



ARTIKEL PENELITIAN—RESEARCH ARTICLE

Mikrobioma Kulit dan Peran Probiotik pada Dermatitis Atopik

Sonya Ananda Ellya John¹, Muhamad Fahmi Tamami¹, Dedianto Hidajat^{2*}

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Mataram

²Staf Pengajar Bagian Dermatologi dan Venereologi, Fakultas Kedokteran Universitas Mataram - RSUD Provinsi Nusa Tenggara Barat

*Korespondensi:
sonyaaej@gmail.com

Abstrak

Dermatitis atopik (DA) merupakan penyakit kulit inflamasi multifaktorial yang memiliki prevalensi tinggi secara global. Banyak faktor yang dapat menjadi dasar terjadinya DA, salah satunya ketidakseimbangan komposisi dan keanekaragaman mikrobioma pada kulit serta usus atau bisa disebut keadaan disbiosis. Penatalaksanaan dan pencegahan disbiosis tersebut dapat menjadi strategi pengobatan pada DA. Berbagai studi telah dilakukan untuk mengetahui efektivitas penggunaan produk biotik, seperti probiotik, dalam strategi penatalaksanaan DA. Berdasarkan bukti ilmiah yang ada, ulasan ini membahas tentang mikrobioma kulit dan peran probiotik pada DA.

Kata Kunci: dermatitis atopik, disbiosis, mikrobioma, probiotik

PENDAHULUAN

Tubuh manusia terdiri atas berbagai kumpulan mikroorganisme yang hidup dan memberi manfaat bagi kelangsungan hidup manusia, yang sering dikenal dengan istilah mikrobioma. Mikrobioma memiliki peranan penting dalam berbagai proses di dalam tubuh, seperti proses metabolisme, perkembangan sel epitel, dan sistem imunitas. Ketidakseimbangan mikrobioma pada tubuh, terutama pada kulit, akan memicu beberapa penyakit salah satunya adalah dermatitis atopik.¹

Dermatitis atopik (DA), atau sering disebut eksim, merupakan penyakit kulit inflamatorik kronik berulang yang biasanya muncul pada 5 tahun pertama kehidupan dan dapat berkembang hingga usia dewasa.⁴ Secara global, kejadian DA pada anak-anak sekitar 15-30% dan pada dewasa sekitar 5-10%. Pada negara maju dan negara berkembang, kejadian DA dilaporkan sekitar 20%.⁵ Gambaran klinis DA ditandai sebagai lesi kulit kering, gatal, dan eksim, yang biasanya memiliki morfologi serta distribusi yang bervariasi di setiap usia.²

Banyak bukti ilmiah yang menyebutkan bahwa kejadian DA berkaitan dengan disbiosis. Penatalaksanaan dan pencegahan disbiosis tersebut dapat menjadi strategi pengobatan pada DA. Selain itu, sudah terdapat beberapa bukti ilmiah tentang

terapi DA yang memanfaatkan produk biotik, seperti prebiotik, probiotik, dan postbiotik. Hal tersebut diyakini memiliki peran dalam mengatasi DA karena kemampuan produk tersebut dalam memodulasi mikrobioma pada tubuh.¹ Laporan tentang adanya disbiosis mikrobioma usus dan kulit serta berkembangnya penelitian tentang penanganan DA membuat penulis tertarik untuk menyusun tinjauan pustaka yang menjelaskan secara singkat dan praktis kaitan mikrobioma kulit, peran probiotik dan DA.

PROFIL MIKROBIOMA KULIT

Kulit manusia berperan sebagai pejamu berbagai mikroba komensal dan patogen, termasuk bakteri, jamur dan virus. Terdapat keberagaman topografi populasi mikroba kulit yang bergantung pada lingkungan mikro kulit. Beberapa faktor tersebut diantaranya suhu, jumlah sebum, jumlah keringat, usia dan lain sebagainya. Daerah sebasa biasanya dihuni oleh spesies *Cutibacterium* lipofilik (yang dulunya disebut *Propionibacterium*) sedangkan kulit dengan kelembaban yang tinggi dihuni oleh sejumlah besar spesies *Corynebacterium* dan *Staphylococcus*. Selain itu, jamur *Malassezia* juga termasuk dalam mikroba yang melimpah pada daerah ekstremitas.¹ Bakteri komensal kulit berperan dalam melindungi kulit dari patogen dan membantu menjaga



keseimbangan sistem imunitas sehingga memberikan efek protektif yang efektif saat terjadi proses inflamasi. Salah satu contoh bakteri komensal yaitu *Staphylococcus epidermidis*, yang menghasilkan substansi antimikroba yang dapat melawan patogen yang masuk. *Cuticabacterium acnes* menggunakan lipid kulit untuk membuat

asam lemak rantai pendek yang meredam ancaman mikroba. *Cutibacterium* dan *Corynebacterium* juga mengurangi *Staphylococcus aureus* dengan membentuk porfirin.¹

Tabel 1. Karakteristik Flora Komensal Usus dan Kulit.¹

	Usus	Kulit
Densitas	10 ¹² g/ massa intestinal	
Diversitas	Dominan bakteri -7-8 filum bakteri (~100 spesies/individu) Jamur dan virus jarang ditemukan	Dominan bakteri -7-8 filum bakteri (~40spesies/individu) Terdiri atas hampir 10% jamur, 40% virus/ kolonisasibakteriofag
Niche	Mukus Epitel permukaan Kripta	Stratum korneum (permukaan) Adneksa (seperti folikel rambut, kelenjar sebacea)
Nutrien	Tinggi	Rendah
Efek terhadap sistem imunitas	Mengontrol perkembangan struktur limfoid yang berkaitan dengan usus Aktivasi imunitasalamiah Mengontrol induksi, fungsi, dan homeostasis regulasi sistem imun Resistensikolonisasi	Mengontrol imunitas alamiah - Produksi AMPs (misal: <i>Cathelicidin</i> , <i>β-defensin</i>) - Meningkatkan ekspresi sistem komplemen danIL-1 Mengontrol imunitas adaptif - Meningkatkan produksi IL-17A dan IFN-γ oleh sel Tdermis - Mengontrol regulasi sistemimun - Resistensikolonisasi - Produksi <i>bacteriocin</i> , <i>serine protease Esp</i> , dan <i>phenol-soluble modulins</i> (PSMs) oleh <i>S.epidermidis</i> - Asam lemak bebas rantai pendek dan porfirin oleh <i>Cutibacterium</i>
Rentang efek	Lokal Sistemik	Lokal Sistemik (mungkin)

* AMP: Antimicrobial peptides; IFN: Interferon; IL: Interleukin, *S. epidermidis*: *Staphylococcus epidermidis*.

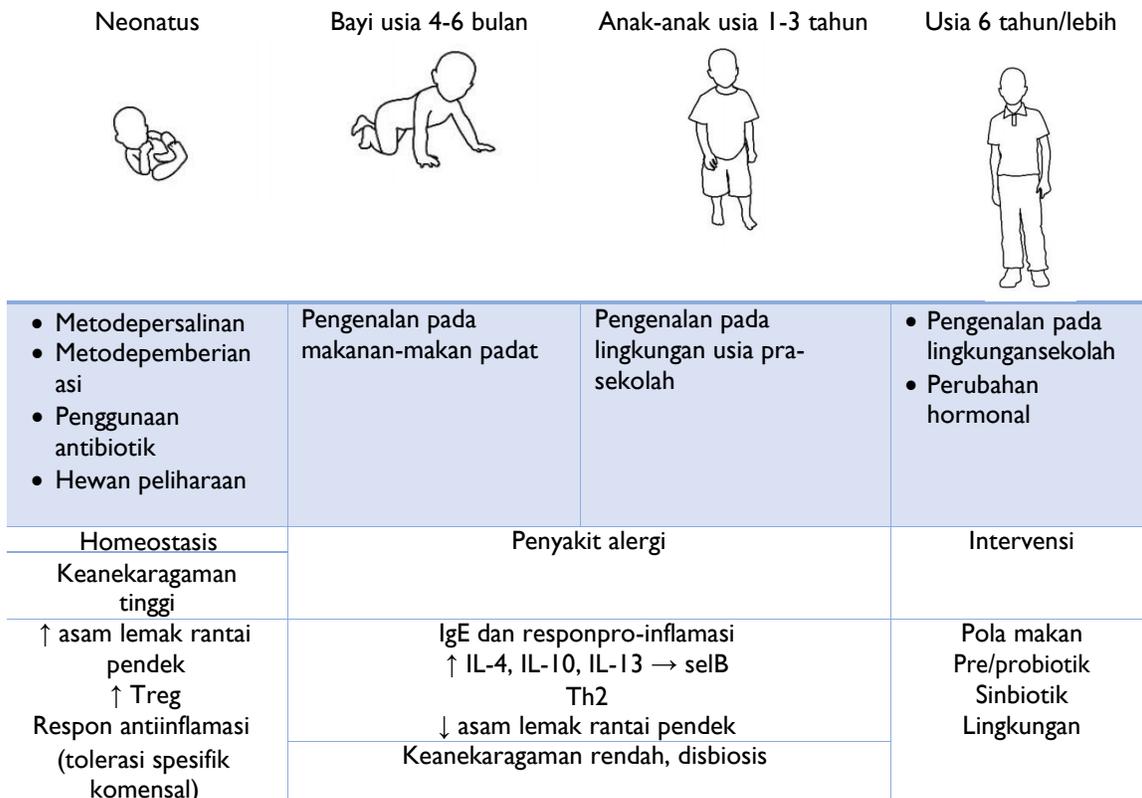
PROFIL MIKROBIOMA USUS

Kolonisasi mikroba pada usus dimulai pada saat bayi dilahirkan dan terus berkembang sampai bayi berusia 2-3 tahun, yang mana pada waktu

tersebut flora usus sama seperti orang dewasa. Mekanisme persalinan memengaruhi perkembangan flora usus pada fase awal kehidupan. Selain proses persalinan, metode pemberian makanan pada bayi juga memengaruhi

komposisi flora usus. Pada saat bayi memulai pemberian makanan padat, komposisi flora usus bergeser dan didominasi oleh *Bacteroides* dan *Clostridium*. Mikrobiota ini akan bertahan hingga dewasa, bilamana tidak terjadigangguan seperti penyakit serius, perubahan pola makanan, dan penggunaanobatyang berkepanjangan.¹ Kolonisasi bakteri usus pada awal kehidupan (3 tahun

pertama) berdampak besar pada sistem kekebalan tubuh yang mempengaruhi kesehatan dan penyakit di kemudian hari. Penelitian pada manusia dan hewan sebelumnya telah menunjukkan bahwa flora usus dan metabolitnya, yaitu, asam lemak rantai pendek, berperan aktif dalam proliferasi dan diferensiasi sel B dan sel T, sehingga memicu respons protektif antibodi.¹



Gambar 1. Interaksi Kompleks antara Lingkungan dan Pejamu (Manusia).

DISBIOSIS PADA DERMATITIS ATOPIK

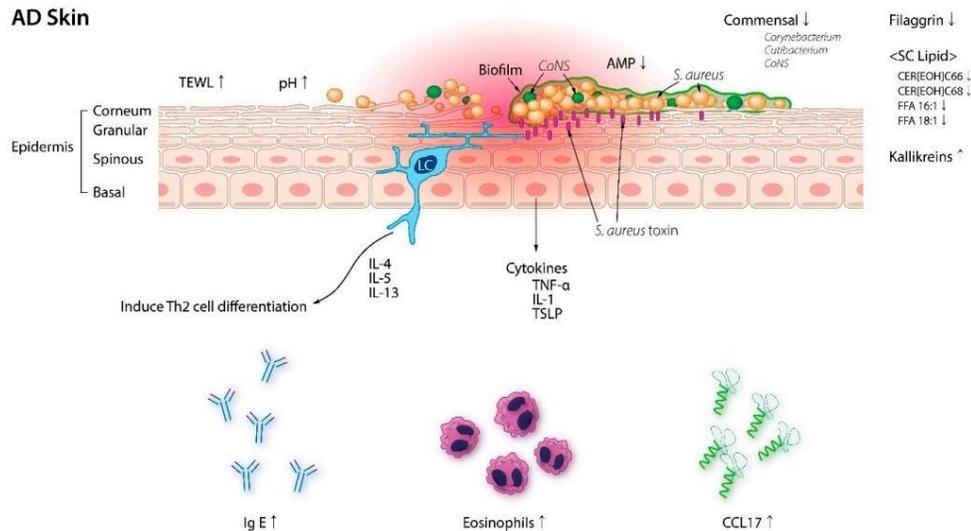
DA adalah penyakit inflamasi kronis pada kulit yang ditandai oleh adanya disfungsi sawar epidermis dan disregulasi sistem imun.³ Secara anatomis, stratum korneum tersusun atas sel mati dan matriks lipid, yang berperan dalam menjaga permeabilitas epidermis. Sejumlah lipid penting yang menyusun struktur stratum korneum yaitu asam lemak bebas, ceramide dan kolesterol. Pasien DA dengan *S. aureus* (+) menunjukkan tingkat asam lemak bebas lebih rendah dibandingkan pasien DA dengan *S. aureus* (-). Hal ini menimbulkan efek yang merugikan karena asam

lemak bebas memiliki fungsi menghambat pertumbuhan bakteri.¹

Pada kulit DA dengan *S. aureus* (+) didapatkan tingkat *very-long chain ceramide* menurun dalam jumlah besar dibandingkan dengan populasi dengan *S. aureus* (-). Hal ini menyebabkan peningkatan *trans epidermal water loss* (TEWL). Dalam hal ini, ceramide berfungsi sebagai sawar kulit terhadap air. Selain itu, hilangnya fungsi filaggrin sebagai komponen penting pelindung kulit juga diamati pada pasien DA. Defisiensi filaggrin telah terbukti menyebabkan defek pada korneosit. Pasien dengan DA mengalami penurunan kemampuan untuk

mengekspresikan antimicrobial peptides (AMP) tertentu, seperti cathelicidins, β -defensins, dan dermicidin. AMP merupakan peptida kecil yang tersedia dalam jumlah besar di dalam kulit dan

berperan sebagai pelindung kulit. Penurunan AMP ini disebabkan oleh kehadiran sitokin T-Helper 2 (Th2), yang membuat kulit permisif atau rentan terhadap kolonisasi *S. aureus*.^{1,3}



Gambar 2. Ilustrasi Kulit pada Pasien DA.¹

MIKROBIOMA KULIT PADA PASIEN DERMATITIS ATOPIK

Berdasarkan *systematic review* yang dilakukan Bjerre dkk (2017), pasien dengan DA memiliki keberagaman bakteri kulit yang rendah. Penelitian menunjukkan terjadi peningkatan relatif jumlah mikroba seperti *S. aureus* dan *S. epidermidis* pada DA. Sebaliknya, terjadi penurunan jumlah mikroba lain seperti *Propionibacterium*.² Pada pasien DA, *S. aureus* telah dikaitkan dengan disfungsi sel T, penurunan AMP, reaksi alergi yang lebih berat dan gangguan pada sawar kulit. Profil mikrobioma kulit pada pasien DA tidak semata-mata hanya menunjukkan peningkatan keberagaman mikroba saja. Profil mikrobioma kulit pada pasien DA juga menunjukkan penurunan keberagaman mikroba kulit seperti *Streptococcus*, *Propionibacterium*, *Acinetobacter*, *Corynebacterium*, dan *Prevotella*.

Keberagaman mikroba jamur juga diteliti pada beberapa penelitian. Terdapat 3 kategori jamur yang sering diteliti pada pasien DA, yaitu ragi non-*Malassezia*, *Malassezia*, dan filamentous fungi. Diantara ketiganya, jumlah spesies *Malassezia* lebih tinggi didapatkan pada pasien DA

(63-68% dari klon). Di sisi lain, ragi non-*Malassezia* seperti *Cryptococcus liquefaciens*, *Candida albicans*, *Cryptococcus diffluens* menunjukkan variasi yang lebih beragam pada populasi manusia yang sehat dibandingkan yang memiliki DA.

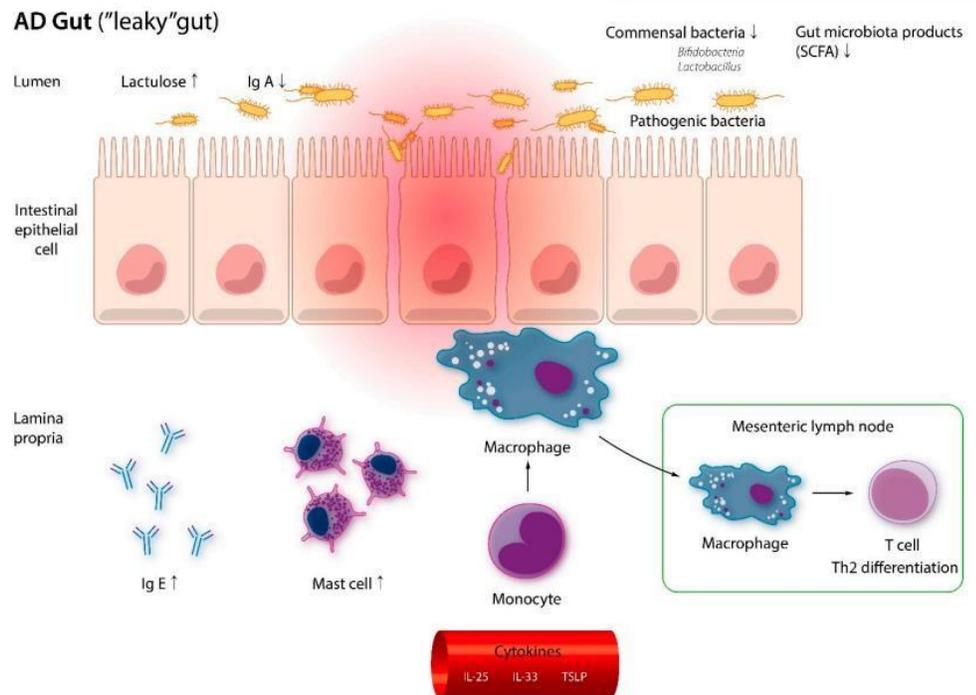
MIKROBIOMA USUS PADA PASIEN DERMATITIS ATOPIK

Pada pasien DA, terjadi penurunan keberadaan bakteri penghasil asam lemak rantai pendek, seperti *Bifidobacterium*, *Blautia*, *Coprococcus*, *Eubacterium*, dan *Propionibacterium*.³ Sebaliknya, *Staphylococcus* dan *Enterobacteriaceae* lebih banyak ditemukan pada pasien DA dibandingkan pada orang sehat. Selain itu, pada bayi dengan DA, ditemukan populasi spesies *Akkermansia*, *Bifidobacterium*, dan *Faecalibacterium* yang rendah, serta jumlah *Candida* dan *Rhodotorula* yang tinggi.¹

Kerusakan sawar atau barrier mukosa pada pasien DA dipengaruhi oleh kondisi disbiosis mikrobioma. Rendahnya kadar bakteri penghasil asam lemak rantai pendek seperti yang telah

dijelaskan diatas memengaruhi respon pertahanan pada mukosa usus. Asam lemak rantai pendek berperandalam menjaga integritas sawar epitel dan menimbulkan efek anti-inflamasi. Apabila terjadi penurunan bakteri penghasil asam lemak rantai pendek, integritas mukosa usus akan menurun. Hal ini dikenal dengan istilah "Leaky Gut". Pasien DA akan memiliki sawar pertahanan mukosa usus yang buruk.

Sebagai respon terhadap sitokin pro-inflamasi, monosit akan bermigrasi dan berdiferensiasi menjadi makrofag. Semakin banyak akses antigen usus akan menyebabkan sel T berdiferensiasi menjadi sel Th2. Selain itu, IgE dan sel mast melimpah pada lamina propria.³

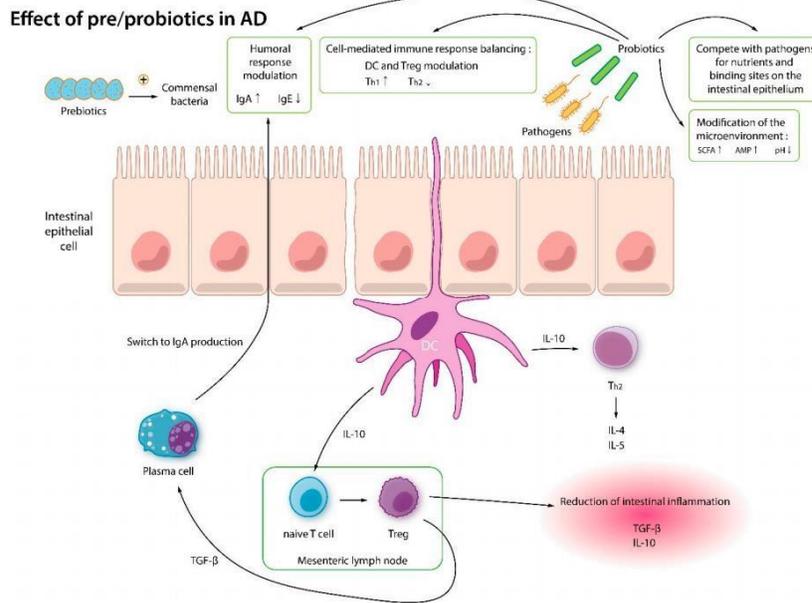


Gambar 3. Konsep *Leaky Gut* pada Pasien DA dengan Disbiosis Mikrobioma Usus.¹

PERAN PROBIOTIK PADA DERMATITIS ATOPIK

Kondisi disbiosis pada DA membuat munculnya konsep modulasi selektif flora inang dalam mengobati DA. Flora normal dapat dinormalisasi menggunakan pro, pre- atau sinbiotik.¹ Probiotik adalah mikroorganisme hidup yang bila diberikan dalam jumlah yang cukup memberi manfaat kesehatan pada tubuh.³ Probiotik dapat dikonsumsi secara oral dan dicerna oleh tubuh, yang kemudian memberikan manfaat dengan berinteraksi dengan flora usus.

Probiotik yang paling umum yaitu keluarga gram positif *Bifidobacterium* dan *Lactobacillus*. Spesies tersebut mengurangi lipopolisakarida penyebab inflamasi dan melepaskan molekul aktif yang dapat mempertahankan usus dan kulit tetap sehat. Probiotik memodulasi respon imun humoral dengan meningkatkan IgA dan menurunkan IgE. Selain itu, probiotik menyeimbangkan respon imun yang dimediasi sel dengan meningkatkan sel T regulator dan menurunkan respon Th2 berkompetisi dengan patogendengan memproduksi sitokin anti inflamasi (TGF- β dan IL-10) dan memodifikasi lingkungan mikro kulit (Gambar 4).¹



Gambar 4. Mekanisme Imunitas Tubuh pada Pemberian Prebiotik dan Probiotik.¹

Pada studi metaanalisis yang dilakukan Zhao dkk (2018), didapatkan kaitan antara keparahan penyakit DA dengan efek pengobatan suplementasi probiotik. Pada bayi (≤ 1 tahun) dengan DA gejala sedang hingga berat, pemberian probiotik strain *Lactobacillus* selama ≤ 8 hari memberikan efek protektif yang signifikan sedangkan pada gejala ringan efeknya tidak signifikan.⁵ Selain itu, studi meta-analisis oleh Huang dkk (2017) menunjukkan bahwa probiotik oral memiliki potensi untuk menurunkan nilai *Scoring Atopic Dermatitis* (SCORAD) pada anak-anak dengan DA. Penilaian SCORAD merupakan parameter untuk menentukan luas dan derajat keparahan serta menilai efikasi sebelum dan sesudah pengobatan. Hasil penelitian menunjukkan adanya pengaruh beberapa strain probiotik terhadap nilai SCORAD, khususnya pada penelitian yang dilakukan di Asia. Beberapa strain probiotik tersebut diantaranya *Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus salivarius* dan strain campuran yang berbeda.¹⁰

Studi *randomized control trials* (RCT) yang dilakukan oleh Chandrashekar dkk (2020) pada 70 pasien (20 orang dewasa dan 50 anak-anak) dengan DA derajat sedang hingga berat dilakukan

untuk mengetahui efikasi dan keamanan dalam suplementasi probiotik oral pada pengobatan DA. Hasil penelitian tersebut menunjukkan terjadi penurunan kadar serum IgE pada kelompok perlakuan dibandingkan pada kelompok kontrol. Nilai SCORAD pada kelompok perlakuan juga secara signifikan menurun dibandingkan pada kelompok yang tidak mendapatkan perlakuan.⁴

Selain probiotik, dikenal istilah prebiotik, yang merupakan komponen yang dapat menginduksi pertumbuhan dan aktivitas dari organisme yang hidup pada tubuh.² Prebiotik dan probiotik juga sering dikombinasi, yang dikenal dengan istilah sinbiotik. Sinbiotik dapat meningkatkan kesehatan kulit dan keseimbangan bakteri pada sistem pencernaan.¹ Terdapat studi observasional dengan pendekatan kohort prospektif untuk mengetahui efek dari suplementasi sinbiotik selama 8 minggu pada 320 anak-anak dengan DA. Produk sinbiotik tersebut terdiri dari: *L. casei*, *Bifidobacterium lactis*, *L. rhamnosus*, *L. plantarum*, oligosakarida, dan biotin. Hasil penelitian tersebut menunjukkan terjadi penurunan SCORAD yang cukup signifikan berkaitan dengan suplementasi sinbiotik dan DA.⁶



Berbeda halnya dengan prebiotik dan probiotik, postbiotik merupakan molekul efektor yang disekresi atau dilepaskan oleh bakteri setelah lisis, seperti sel mikrobial, unsur pada sel, dan metabolit bakteri, yang diproduksi selama proses fermentasi.⁷ Postbiotik bertujuan untuk merekapitulasi manfaat probiotik sehingga dapat meminimalisir atau menghindari risiko pemberian mikroorganisme hidup. Terdapat sebuah studi dilakukan untuk mengetahui efek klinis dari suplementasi tepung beras yang difermentasi oleh *L. paracasei*. Hasil penelitian tersebut menunjukkan penurunan SCORAD dan penurunan dari penggunaan kortikosteroid setelah suplementasi pada semua pasien DA.⁷

Di Indonesia, terdapat beberapa strain bakteri probiotik yang umum digunakan, diantaranya *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus plantarum*.¹² Bahkan, terdapat produk probiotik asal Indonesia yang sudah teruji secara *in vivo* maupun *in vitro*, yakni *L. plantarum* IS-10506 (LS IS-10506), yang merupakan produk probiotik hasil dari fermentasi susu kerbau tradisional Indonesia.¹³ Pada Lampiran I disajikan beberapa contoh produk biotik yang tersedia di Indonesia.¹⁴

Pada DA, penggunaan probiotik topikal pada beberapa penelitian telah menunjukkan manfaat pada kulit, seperti meningkatkan ceramide kulit, mengurangi eritema, skuama dan pruritus, serta menurunkan konsentrasi patogen *S. aureus*.⁸ Namun, saat ini *Food and Drugs Administration* (FDA) belum memiliki regulasi terhadap produk probiotik topikal serta belum ada produk topikal tersebut yang disetujui oleh FDA.⁸ Terdapat studi eksperimental yang meneliti efek krim yang mengandung asam laktat bakteri *Streptococcus thermophilus* (yang sudah dilakukan proses sonikasi sebelumnya) terhadap pasien DA. Aplikasi krim selama 2 minggu pada lengan bawah menunjukkan peningkatan yang signifikan dan relevan jumlah ceramide kulit. Studi prospektif juga meneliti efek krim yang mengandung 5% lysate dari bakteri non patogen *Vitreoscilla filiformis* selama 30 hari pada 75 sukarelawan DA.

Kelompok tersebut menunjukkan perbaikan gejala DA.⁸

Blanchet-Réthoré dkk (2017) melakukan penelitian untuk mengevaluasi penggunaan lotion yang mengandung 0,3% HT LaI lotion dengan metode swab dan scrub wash yang digabungkan dengan kultur kuantitatif dan *quantitative polymerase chain reaction* (qPCR) pada pasien dengan DA. Hasil menunjukkan setelah 3 minggu (2 kali sehari penggunaan), lotion HT LaI secara signifikan menurunkan kolonisasi *S. aureus* dan menunjukkan perbaikan klinis lokal menurut SCORAD dibandingkan dengan lesi kontralateral yang tidak diberikan perlakuan. Selain itu, terdapat sebuah percobaan yang menggunakan *Roseomonas mucosa* (*R. mucosa*) untuk pengobatan DA pada sepuluh orang dewasa dan lima pasien anak-anak. Penelitian ini menggunakan solusio sukrosa yang berisi *Roseomonas mucosa* yang diaplikasikan secara topikal dua kali seminggu selama 6 minggu, diikuti oleh 4 minggu fase washout. Pengobatan *R. mucosa* dikaitkan dengan penurunan signifikan dalam keparahan penyakit, kebutuhan steroid topikal, dan beban *S. aureus* tanpa adanya efek samping atau komplikasi.⁸

Terlepas berbagai hasil penelitian yang disajikan dalam ulasan ini, penelitian tentang probiotik topikal dalam perawatan kulit dan terapi dermatologis masih berada dalam tahap awal, sehingga penelitian lebih lanjut diperlukan untuk menunjukkan keamanan, kemanjuran, dan mekanisme kerja setiap obat. Potensi munculnya efek samping juga harus diselidiki lebih lanjut termasuk reaksi alergi terhadap bahan tidak aktif, bakteremia, dan transfer resistensi antibiotik di antara patogen.⁸

KESIMPULAN

Dermatitis atopik merupakan penyakit kulit inflamatorik kronik berulang yang biasanya muncul pada 5 tahun pertama kehidupan dan dapat berkembang hingga usia dewasa. DA termasuk penyakit multifaktorial, salah satunya akibat disbiosis atau ketidakseimbangan mikrobioma yang memengaruhi respon imun pada kulit. Hal



tersebut menjadi faktor yang berhubungan dengan DA.

Penatalaksanaan dan pencegahan disbiosis tersebut dapat menjadi strategi pengobatan pada DA. Penggunaan produk biotik, seperti prebiotik, probiotik, dan postbiotik diyakini memiliki peran dalam mengatasi DA karena kemampuan produk tersebut dalam memodulasi mikrobioma pada tubuh. Terdapat banyak penelitian yang telah menunjukkan efektivitas produk probiotik oral terhadap dermatitis atopik. Namun, penelitian tentang probiotik dalam perawatan kulit dan terapi dermatologis masih berada dalam tahap awal perkembangan, sehingga penelitian lebih lanjut diperlukan untuk menunjukkan keamanan, kemanjuran, dan mekanisme kerja setiap obat.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kim JE, Kim HS. Microbiome of the Skin and Gut in Atopic Dermatitis (AD): Understanding the Pathophysiology and Finding Novel Management Strategies. 2019.
2. Bjerre RDD, Bandier J, Skov L, Engstrand L, Johansen JD. The role of the skin microbiome in atopic dermatitis: a systematic review. 2017;1272–8.
3. Knackstedt R, Knackstedt T, Gatherwright J. The role of topical probiotics in skin conditions: A systematic review of animal and human studies and implications for future therapies. 2019;(29):15–21.
4. Chandrashekar BS, Agarwal R, Nayak PB. A 12 weeks, randomized and double-blind evaluation of the efficacy of oral supplements of probiotics (Lactogut and Lactogut Kidz) on atopic dermatitis in adults and children. 2020;6(5):604–15.
5. Zhao M, Shen C, Ma L. Treatment efficacy of probiotics on atopic dermatitis, zooming in on infants: a systematic review and meta-analysis. *Int J Dermatol*. 2018.
6. Ibáñez MD, Rodríguez P, Alsina DG, Iglesias VV. Effect of synbiotic supplementation on children with atopic dermatitis: an observational prospective study. *Eur J Pediatr*. 2018;177:1851–8.
7. D'Auria E, Piloni S, Beretta S, Paradiso L, Zuccotti G. Probiotics, Prebiotics and Postbiotics in Atopic Dermatitis. *Biomed J Sci Tech Res*. 2019;22(5).
8. Franca K. Topical Probiotics in Dermatological Therapy and Skincare: A Concise Review. 2021;71–7.
9. Marcinkowska M, Zagórska A, Fajkis N, Kołaczkowski M, Paško P. A Review of Probiotic Supplementation and Feasibility of Topical Application for the Treatment of Pediatric Atopic Dermatitis. *Curr Pharm Biotechnol*. 2018;19(10):827–838.
10. Huang R, Ning H, Shen M, Li J, Zhang J, Chen X. Probiotics for the Treatment of Atopic Dermatitis in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017 Sep 6;7:392. doi: 10.3389/fcimb.2017.00392.PMID:28932705;PMCID: PMC5592329.
11. Blanchet-Réthoré S, Bourdès V, Mercenier A, Haddad CH, Verhoeven PO, Andres P. Effect of a lotion containing the heat-treated probiotic strain *Lactobacillus johnsonii* NCC 533 on *Staphylococcus aureus* colonization in atopic dermatitis. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2017;10:249–57.
12. Sumobaskoro A, Harsono G, Soebagyo B. Pengaruh Pemberian Probiotik pada Anak dengan Dermatitis Atopik Terhadap Kadar Immunoglobulin E Total. *Sari Pediatr*. 2017;19(2):71.
13. Prameswari R, Astari L, Hidayati AN, Rosita C, Prakoeswa S. ARTIKEL ASLI Efek *Lactobacillus plantarum* terhadap Immunoglobulin E Serum Total dan Indeks Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD) Pasien Dermatitis Atopik Anak (Effect of *Lactobacillus plantarum* on Total Immunoglobulin E Serum and Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD) Index in Children With Atopic Dermatitis). *Berk Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin [Internet]*. 2017;29(2):91–7. Available from: <https://ejournal.unair.ac.id/BIKK/article/view/5558>
14. Sholehudin M. Buku Obat Sehari-hari. Elex Media Komputindo. 2014 hal. 84-85