penyakit imunologi, termasuk

penyakit infeksi, autoimun dan alergi (Kuo *et al.*, 2001; Shi *et al.*, 2004; Elser *et al.*, 2002).

Probiotik adalah organisma nonpatogenik (ragi atau bakteri, terutama bakteri asam laktat) yang ada di dalam makanan, mampu memberikan pengaruh yang positif pada kesehatan. Dari hasil sejumlah penelitian diungkapkan bahwa probiotik menjanjikan, sebab probiotik bermanfaat bagi kesehatan seperti infeksi saluran cerna, infeksi saluran kencing maupun alergi. Hal ini karena probiotik mampu meningkatkan fungsi *barrier* imunologik mukosa usus melalui pengeluaran mikrobial patogenik, memulihkan permeabilitas permukaan mukosa usus ke arah normal pada penyakit alergi atau inflamasi, dan menurunkan produk sitokin pro-inflamasi, namun mekanismenya belum begitu jelas. Oleh karena itu diperlukan pembuktian manfaat probiotik melalui uji Preklinik maupun uji klinik yang didukung dengan penelitian imunologis, baik melalui penilaian kualitatif maupun kuantitatif.

Pada penelitian ini terlihat OVA mampu menstimulasi reaksi alergi yang terlihat dari tingkatan inflamasi mukosa usus pada grade 3 dan 4 (Tabel 1). Hal ini sesuai dengan hasil penelitian yang menyatakan bahwa pada pemaparan yang berulang dari OVA mampu meningkatkan sel limfosit CD4⁺ untuk selanjutnya akan merangsang sel B untuk meningkatkan produksi Ig E. Ig E merupakan sitokin yang sangat berperan dalam perkembangan terjadinya reaksi alergi (Li-Weber and Krammer, 2003; Cookson, 2004). Dengan berkembangnya reaksi alergi, maka akan terjadi peningkatan pelepasan mediator-mediator inflamasi termasuk histamin. Tingginya kadar histamin ini akan meningkatkan tingkatan inflamasi pada mukosa usus (Tabel 1 dan Gambar 3). Ini sesuai hasil penelitian Haghghi *et al.* (2006) yang menunjukkan bahwa pemberian ovalbumin secara per-oral pada mencit akan mampu menginduksi produksi sitokin-sitokin Th2 dan Ig E. Hal ini akan mengakibatkan respon imun menuju alergi-inflamasi. Pada keadaan ini terjadi ketidakseimbangan flora di usus, sebagai akibat lepasnya mediator-mediator inflamasi, sehingga terjadi kerusakan sistem barrier mukosa usus.

Probiotik sebagai makanan tambahan (*food supplements*) bermanfaat untuk memperbaiki kesehatan. Bahannya mengandung suatu mikroorganisme dan substansi yang bertujuan memperbaiki keseimbangan mikroorganisma dalam usus, melalui kemampuannya untuk memodulasi mukosa, aktivitas imun sistemik dan fungsi epitel (Fedorack and Madsen, 2004). Pada penelitian ini pemberian pro-

biotik mampu menurunkan tingkatan inflamasi mukosa usus (Tabel 1). Hasilnya sesuai dengan penelitian Haghighi *et al.* (2006) yang menyatakan bahwa probiotik mampu memberikan efek anti-inflamasi dan antialergi, dengan meningkatkan mekanisme pertahanan dari barier usus yang pada penderita atopi maupun alergi makanan terlihat terjadi kecacatan/rusak.

Kemampuan probiotik dalam meningkatkan respon protektif dalam sistem alergi dimungkinkan karena probiotik akan mempengaruhi sistem imun dalam usus. Pengaruh ini antara lain mekanisme produksi bahan anti-mikrobal, kompetisi pada reseptor adesi, kompetisi zat makanan dan stimulasi imunitas (menginduksi produksi Ig A, mengontrol reaksi fase akut, dan meningkatkan peran *Th1*-type response) dalam kadar yang seimbang (Djunaedi, 2007; Parvez *et al.*, 2006). Sekitar 80% dari total sel yang memproduksi imunoglobulin berada dalam lamina propia usus. Enterosit (*intestinal epithelial cells/IEC*) merupakan sel imunokompeten yang berperan pada berbagai reaksi lokal terhadap mikroorganisma patogen (Herich and Levkut, 2002). Interaksi enterosit dengan faktor-faktor sekitar akan mengaktifasi ekspresi molekul adesi, MHC kelas I dan II, presentasi antigen terhadap limfosit, produksi sitokin, transportasi sIg (*secretory immunoglobulins*) dan kompleks sIg A. Hadirnya mikroorganisma probiotik akan memicu aktivasi sel imunokompeten baik makrofag maupun sel dendrit sehingga akan meningkatkan produksi Ig A yang berperan dalam sistem imun mukosa, yang produksinya tergantung pada sel T dan sitokin yang diproduksi oleh sel limfosit yang teraktivasi (Herich and Levkut, 2002; Djunaedi, 2007).

Probiotik mampu meningkatkan peran *Th1*-type response dan memperbaiki keseimbangan *Th1*-*Th2* (Parvez *et al.*, 2006). Dengan kemampuannya ini probiotik akan mampu menggeser reaksi alergi ke arah *Th1*, sehingga akan menurunkan peran *Th2* beserta sitokin-sitokinyanya menuju ke tingkat perbaikan. Hal ini sesuai dengan hasil penelitian, bahwa probiotik mampu menurunkan tingkatan inflamasi mukosa usus (Tabel 1). Kemampuan probiotik sebagai anti-alergi inflamasi terlihat sebanding dengan antihistamin generasi III (Tabel 2).

Probiotik mampu mempengaruhi sejumlah aspek fungsi imun. Dari hasil penelitian pada manusia maupun hewan coba, pemberian *L. casei*, *L. acidophilus*, atau *B. bifidus*, mampu meningkatkan produksi Ig A (Perdigon *et al.*, 1991). *L. casei* kebanyakan lebih efektif merangsang sekresi Ig A (Perdigon *et al.*, 1991) dan meningkatkan respon

imun sistemik (Perdigon *et al.*, 1992). Pada penelitian lain, pemberian bakteri asam laktat pada mencit mampu meningkatkan proliferasi sel B dan T. Sejumlah penelitian menunjukkan probiotik (*L. casei*, *L. rhamnosus* GG, dan strain lainnya) dapat mempengaruhi produksi sitokin. Sebagai tambahan, beberapa penelitian sudah menunjukkan bahwa probiotik meningkatkan respon imun alamiah dengan meningkatkan kemampuan fagositosis terhadap kuman patogen (Brown and Valiere, 2004).

Dengan demikian penggunaan probiotik pada alergi mampu mempengaruhi sejumlah aspek fungsi imun, dengan melalui jalur yang berbeda-beda yaitu (i) Degradasi/modifikasi struktur antigen enteral, (ii) Normalisasi fungsi barier usus, (iii) Pengaturan sekresi mediator inflamasi dan peningkatan perkembangan sistem imun, (iv) Mencegah alergi makanan dengan meningkatkan mekanisme barier endogen dan penurunan inflamasi intestinal, (v) Stimulasi respon imun dan Pengurangan kadar Ig E, dan (vi) Pengurangan respon sitokin *Th2*.

Sebagai kesimpulan, penelitian ini menunjukkan bahwa Probiotik mampu menurunkan tingkat inflamasi pada mencit model alergi.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Fakultas Kedokteran UNS melalui dana DIPA Kompetitif FK-UNS tahun anggaran 2007.

KEPUSTAKAAN

- Abbas AK and Lichtman AH 2003. *Cellular and Molecular Immunology*. Elsevier Science, USA, pp : 264, 443 - 8.
- Baratawidjaja KG 2004. *Imunologi dasar*. ed-6 . FKUI. Jakarta.
- Blease K, Lukacs NW, Hogaboam CM and Kunkel SL 2000. Chemokines and their role in airway hyper-reactivity. *Respir Res.*; 1(1): 54-61.
- Boyle RJ, Tang ML 2006. The role of probiotics in the management of allergic disease. *Clin Exp Allergy*. 36(5):568-76
- Brown AC and Valiere A 2004. Probiotics and Medical Nutrition Therapy. *Nutr Clin Care*. 2004; 7(2): 56-68.
- Chang C and Miller JF 2006. *Campylobacter* jejuni Colonization of Mice with Limited Enteric Flora. *Infect Immun*. September; 74(9): 5261-5271.
- Cookson W 2004. The Immunogenetics Of Asma And Eczema: A New Focus On The Epithelium. *Nature Reviews Immunology* Vol 4 No 12: 978-988.
- Djunaedi D 2007. Efek Probiotik pada Respon Imun. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*, Vol. XXIII, No. 1, April: 23-27.
- Dorland WA 2002. *Kamus Kedokteran Dorland*. Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta, hal: 60
- Elias JA, Lee CG, Zheng T, Ma B, Homer RJ and Zhu Z 2003. New insights into the pathogenesis of asthma. *J Clin Invest*. 111(3): 291-297.

- Elser B, Lohoff M, Kock S, Giaisi M, Kirchhoff S, Krammer PH and Li-Weber M 2002. IFN- γ Represses IL-4 Expression via IRF-1 and IRF-2. *Immunity*, 17:703-712.
- Fedorack RN, Madsen KL 2004. Probiotics as Modulators of the Gut Flora. *Br J Nutr*. 88-Suppl 1:S39-49.
- Fischer R, McGhee JR, Vu HL, Atkinson TP, Jackson RJ, Tome D and Boyaka PN 2005. Oral and Nasal Sensitization Promote Distinct Immune Responses and Lung Reactivity in a Mouse Model of Peanut Allergy. *Am J Pathol*, 167:1621-1630.
- Greenfeder S, Umland SP, Cuss FM, Chapman RW and Egan RW 2001. Th2 cytokines and asthma – The role of interleukin-5 in allergic eosinophilic disease. *Respir Res.*; 2(2): 71-79.
- Haddad PS, Azar GA, Groom S and Boivin M 2005. Natural Health Products, Modulation of Immune Function and Prevention of Chronic Diseases. *Evid Based Complement Alternat Med*. December; 2(4): 513-520
- Haghighi HR, Gong J, Gyles CL, Hayes MA, Zhou H, Sanei B, Chambers JR and Sharif S 2006. Probiotics Stimulate Production of Natural Antibodies in Chickens. *Clinical And Vaccine Immunology*, Sept. p. 975-980.
- Herich R and Levkut M 2002. Lactic acid bacteria, probiotics and immune system. *Vet. Med*. 47(6): 169-180.
- Herrick CA and Bottomly K 2003. To Respond Or Not To Respond: T Cells In Allergic Asma. *Nature Reviews Immunology* 3: 405-412.
- Janeway CA, Travers P, Walport M, Shlomchik M, Shlomchik MJ 2005. *Immunobiology*. Edisi VI. Garland Science Publishing, USA.
- Kuo ML, Huang JL, Yeh KW, Li PS, Hsieh KH 2001. Evaluation of Th1/Th2 ratio and cytokine production profile during acute exacerbation and convalescence in astmatic children. *Ann Allergy Asma Immunol*. Mar; 86(3):272-276.
- Laouini D, Alenius H, Bryce P, Oettgen H, Tsitsikov E and Geha RS 2003. IL-10 is critical for Th2 responses in a murine model of allergic dermatitis. *J Clin Invest*. 112 (7): 1058-1066
- Laprise C, Sladek R, Ponton A, Bernier MC, Hudson TJ and Laviolette M 2004. Functional classes of bronchial mucosa genes that are differentially expressed in asthma. *BMC Genomics*.; 5: 21.
- Li-Weber M and Krammer PH 2003. Regulation Of Il4 Gene Expression By T Cells And Therapeutic Perspectives. *Nature Reviews Immunology* 3: 534-543.
- Medzhitov R, Janeway C Jr 2000. Innate immunity. *N Engl J Med*. 343:338-344
- Medzhitov R 2001. Toll-like receptors and innate immunity. *Nature Rev*.1:135-145
- Packard KA and Khan MM 2003. Effects of histamine on Th1/Th2 cytokine balance. *Int Immunopharmacol*. Jul: 3(7): 909-920.
- Parvez S, Malik KA, Kang SA, Kim HY Probiotics and their fermented food products are beneficial for health. *Journal of Applied Microbiology*. 100: 1171-1185.
- Perdigon G, Alvarez S, Pesce de Ruiz Holgado A 1991. Immunoadjuvant activity of oral *Lactobacillus casei*: influence of dose on the secretory immune response and protective capacity in intestinal infections. *J Dairy Res*;58:485-496.
- Perdigon G 1992. Probiotics and the immune state, In: Fuller R. *Probiotics: The Scientific Basis*. London:Chapman & Hall;145.
- Ray A 2004. Asma and Allergic Inflammation. <http://paccm.upmc.edu/asma.htm>
- Renz H 2001. Neurotrophins in bronchial asthma. *Respir Res.*; 2(5): 265-268.
- Senok AC, Ismaeel AY, Botta GA 2005. Probiotic: facts and myths. *Clin Microbiol Infect*. Dec; 11(12):958-66.
- Shi JH, Li TS, Lin YG 2004. The evolvement of Th1/Th2 imbalance accommodates to the progress of airway inflammation in astmatic subjects and rat model. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. Sep 2: 84(17):1440-1444.
- Taylor AL, Dunstan JA and Prescott SL 2007. Probiotic supplementation for the first 6 months of life fails to reduce the risk of atopic dermatitis and increases the risk of allergen sensitization in high-risk children: A randomized controlled trial. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* Vol: 119, Issue 1, Pages 184-191.
- Temann UA, Ray P and Flavell RA 2002. Pulmonary overexpression of IL-9 induces Th2 cytokine expression, leading to immune pathology. *J Clin Invest*. 109 (1): 29-39.