

Efek Pemberian Lactobacillus
plantarum IS-10506 terhadap
Indeks Scoring Atopic
Dermatitis (SCORAD) Pasien
Dermatitis Atopik Dewasa
Derajat Ringan-Sedang: Uji
Klinis Acak Terkontrol,
Tersamar Ganda

Submission date: 11-Feb-2023 10:13AM (UTC+0800)
by Abdul Karim

Submission ID: 2011342724

File name: ian_Lactobacillus_plantarum_IS-10506_terhadap_Indeks_Scoring.pdf (405.4K)

Word count: 5372

Character count: 32231

Efek Pemberian *Lactobacillus plantarum* IS-10506 terhadap Indeks Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD) Pasien Dermatitis Atopik Dewasa Derajat Ringan-Sedang: Uji Klinis Acak Terkontrol, Tersamar Ganda

(Effect of Lactobacillus plantarum IS-10506 Supplementation on Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD) Index in Adult With Mild-Moderate Atopic Dermatitis: A Randomized, Double Blind, Controlled Trial)

Abdul Karim, Trisniartami Setyaningrum, Cita Rosita Sigit Prakoeswa

Departemen/Staf Medik Fungsional Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Soetomo, Surabaya

ABSTRAK

Latar belakang: Efek terapi probiotik pada dermatitis atopik (DA) telah dibuktikan, namun hanya beberapa studi pada populasi dewasa dan hasilnya masih tidak konsisten. Ketidakseimbangan sel *T-helper* (Th)1 dan Th2 diduga memengaruhi kadar imunoglobulin (Ig) E, yang juga memengaruhi indeks *Scoring Atopic Dermatitis* (SCORAD). Penatalaksanaan standar yang telah ada hanya mengurangi gejala DA. *Lactobacillus plantarum* (LP) IS-10506 merupakan probiotik yang diisolasi dari dadih, suatu fermentasi susu kerbau tradisional asli Indonesia yang diharapkan akan memperbaiki gejala DA karena efek imunomodulator. **Tujuan:** Mengevaluasi perbaikan indeks SCORAD setelah pemberian LP IS-10506 pada DA dewasa derajat ringan-sedang. **Metode:** Uji klinis acak terkontrol tersamar ganda terhadap 30 pasien DA dewasa derajat ringan-sedang dirandomisasi untuk mendapatkan LP (dosis: 2×10^{10} cfu/hari) atau plasebo selama 8 minggu di Divisi Alergi Imunologi Instalasi Rawat Jalan (IRJ) Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Indeks SCORAD dievaluasi sebelum, minggu ke-4, dan sesudah intervensi (minggu ke-8). **Hasil:** Sebesar 15 sampel pada kelompok LP dan 15 sampel pada kelompok plasebo dapat menyelesaikan studi. Nilai SCORAD pada kelompok LP lebih rendah dibanding plasebo dengan rerata selisih yang berbeda bermakna pada minggu ke-4 ($p = 0,040$) dan minggu ke-8 ($p = 0,022$). **Simpulan:** Pemberian LP IS-10506 dapat dipertimbangkan sebagai terapi tambahan pada DA dewasa derajat ringan-sedang karena memiliki efek imunomodulator.

Kata kunci: dermatitis atopik, dewasa, probiotik, *Lactobacillus plantarum*.

ABSTRACT

Background: The therapeutic effects of probiotic in atopic dermatitis (AD) have been demonstrated, but there are only few studies in adults and the results are inconsistent. *T-helper* cell (Th)1 and Th2 dysregulation influence the level of immunoglobulin (Ig)E and interfere *Scoring Atopic Dermatitis* (SCORAD) index. Current management only alleviates the symptoms. *Lactobacillus plantarum* (LP) IS-10506 is a novel probiotic isolated from dadih, an Indonesian traditional fermented buffalo milk was found to improve AD symptom due to an immunomodulatory effects. **Objective:** To evaluate *Scoring Atopic Dermatitis* Index (SCORAD) after supplementation of *L. plantarum* IS-10506 in adults with mild and moderate AD. **Methods:** In a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, 30 patients were randomized to take LP or placebo for 8 weeks in Allergy Immunology Division, Dermatology and Venereology Outpatient Clinic, Dr. Soetomo General Hospital, Surabaya. SCORAD index were evaluated before, 4th week, and after intervention (8th week). **Results:** Fifteen (15) patients in probiotic group and 15 patients in placebo group completed the study. SCORAD scored lower significantly in the probiotic group than those in the placebo group on the 4th week ($p = 0.040$) and 8th week ($p = 0.022$). **Conclusion:** Administration of *Lactobacillus plantarum* IS-10506 is beneficial as adjuvant therapy in the treatment of adult with mild-moderate AD due to immunomodulatory effect.

Key words: atopic dermatitis, adult, probiotic, *Lactobacillus plantarum*.

Alamat korespondensi: Trisniartami Setyaningrum, Departemen/Staf Medik Fungsional Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Soetomo, Jl. Mayjen Prof. Dr. Moestopo No. 6-8 Surabaya 60131, Indonesia. Telepon: +6231-5501609, e-mail: trisniartami_s@yahoo.com

PENDAHULUAN

Dermatitis atopik (DA) disebut juga dengan eksim yaitu suatu kelainan inflamasi kulit kronik dan residif yang merupakan penyebab signifikan morbiditas, penurunan nilai kualitas hidup, psikologis, dan beban ekonomi.^{1,2} Kelainan ini terutama terjadi pada bayi dan anak tetapi dapat menetap atau bahkan dimulai saat dewasa. Ditandai gejala kardinal yaitu pruritus berat dan lesi eksema yang memiliki spektrum klinis bervariasi mulai derajat penyakit ringan hingga berat dengan morfologi yang khas serta predileksi lesi sesuai umur.^{2,3} Prevalensi DA meningkat cepat pada beberapa dekade terakhir akibat industrialisasi. Studi epidemiologi menunjukkan prevalensi DA pada anak-anak berkisar 0,2-24,6% dan DA pada dewasa kira-kira 1-3%.^{3,4}

Patogenesis DA adalah multifaktorial termasuk faktor imunologi. Berdasarkan imunologi, DA ditandai dengan ekspresi dominan sel *T-helper* (Th)2 yaitu interleukin (IL)-4, IL-5, dan IL-13 yang terkait dengan peningkatan infiltrasi seluler pada kulit dan peningkatan level serum imunoglobulin E (IgE).^{1,5} Sekitar 70-80% kasus DA dewasa merupakan DA tipe ekstrinsik yang menunjukkan peningkatan serum IgE spesifik terhadap alergen lingkungan atau makanan.^{6,7} Sel T memori mengekspresikan *skin homing receptor cutaneous lymphocyte-associated antigen* (CLA) sehingga terjadi peningkatan kadar sitokin dari Th2 pada DA ekstrinsik. Sel T CLA⁺ juga menghasilkan *interferon* γ (IFN γ) yang abnormal, yaitu suatu sitokin Th1 yang dapat menghambat fungsi sel Th2.^{7,8,9}

Beberapa pendekatan terapi DA telah ditentukan, meliputi hidrasi kulit, emolien, menghindari alergen, dan penggunaan antihistamin atau kortikosteroid selama fase eksaserbasi. Terapi tersebut dapat meredakan gejala, namun sering tidak cukup efektif.¹⁰ Pasien DA sering membutuhkan pengobatan sistemik jangka panjang, terutama pada dewasa yang lebih sering tidak berespons terhadap pengobatan topikal yang adekuat, tetapi dapat menimbulkan efek samping bila digunakan dalam jangka waktu lama.^{11,12} Belum ada terapi yang berfokus pada disregulasi imunitas seluler akibat ketidakseimbangan Th1 dan Th2 yang merupakan dasar terjadinya penyakit DA sampai saat ini.¹⁰ Probiotik dapat menjadi pengobatan yang menjanjikan dalam memperbaiki disregulasi tersebut, sehingga dapat menjadi terapi alternatif pada DA karena memiliki efek imunomodulator baik pada anak maupun dewasa.^{13,14}

Dalam penanganan pasien DA, selain memfokuskan pada terapi penyakit saat ini, juga harus dipikirkan perbaikan kualitas hidup pasien. Fungsi sosial dan kesejahteraan psikologis akan terpengaruh. Keluhan pruritus yang berat, frekuensi gangguan tidur,

dan kekeringan kulit adalah prediktor yang relevan untuk menilai rata-rata kualitas hidup pasien DA dewasa.^{11,13} Sebelum melakukan pendekatan terapi, seorang klinisi harus menilai terlebih dahulu derajat keparahan suatu penyakit. Terdapat beberapa metode untuk menilai derajat keparahan DA, diantaranya yang sering digunakan adalah *Scoring Atopic Dermatitis* (SCORAD), *Eczema Area and Severity Index* (EASI), *Investigator's Global Assessment* (IGA), dan *Six Area, Six Sign Atopic Dermatitis* (SASSAD). Skala tersebut biasanya digunakan dalam uji klinis, jarang digunakan dalam praktik sehari-hari. Indeks SCORAD diketahui mencakup baik penilaian objektif klinisi terhadap keparahan penyakit maupun keluhan subjektif pasien seperti gatal dan sulit tidur.^{13,14}

Efektifitas probiotik pada DA masih sulit dipahami, namun probiotik telah dieksplorasi sebagai pilihan terapi dan pengobatan alternatif untuk DA dalam banyak studi terutama populasi anak, tetapi masih sangat jarang pada dewasa.^{12,13} Konsumsi probiotik membantu merangsang mikrobiota usus dengan memodulasi *toll-like receptors* (TLR) dan pengenalan protein proteoglikan pada enterosit yang dapat mengaktifasi sel dendritik dan respons Th1. Stimulasi Th1 akan menekan respons Th2 yang mengarah ke perbaikan dalam keseimbangan antara Th1 dan Th2.^{13,14} Hasil studi probiotik pada DA dewasa sangat bervariasi dibandingkan pada anak-anak.^{13,15} Hal itu dapat disebabkan pada bayi atau anak, sistem imun masih berkembang sehingga masih ada kemungkinan terjadinya *immune tolerance*, sedangkan pada usia lebih tua, fenotip alergi sistem imun telah terbentuk sehingga probiotik mungkin hanya meredakan gejala alergi saja,^{10,15} karena itu dibutuhkan lebih banyak lagi penelitian tentang efektifitas probiotik pada pasien DA dewasa.

Berbagai macam probiotik telah tersedia di pasaran, kendati demikian tidak semua strain bakteri dianggap sebagai probiotik. Spesies *Lactobacillus* (L) dan *Bifidobacterium* merupakan dua genus bakteri paling penting yang dapat digunakan sebagai probiotik.^{14,15} *Lactobacillus* akan meningkatkan regulasi sitokin Th1 (*interferon*- γ (IFN- γ), IL-2, IL-12), dan akan menekan sekresi sitokin Th2 terutama IL-4.^{5,13} Hanya beberapa spesies *Lactobacillus* yang terdapat pada usus manusia salah satunya adalah *L. Plantarum* (LP). LP didapatkan pada produk harian, daging, dan sayuran fermentasi. Penelitian ini menggunakan *L. plantarum* IS-10506 yang merupakan probiotik baru yang diisolasi dari dadih, fermentasi susu kerbau tradisional Indonesia. Sifat *in vitro* dan *in vivo* dari probiotik telah dinilai. Sebagai probiotik *indigenous* asal Indonesia, dadih terbukti tahan terhadap kondisi ekstrim asam dan garam empedu serta

berpotensi sebagai probiotik yang tepat untuk orang Indonesia.^{16,17}

Beberapa bukti studi tentang *Lactobacilli* menunjukkan efektifitas terhadap DA pada anak, namun hanya sedikit laporan tentang efeknya pada dewasa. Harima dan kawan-kawan (2016) di Jepang melakukan studi *open trials* yang menilai pengaruh asupan harian jus citrus yang mengandung *L. plantarum* YIT-0132 terhadap gejala pada pasien DA dewasa derajat ringan-sedang setelah intervensi selama 8 minggu. Perbandingan sebelum dan sesudah intervensi menunjukkan pengurangan signifikan dalam skor yang menilai efek kelainan kulit terhadap kualitas hidup (Skindex-16). Studi tersebut menyimpulkan bahwa asupan harian jus fermentasi yang mengandung LP memiliki efek menguntungkan pada gejala dan kualitas hidup pasien DA karena efek imunomodulator melalui pelemahan IgE dan kadar *eosinophilic cationic protein* (ECP).¹⁸

Penelitian sebelumnya di Indonesia oleh Prakoeswa dan kawan-kawan menggunakan probiotik serupa dengan penelitian ini yaitu LP IS-10506 namun pada populasi DA anak (0-14 tahun). Penelitian itu merupakan *double-blind placebo controlled-trial*, melibatkan 22 sampel masing-masing probiotik (n = 12) dan plasebo (n = 10). Nilai SCORAD, kadar IL-4, dan IFN- γ secara signifikan lebih rendah pada kelompok probiotik, sedangkan kadar IgE tidak berubah signifikan. Temuan tersebut dapat mendukung penggunaan probiotik LP IS-10506 pada DA dewasa.¹⁹ Belum ada penelitian yang melaporkan efek probiotik pada DA dewasa di Departemen Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Soetomo Surabaya sehingga peneliti terdorong untuk melakukan penelitian ini. Pemberian probiotik diharapkan dapat mengembalikan keseimbangan Th1/Th2 dan hubungan tersebut dievaluasi melalui SCORAD. Penelitian ini juga diharapkan dapat berguna sebagai acuan perbaikan pedoman praktik klinis pasien DA dewasa dan sebagai dasar penelitian lebih jauh selanjutnya.

METODE

Penelitian ini sudah mendapatkan persetujuan etik dari Komite Etik RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Penelitian merupakan uji klinis acak terkontrol tersamar ganda menggunakan plasebo yang dilakukan dari Januari sampai Juli 2018 di Divisi Alergi Imunologi Instalasi Rawat Jalan (IRJ) Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Populasi penelitian adalah semua pasien DA dewasa (baik pasien lama maupun baru) yang datang berobat ke Divisi Alergi Imunologi IRJ Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Subjek penelitian adalah pasien DA dewasa (>14 tahun) yang

memenuhi kriteria diagnosis DA menurut kriteria Hanifin-Rajka, kadar IgE serum total >100 IU/L, keadaan umum baik, dan bersedia untuk mengikuti penelitian serta menandatangani *informed consent*. Kriteria penolakan sampel yaitu pasien yang menggunakan kortikosteroid sistemik maupun fototerapi dalam 1 bulan terakhir dan obat sistemik immunosupresi dalam 3 bulan terakhir, mengonsumsi probiotik dan produknya dalam 4 minggu terakhir, pasien dengan kondisi immunosupresi maupun penyakit berat yang lain serta yang secara klinis terdapat penyakit kulit (termasuk DA dengan infeksi sekunder) maupun penyakit sistemik lain. Besar sampel yang digunakan adalah sebanyak 30 orang yang diambil secara *consecutive sampling* serta dibagi menjadi dua kelompok secara acak untuk mendapatkan terapi LP (15 subjek) atau plasebo (15 subjek). Dilakukan randomisasi sederhana untuk menentukan kelompok LP dan kelompok kontrol.

Alur penelitian diawali dengan tahap penerimaan pasien DA dewasa yang datang diperiksa kadar IgE serum total menggunakan kit *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) (Advia Centaur XPT®, Siemens, Wiesbaden, Jerman) menggunakan reagen Advia Centaur IgE. Pasien dengan kadar IgE serum total > 100 IU/L akan dilanjutkan penentuan indeks SCORAD. Seluruh data dasar pasien dicatat dan dilakukan tahap alokasi untuk membagi pasien ke dalam kelompok LP atau plasebo. Pembagian kelompok dilakukan secara acak dan tersamar ganda, baik peneliti maupun subjek penelitian tidak mengetahui obat apa yang akan diberikan kepada subjek penelitian. Tahap intervensi dilakukan dengan memberikan LP 2 x 1 kapsul perhari per oral pada kelompok LP dan plasebo 2 x 1 kapsul perhari pada kelompok plasebo. Obat diberikan selama 8 minggu. Indeks SCORAD dievaluasi dan dicatat pada minggu ke-4 dan ke-8.

Indeks SCORAD digunakan sebagai alat untuk menilai derajat keparahan DA. Indeks SCORAD mencakup penilaian objektif klinisi terhadap keparahan penyakit maupun keluhan subjektif pasien seperti gatal dan sulit tidur.^{13,14} SCORAD dihitung berdasarkan penilaian luas lesi (*rule of nine*), intensitas lesi, dan keluhan pasien. Intensitas lesi meliputi eritema, edema, krusta/eksudasi, ekskorsiasi, likenifikasi, dan xerosis dengan skor masing-masing yaitu: 0 = tidak ada kelainan, 1 = ringan, 2 = sedang, dan 3 = berat. Masing-masing morfologi tersebut dijumlahkan. Keluhan pasien yang dinilai adalah gatal dan gangguan tidur, yang dinyatakan dalam skor 0-10 untuk masing-masing keluhan. Nilai dari ketiga kriteria tersebut dimasukkan ke dalam rumus $A/5 + 7B/2 + C$ (A = luas lesi, B = intensitas lesi, C = keluhan pasien).

Hasil penghitungan dari rumus tersebut merupakan nilai indeks SCORAD, ditentukan DA derajat ringan bila nilainya < 25, derajat sedang bila 25-50, dan derajat berat bila > 50.^{1,12}

Pengemasan dan randomisasi obat dilakukan oleh Bagian Farmasi Instalasi Rawat Jalan (IRJ) RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Catatan randomisasi ada pada pihak farmasi dan tidak dibuka hingga penelitian selesai. Peneliti maupun subjek penelitian tidak mengetahui obat apa yang diberikan kepada subjek penelitian tersebut. Setelah *follow-up* sampai 8 minggu dan setelah dilakukan analisis hasil pada kedua kelompok penelitian, catatan randomisasi dibuka dan baru diketahui jenis obat yang diberikan kepada subjek penelitian. LP yang digunakan pada penelitian ini berupa *microencapsulated* dengan dosis 2 x 1,120 gram (10¹⁰ CFU). Placebo terdiri atas campuran susu skim dan *avicel* (selulose) yang dibuat sedemikian rupa menyerupai LP baik dalam hal bentuk, kemasan, bau, warna, maupun rasanya. LP maupun placebo disediakan oleh Fakultas Teknik, Departemen Teknologi Pangan, Universitas Bina Nusantara Jakarta.

HASIL PENELITIAN

Tabel 1 menunjukkan bahwa penelitian ini melibatkan lebih banyak pasien wanita daripada pasien laki-laki ((70,0% vs 30,0%), tetapi jenis kelamin pasien antara kelompok probiotik LP dan plasebo tergolong homogen (p = 1,000). Seluruh subjek berusia > 14 tahun, dengan pasien termuda berusia 15 tahun dan pasien tertua berusia 66 tahun. Rerata usia pada kedua kelompok penelitian adalah 37,87 ± 14,214 tahun, kelompok usia pasien antara kelompok probiotik tidak berbeda dengan kelompok plasebo dengan nilai p = 0,940. Hasil uji analisis bivariat menggunakan *Chi-square* menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna pada jenis kelamin (p = 1,000), usia (p = 0,940), riwayat atopi (p = 0,674), onset penyakit (p = 0,944), dan lama sakit (p = 0,633) dari kedua kelompok perlakuan. Derajat keparahan dinilai melalui indeks SCORAD. Tabel 1 menunjukkan bahwa pada kelompok probiotik LP, 73,3% subjek menunjukkan derajat keparahan sedang dan ringan masing-masing adalah sebesar 60% dan 40%, dengan nilai p = 0,700 untuk kedua kelompok.

Tabel 1. Karakteristik dasar subjek penelitian pasien dermatitis atopik dewasa

Variabel	Jumlah		Jumlah (n = 30)	Nilai p
	Probiotik LP (n = 15)	Plasebo (n = 15)		
Jenis kelamin				
Laki-laki, n (%)	4 (26,7)	5 (33,3)	9 (30,0)	1,000
Wanita, n (%)	11 (73,3)	10 (66,7)	21 (70,0)	
Usia (tahun) Rerata ± SD	37,67 ± 15,92	38,07 ± 12,837	37,87 ± 14,214	0,940
Riwayat atopi				
Ya, n (%)	12 (80,0)	12 (80,0)	24 (80,0)	0,674
Tidak, n (%)	3 (20,0)	3 (20,0)	6 (20,0)	
Onset (tahun) Rerata ± SD	2,46 ± 1,45	2,5 ± 1,11	2,4 ± 1,27	0,944
Lama sakit (hari) Rerata ± SD	14,4 ± 9,04	16,5 ± 14,53	15,4 ± 11,94	0,633
SCORAD				
Ringan (< 25), n (%)	4 (26,7)	6 (40,0)	10 (33,3)	0,700
Sedang (25 - 50), n (%)	11 (73,3)	9 (60,0)	20 (66,7)	

Keterangan: LP = *Lactobacillus plantarum*; SD = standar deviasi, SCORAD = *Scoring Atopic Dermatitis*.

Uji parametrik memiliki tiga syarat yang harus dipenuhi, yaitu skala data numerik, distribusi normal, serta varians data harus homogen. Pada penelitian, hasil uji *Kolmogorov-Smirnov* untuk SCORAD kelompok probiotik menunjukkan nilai signifikansi lebih kecil dari 0,05 (SCORAD awal p = 0,000, minggu ke-4 p = 0,000, dan minggu ke-8 p = 0,001). Hal itu menunjukkan bahwa data tidak terdistribusi normal, sehingga data dapat digunakan untuk membuktikan hipotesis penelitian dengan menggunakan statistik

nonparametrik. Selanjutnya untuk mengetahui pasangan yang terdapat perbedaan bermakna, maka dilakukan uji statistik dengan menggunakan uji t berpasangan untuk membandingkan SCORAD pada kelompok plasebo, uji *Wilcoxon* untuk membandingkan SCORAD pada kelompok probiotik LP, dan uji t tidak berpasangan untuk membandingkan SCORAD antar kelompok perlakuan. Uji statistik untuk membandingkan SCORAD dapat dilihat pada Tabel 2, Tabel 3, dan Tabel 4.

Tabel 2. Uji analisis berpasangan indeks SCORAD pasien dermatitis atopik dewasa pada kelompok probiotik LP

Variabel	Rerata selisih ± SD	Nilai p = 0,05
SCORAD awal – minggu ke-4	17,580 ± 10,578	*0,000
SCORAD awal – minggu ke-8	25,173 ± 11,828	*0,000
SCORAD minggu ke-4 – minggu ke-8	7,5933 ± 6,782	*0,001

Keterangan: * = berbeda bermakna ($p < 0,05$); LP = *Lactobacillus plantarum*; SD = standar deviasi; SCORAD = *scoring atopic dermatitis*

Uji *Wilcoxon* dilakukan untuk mengetahui perubahan indeks SCORAD yang berbeda bermakna pada kelompok probiotik LP, seperti terlihat pada Tabel 2 karena data yang didapatkan tidak terdistribusi normal. Kelompok probiotik LP menunjukkan bahwa seluruh perubahan SCORAD antar kunjungan memiliki nilai $p < 0,05$. Hal tersebut menunjukkan bahwa perubahan SCORAD setiap kunjungan pada

kelompok tersebut didapatkan perubahan yang bermakna. Tabel 3 merupakan uji t berpasangan untuk mengetahui perubahan SCORAD yang terdapat perbedaan bermakna setiap interval waktu kunjungan pada kelompok plasebo. Rerata selisih SCORAD setiap kunjungan didapatkan perbedaan bermakna baik pada minggu ke-4 ($7,986 \pm 6,519$, $p = 0,000$) dan minggu ke-8 ($18,413 \pm 9,006$, $p = 0,000$).

Tabel 3. Uji analisis berpasangan indeks SCORAD pasien dermatitis atopik dewasa pada kelompok plasebo

Variabel	Rerata selisih ± SD	Nilai p = 0,05
SCORAD awal – minggu ke-4	7,986 ± 6,519	*0,000
SCORAD awal – minggu ke-8	18,413 ± 9,006	*0,000
SCORAD minggu ke-4 – minggu ke-8	10,426 ± 5,391	*0,000

Keterangan: * = berbeda bermakna ($p < 0,05$); SD = standar deviasi; SCORAD = *scoring atopic dermatitis*

Tabel 4. Uji analisis terhadap indeks SCORAD pasien dermatitis atopik dewasa antar kelompok perlakuan

Variabel	Probiotik LP	Plasebo	Nilai p = 0,05
	Rerata ± SD	Rerata ± SD	
SCORAD awal	34,786 ± 12,411	31,546 ± 12,764	0,487
SCORAD minggu ke-4	17,206 ± 6,7997	23,560 ± 9,2091	0,040*
SCORAD minggu ke-8	9,6133 ± 2,552	13,133 ± 5,029	0,022*
**Delta SCORAD awal minggu ke-8	25,173 ± 11,828	18,413 ± 9,006	0,006*

Keterangan:

** = selisih SCORAD sebelum dan sesudah; LP= *Lactobacillus plantarum*, SD: standar deviasi, SCORAD: *scoring atopic dermatitis*

Tabel 4 menunjukkan bahwa rerata indeks SCORAD menunjukkan tren penurunan pada setiap kunjungan baik pada kelompok plasebo maupun probiotik LP. Tren penurunan SCORAD minggu ke-4 pada kelompok probiotik LP terlihat lebih baik dibandingkan plasebo (masing-masing $17,206 \pm 6,7997$ dan $23,560 \pm 9,2091$, $p = 0,040$). Rerata selisih SCORAD awal sampai minggu ke-8 pada kelompok probiotik LP lebih besar berbeda bermakna dibandingkan kelompok plasebo (masing-masing $25,173 \pm 11,828$ dan $18,413 \pm 9,006$, $p = 0,006$). Hal itu menunjukkan bahwa penurunan indeks SCORAD pada kelompok probiotik LP lebih besar dibandingkan plasebo.

PEMBAHASAN

Penelitian ini merupakan uji klinis acak, terkontrol tersamar ganda menggunakan plasebo yang melibatkan 30 subjek penelitian (15 orang pada kelompok LP dan 15 orang pada kelompok plasebo) yang dapat menyelesaikan studi, tanpa didapatkan kasus *drop-out*, subjek yang sakit, maupun subjek yang mengalami efek samping obat baik pada kelompok probiotik LP maupun plasebo. Tabel 1 tentang data karakteristik dasar menunjukkan bahwa secara keseluruhan subjek wanita lebih banyak dibandingkan laki-laki (70% dan 30%) dengan rerata usia $37,87 \pm 14,214$ tahun. Studi epidemiologi global menunjukkan bahwa baik laki-laki maupun wanita memiliki kesempatan yang sama terhadap terjadinya DA hingga usia 6 tahun. Setelah usia 6 tahun, prevalensi DA pada wanita lebih besar dibandingkan dengan laki-laki.^{3,4}

Hasil pada penelitian tersebut mirip dengan beberapa penelitian sebelumnya yang mengemukakan bahwa DA lebih sering didapatkan pada perempuan dibandingkan laki-laki, dengan perbandingan pasien DA laki-laki:perempuan sebesar 1:2,6.²⁰ Adanya interaksi antara lingkungan, genetik, dan faktor imunologi (kelainan Th2 dan IgE) menyebabkan prevalensi DA di setiap negara berbeda-beda.^{15,20} Jumlah subjek penelitian sudah memenuhi minimal *sample size* sehingga dapat mewakili populasi sebenarnya. Rerata onset sakit adalah $2,4 \pm 1,27$ tahun. Sebagian besar subjek penelitian tergolong DA kronik eksaserbasi akut, hal itu sesuai dengan sifat penyakit DA yaitu kronis dan residif, sehingga pasien DA sering mengalami episode kekambuhan penyakitnya.^{1,2,11} Subjek penelitian dengan DA derajat sedang sebesar 66,7% dan derajat ringan sebesar 33,3% seperti yang terlihat pada Tabel 1. DA derajat berat menjadi kriteria eksklusi karena berdasarkan Panduan Praktik Klinis RSUD Dr. Soetomo, untuk pasien DA berat tetap mendapatkan terapi standar berupa kortikosteroid sistemik yang dapat menjadi variabel perancu dalam penelitian. Proporsi derajat DA yang terbanyak adalah DA derajat sedang, hal itu juga ditemukan pada penelitian oleh Fathi dan kawan-kawan, didapatkan DA derajat sedang adalah yang terbanyak yaitu sebesar 53,33%.³ Hasil penilaian derajat keparahan DA melalui indeks SCORAD yang bervariasi adalah sangat wajar, karena penilaian tersebut sangat bergantung dari subjektivitas pemeriksa.

Dermatitis atopik adalah gangguan homeostatik yang disebabkan oleh ketidakseimbangan respon Th1-Th2 karena paparan alergen, yang mengarah ke gejala klinis ringan sampai berat yang dievaluasi dengan SCORAD.¹⁹ Probiotik bekerja melalui banyak jalur dan diduga setiap strain memiliki fungsi atau efek yang spesifik. Terapi antihistamin yang diberikan juga memengaruhi imunitas humoral sehingga akan mempengaruhi hasil penelitian. Muncul konsep subset baru sel T CD4+ yang dinamakan “sel T regulator (Treg)” oleh Sakaguchi dan kawan-kawan, disebutkan bahwa sel Treg yang mengatur homeostasis sistem imun. Treg mampu mengendalikan dan memengaruhi perkembangan penyakit alergi dengan cara mengubah fase sensitisasi dan fase efektor melalui beberapa jalur utama. Treg berpengaruh pada respons inflamasi serta dapat mengubah *dendritic cells* (DCs) menjadi efektor utama sel Th1, Th2, dan Th17 untuk menentukan fenotip DCs. Treg juga dapat secara langsung menghambat aktivasi alergen yang spesifik terhadap sel Th2, dengan demikian dapat meminimalisasi produksi IL-4, IL-5, IL-13, dan IL-9. Sitokin-sitokin tersebut merupakan sitokin penting selama fase efektor reaksi alergi.²⁴ Treg juga dapat menekan inflamasi

pada kondisi alergi melalui hambatan langsung pada sel mast, basofil, dan eosinofil, selain itu Treg berperan pada proses *remodelling* jaringan melalui interaksi dengan sel pada jaringan tersebut.^{5,24} Diduga adanya peranan besar sel Treg yang mampu mengembalikan keseimbangan Th1-Th2 sehingga memperbaiki indeks SCORAD.

Derajat keparahan DA yang dinilai dengan SCORAD, secara umum didapatkan penurunan indeks SCORAD di setiap interval waktu kunjungan baik pada kelompok probiotik LP maupun plasebo. Indeks SCORAD dievaluasi dan dicatat pada minggu ke-4 dan ke-8. Nilai indeks SCORAD subjek penelitian terendah adalah 13,1 dan tertinggi adalah 47,3. Subjek penelitian dengan DA derajat sedang sebanyak 20 orang (66,7%) dan derajat ringan sebanyak 10 orang (33,3%) seperti ditunjukkan pada Tabel 1. Hasil uji analisis antar kelompok perlakuan menunjukkan bahwa perubahan SCORAD berbeda bermakna, meskipun demikian SCORAD pada akhir penelitian lebih baik pada kelompok probiotik LP (probiotik LP dan plasebo masing-masing, $9,6133 \pm 2,552$ dan $13,133 \pm 5,029$ $p = 0,022$). Rerata selisih penurunan SCORAD pada akhir penelitian juga lebih besar pada kelompok probiotik LP dibandingkan kelompok plasebo dan perbedaan tersebut bermakna (probiotik LP dan plasebo masing-masing $25,173 \pm 11,828$ dan $18,413 \pm 9,006$, $p = 0,089$). Studi uji coba Inoue dan kawan-kawan (2014) pada 49 pasien DA berusia ≥ 16 tahun dengan menggunakan *L. acidophilus* L-92 dalam bentuk tablet selama 8 minggu dapat menurunkan indeks SCORAD lebih baik pada probiotik dibandingkan plasebo ($p = 0,002$). Suatu studi acak, *double-blind, placebo-controlled* oleh Drago dan kawan-kawan mengevaluasi efektivitas klinis asupan strain probiotik *L. salivarius* LS01 untuk pengobatan pasien DA dewasa. Sejumlah 38 pasien diobati dengan probiotik atau plasebo (maltodekstrin) selama 16 minggu. Pasien yang diobati dengan probiotik menunjukkan peningkatan parameter klinis secara statistik (SCORAD $p < 0,0001$) pada akhir pengobatan dibandingkan dengan kelompok plasebo.²⁵ Lemoli dan kawan-kawan (2012) melakukan studi tentang pemberian *Bifidobacterium* selama 8 minggu pada pasien DA dewasa menunjukkan penurunan angka SCORAD yang signifikan pada kelompok probiotik dibanding plasebo ($p = 0,001$).²⁶ Suatu *systematic review* tahun 2017 terhadap 9 studi tentang penggunaan berbagai strain probiotik sebagai terapi dan pencegahan pasien DA dewasa menunjukkan perbaikan nilai SCORAD pada berbagai derajat keparahan dan perbaikan skor *Dermatology Life Quality Index* (DLQI).²²

Hasil penelitian didapatkan penurunan SCORAD secara bermakna pada kelompok probiotik maupun plasebo. Tren penurunan indeks SCORAD pada kelompok probiotik terlihat lebih baik pada akhir penelitian dibandingkan kelompok plasebo dengan rerata selisih yang juga lebih besar. Hal itu menunjukkan efek terapi probiotik lebih terlihat dibandingkan plasebo, meskipun demikian sulit untuk membuktikan efek probiotik LP dalam perbaikan gejala klinis DA oleh karena terapi standar berupa antihistamin, emolien, maupun kortikosteroid topikal tetap diberikan, sehingga perbaikan gejala klinis dapat juga disebabkan oleh karena terapi tersebut.

Pengobatan antihistamin yang digunakan adalah antihistamin generasi 1 yaitu klorfeniramin maleat (CTM) dan antihistamin generasi 2 yaitu setirizin hidroklorida dan loratadin. Histamin berperan sebagai pruritogen melalui reseptor H4 pada pasien DA dan melalui mediator lain seperti IL-31. Antihistamin generasi pertama dosis rendah sekalipun (seperti klorfeniramin maleat 2 mg) berpotensi menyebabkan sedasi, perubahan kognisi, gangguan belajar, penurunan perhatian, dan penurunan respon kewaspadaan. Hal itu akan memengaruhi penilaian SCORAD terutama dari segi penilaian gejala subjektifitas (gangguan tidur).²³ Pemberian kortikosteroid topikal juga dapat mengurangi eritem dan keluhan gatal, dan pemberian emolien juga akan memperbaiki kerusakan sawar kulit, sehingga secara keseluruhan terapi standar yang kami berikan akan mempengaruhi penilaian SCORAD.^{23,25} Dibutuhkan penelitian lebih lanjut untuk membuktikan hal itu. Selain terapi standar yang kami berikan, perbaikan klinis pada kelompok plasebo pada akhir penelitian juga mungkin disebabkan oleh perjalanan alami DA yang cenderung akan membaik seiring bertambahnya usia. Studi uji coba Inoue dan kawan-kawan di Jepang menggunakan *Lactobacillus acidophilus* L-92 dimana semua subjek telah diobati dengan kortikosteroid topikal (steroid potensi kuat/sangat kuat untuk tubuh termasuk ekstremitas dan steroid ringan untuk wajah dan leher) dengan pelembap, serta satu atau dua antihistamin oral, sesuai dengan pedoman penatalaksanaan DA.²³

Sebagian besar subjek penelitian menunjukkan penurunan SCORAD, hal itu menunjukkan bahwa terapi konvensional seperti emolien, kortikosteroid topikal, kalsineurin inhibitor topikal, antibiotik, dan antihistamin masih merupakan modalitas penting dalam penanganan DA. Edukasi untuk menghindari bahan iritan dan lain-lain adalah faktor penting mencegah terjadinya kekambuhan.^{10,12}

Penelitian uji klinis tentang probiotik sebagai terapi penyakit alergi khususnya pada dewasa

menunjukkan hasil yang sangat bervariasi dibanding pada anak-anak. Hal itu disebabkan oleh banyak faktor. Faktor pejamu (populasi) yang diteliti bervariasi, dalam hal usia, etnis, ras, genetik, diet, jumlah sampel, dan lain-lain.^{23,26} Predisposisi genetik terhadap respons probiotik maupun kepekaan gen yang mengkode reseptor sitokin tertentu pada setiap individu juga akan memengaruhi hasil, sehingga akan memengaruhi kepekaan setiap individu terhadap pengobatan probiotik. Adanya variasi mikrobiota dalam setiap individu juga akan memengaruhi kolonisasi bakteri probiotik dalam usus sehingga akan menimbulkan hasil yang bervariasi juga.^{14,25} Probiotik yang digunakan pada beberapa penelitian juga sangat heterogen, dengan dosis yang bervariasi, lama probiotik diberikan, strain yang digunakan, strain tunggal atau multipel, pemberian kombinasi probiotik dan prebiotik, atau pemberian probiotik dalam formula *why* dan susu sapi, sehingga memengaruhi hasil studi.^{15,26} Penelitian lebih lanjut untuk membuktikan efektifitas probiotik pada pasien DA dewasa masih dibutuhkan.

Simpulan penelitian adalah penurunan indeks SCORAD pada kelompok LP IS-10506 didapatkan lebih besar dibandingkan plasebo dengan perbedaan yang bermakna ($p = 0,022$). Probiotik LP dapat dijadikan pertimbangan sebagai terapi adjuvan pada penatalaksanaan DA dewasa derajat ringan-sedang di Divisi Alergi Imunologi RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Penelitian ini masih terdapat kekurangan dan keterbatasan, sehingga di masa mendatang diharapkan adanya pengembangan penelitian eksperimental analitik lain mengenai terapi probiotik *mix*, strain tunggal, maupun sinbiotik pada DA dengan mengendalikan faktor-faktor perancu.

Kepustakaan

1. Leung DYM, Eichenfield LF, Boguniewicz M. Atopic dermatitis (Atopic eczema). In: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K, editors. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 8th ed. New York: Mc Graw Hill; 2012.p.165-82.
2. Remitz A, Reitamo S. The clinical manifestations of atopic dermatitis. In Reitamo S, Luger TA, Steinhoff M. Textbook of atopic dermatitis. United Kingdom: Informa Healthcare; 2008.p. 1-11.
3. Silverberg I, Hanifin J. Adult eczema prevalence and associations with asthma and other health and demographic factors: A US population-based study. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132: 1132-8.
4. Vinding R, Zarchi K., Ibler S., Miller M., Ellervik., Jemec G. Is adult atopic eczema more common than we think? – A population-based study in danish adults. *Acta Derm Venereol* 2014; 94: 480–2.

5. Yamanaka K, Mizutani H. The role of cytokines/chemokines in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Curr Probl Dermatol* 2011; 41: 80–92.
6. Vakirlis E, Lazaridou E, Tzellos T, Gerou S, Chatzidimitriou D, Ioannides D et al. Investigation of 21 cytokine level and their association with SCORAD index in adult with acute atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25(4): 409-16.
7. James WD, Berger TG, Elston DM, Neuhaus IM. Atopic dermatitis, eczema, and noninfectious immunodeficiency disorders. In: James WD, Berger TG, Elston DM, Neuhaus IM. *Andrew's diseases of the skin*. 12th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. p.62-89.
8. Leung DYM. New insights into atopic dermatitis: role of skin barrier and immune dysregulation. *Allergy International* 2013; 62:151-61.
9. Bieber T. Mechanisms of disease. Atopic Dermatitis. *N Engl J Med* 2008; 358:1483-94.
10. Saucedo GG, Vallejo RS, Gimenez JCM. Atopic dermatitis: update and proposed management algorithm. *Actas Dermosifiliogr* 2013; 104(1):4-16.
11. Breninkmeijer EEA, Schram ME, Leeftang MMG, Bos JD, Spuls PI. Diagnostic criteria for atopic dermatitis: systematic review. *Br J Dermatol* 2008; 158:754-65.
12. Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, Feldma S, Hanifin JM, Simpson EL et al. Guidelines of care of the management of atopic dermatitis section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol* 2014;71(1):116-32.
13. Rather IA, Bajpai VK, Kumar S, Lim J, Paek WK and Park Y-H. Probiotics and atopic dermatitis: an overview. *Front. Microbiol* 2016; 7: 507-14.
14. Kim SO, Ah YM, Yu YM, Choi KY, Shin WG, Lee JY. Effects of probiotics for the treatment of atopic dermatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014; 113(2): 217-26.
15. Notay M, Foolad N, Vaughn AR, Sivaman RK. Probiotics, prebiotics, and synbiotics for the treatment and prevention of adult dermatological diseases. *Am J Clin Dermatol* 2017; 18: 721-32.
16. Surono IS. Traditional Indonesian dairy foods. *Asia Pac J Clin Nutr* 2015;24(1):26-30.
17. Adib A, Wahid MH, Sudarmono P, Surono IS. *Lactobacillus plantarum* in stool of apparently healthy adults consuming *Lactobacillus plantarum* IS-10506 from Dadih. *JTIP* 2013;24(2):154-60.
18. Harima M, Kamachi K, Kano M, Nozaki D, Uetake T, Yokomizo Y et al. Beneficial effects of citrus juice fermented with *L. plantarum* YIT 0132 on atopic dermatitis: results of daily intake by adult patients in two open trials. *Biosci Microbiota Food Health* 2016; 35(1): 29-39.
19. Prakoeswa CRS, Herwanto N, Prameswari R, Astari L, Sawitri, Hidayati AN et al. *Lactobacillus plantarum* IS-10506 supplementation reduced SCORAD in children with atopic dermatitis. *Benef Microbes* 2017;8(5):833-840.
20. Thomsen SF. Epidemiology and natural history of atopic diseases. *Eur Clin Respir J*, 2015;2: 242-46
21. Pate MB, Smith JK, Chi DS, Krishnaswamy G. Regulation and dysregulation of immunoglobulin E: a molecular and clinical perspective. *Clin Mol Allergy* 2010; 8:1-13.
22. Yoshida Y, Seki T, Matsunaka H, Watanabe T, Shindo M, Yamada N, et al. Clinical effect of probiotic *Bifidobacterium breve* supplementation in adult with atopic dermatitis. *Yonago Acta Med* 2010; 53:37-45.
23. Inoue Y, Kambara T, Murata N, Yamaguchi JK, Matsukura S, Takahashi Y et al. Effects of Oral Administration of *Lactobacillus acidophilus* L-92 on the symptoms and serum cytokines of atopic dermatitis in Japanese adults: A double-blind, randomized, clinical trial. *Int Arch Allergy Immunol* 2014; 165:247–54.
24. Orihara K, Nakae S, Pawankar R, Saito H. Role of regulatory and proinflammatory T-cells populations in allergic disease. *World Allergy Organ J* 2008; 1(1): 9-14.
25. Drago L, Iemolo E, Rodighiero V, Nicola, Vecchi E, Piconi S et al. Effects of *Lactobacillus salivarius* LS01 (DSM 22775) treatment on adult atopic dermatitis: a randomized placebo-controlled study. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2011; 24: 1037-48.
26. Lemoli E, Trabattoni 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: 33–40.

Efek Pemberian Lactobacillus plantarum IS-10506 terhadap Indeks Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD) Pasien Dermatitis Atopik Dewasa Derajat Ringan-Sedang: Uji Klinis Acak Terkontrol, Tersamar Ganda

ORIGINALITY REPORT

20%

SIMILARITY INDEX

19%

INTERNET SOURCES

15%

PUBLICATIONS

13%

STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

1	isainsmedis.id Internet Source	1%
2	pbr.mazums.ac.ir Internet Source	1%
3	e-journal.unair.ac.id Internet Source	1%
4	dumas.ccsd.cnrs.fr Internet Source	1%
5	www.e-jkfn.org Internet Source	1%
6	www.ajol.info Internet Source	1%
7	www.surgicalcosmetic.org.br Internet Source	1%
8	Submitted to Curtin University of Technology Student Paper	1%

9	alergia.org.ar Internet Source	1 %
10	www.accessdata.fda.gov Internet Source	1 %
11	lup.lub.lu.se Internet Source	1 %
12	actamedicaphilippina.upm.edu.ph Internet Source	1 %
13	mdpi.com Internet Source	1 %
14	etd.repository.ugm.ac.id Internet Source	<1 %
15	online.pubhtml5.com Internet Source	<1 %
16	innovareacademics.in Internet Source	<1 %
17	www.jidmr.com Internet Source	<1 %
18	www.surabaya-skincentre.com Internet Source	<1 %
19	bmcpublichealth.biomedcentral.com Internet Source	<1 %
20	repo.lib.tokushima-u.ac.jp Internet Source	<1 %

21	hrcak.srce.hr Internet Source	<1 %
22	eprints2.undip.ac.id Internet Source	<1 %
23	ppnijateng.org Internet Source	<1 %
24	e-jurnal.stikes-isfi.ac.id Internet Source	<1 %
25	core.ac.uk Internet Source	<1 %
26	bangkitarie.blogspot.com Internet Source	<1 %
27	www.sbp.com.br Internet Source	<1 %
28	repository.usmf.md Internet Source	<1 %
29	safpj.co.za Internet Source	<1 %
30	www.czytelniamedyczna.pl Internet Source	<1 %
31	pure.rug.nl Internet Source	<1 %
32	Dicky Febrianto, Esti Hindariati. "Tata Laksana Ketoacidosis Diabetik pada Penderita Gagal	<1 %

Jantung", Jurnal Penyakit Dalam Indonesia, 2021

Publication

33 academic.oup.com <1 %
Internet Source

34 elibrary.unikom.ac.id <1 %
Internet Source

35 es.scribd.com <1 %
Internet Source

36 pt.scribd.com <1 %
Internet Source

37 Sri Wahyuni, Flora Niu, Marlindah Marlindah.
"PERBANDINGAN PENYULUHAN DAN BUKU
SAKU TERHADAP PENGETAHUAN REMAJA
TENTANG HIV/AIDS", Jurnal Kebidanan
Malahayati, 2021 <1 %
Publication

38 journal.ummat.ac.id <1 %
Internet Source

39 ojs.umsida.ac.id <1 %
Internet Source

40 repository.maranatha.edu <1 %
Internet Source

41 www.renhyd.org <1 %
Internet Source

42	S. Holowacz, I. Guinobert, A. Guilbot, S. Hidalgo, J.F. Bisson. "A Mixture of Five Bacterial Strains Attenuates Skin Inflammation in Mice", <i>Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry</i> , 2018 Publication	<1 %
43	anandatriratna94.wordpress.com Internet Source	<1 %
44	digilibadmin.unismuh.ac.id Internet Source	<1 %
45	issuu.com Internet Source	<1 %
46	jurnal.unitri.ac.id Internet Source	<1 %
47	jurnalmahasiswa.stiesia.ac.id Internet Source	<1 %
48	123dok.com Internet Source	<1 %
49	Arief Effendi, Eka Silvia, Yesi Nurmalasari, Jeane Lawren. "HUBUNGAN ANTARA JENIS KELAMIN DENGAN ANGKA KEJADIAN DERMATITIS ATOPIK DI POLIKLINIK KULIT DAN KELAMIN RUMAH SAKIT UMUM DAERAH Dr. H. ABDUL MOELOEK PROVINSI LAMPUNG TAHUN 2019", <i>Jurnal Medika Malahayati</i> , 2020	<1 %

50

fr.scribd.com

Internet Source

<1 %

51

insights.ovid.com

Internet Source

<1 %

52

media.neliti.com

Internet Source

<1 %

53

Sri Maryatun, Achir Yani S. Hamid, Mustikasari Mustikasari. "Logoterapi Meningkatkan Harga Diri Narapidana Perempuan Pengguna Narkotika", Jurnal Keperawatan Indonesia, 2014

Publication

<1 %

Exclude quotes Off

Exclude matches Off

Exclude bibliography On

Efek Pemberian Lactobacillus plantarum IS-10506 terhadap Indeks Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD) Pasien Dermatitis Atopik Dewasa Derajat Ringan-Sedang: Uji Klinis Acak Terkontrol, Tersamar Ganda

GRADEMARK REPORT

FINAL GRADE

/100

GENERAL COMMENTS

Instructor

PAGE 1

PAGE 2

PAGE 3

PAGE 4

PAGE 5

PAGE 6

PAGE 7

PAGE 8
