

PREBIOTIK DAN DERMATITIS ATOPIK PADA ANAK
PREBIOTICS AND ATOPIC DERMATITIS IN CHILDREN

Fauziyyah Nuur Al Azizah

Pendidikan dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung, Indonesia
(email: : fauziyyahnaa@gmail.com)

ABSTRAK

Dermatitis atopik adalah kondisi kulit berupa inflamasi kronis yang umum ditandai dengan gatal berulang yang parah. Gejala yang muncul termasuk kulit kering, lesi eksem, eritema (kemerahan), edema, erosi, oozing dan pengerasan kulit, yang bervariasi menurut kronisitas lesi dan usia pasien yang terkena dermatitis atopik. Individu dengan dermatitis atopik dalam tingkat sedang hingga berat juga dapat menunjukkan hiperpigmentasi retikulat yang didapat pada leher (juga disebut 'leher kotor') yang dihasilkan dari kombinasi hiperpigmentasi pasca inflamasi dan gesekan. Pruritus atau sensasi tidak menyenangkan pada kulit yang memicu rasa gatal sering menyebabkan trauma kulit, ketidaknyamanan, dan gangguan tidur. Memperbaiki status gizi, pencernaan nutrisi, respon imun spesifik dan non spesifik, efek menguntungkan pada saluran pencernaan dan kulit, adalah upaya untuk mendukung penggunaan pra dan probiotik pada pasien dengan dermatitis atopik. Namun, tidak ada cukup data dalam literatur untuk menjawab pertanyaan mengenai dosis optimal, waktu optimal untuk memulai pengobatan dan durasi yang diperlukan untuk menunjukkan efek yang menguntungkan; penggunaan probiotik yang dipersonalisasi menurut dysbiosis kolon dapat dikaitkan dengan hasil terbaik. Tinjauan pustaka ini mengkaji prebiotik dan dermatitis atopik pada anak.

Kata kunci : Anak, dermatitis atopik, prebiotik

ABSTRACT

Atopic dermatitis is a common chronic inflammatory skin condition characterized by severe recurrent itching. Symptoms include dry skin, eczematous lesions, erythema (redness), edema, erosions, oozing and crusting, which vary according to the chronicity of the lesion and the age of the patient affected by atopic dermatitis. Individuals with moderate to severe atopic dermatitis may also exhibit acquired reticulate hyperpigmentation of the neck (also called a 'dirty neck') resulting from a combination of postinflammatory hyperpigmentation and friction. Pruritus or an unpleasant sensation on the skin that triggers itching often causes skin trauma, discomfort, and sleep disturbances. Improving nutritional status, nutritional digestion, specific and non-specific immune responses, beneficial effects on the digestive tract and skin, are efforts to support the use of pre and probiotics in patients with atopic dermatitis. However, there are insufficient data in the literature to answer questions regarding optimal dose, optimal time to start treatment and duration required to demonstrate a beneficial effect; personalized use of probiotics according to colonic dysbiosis was associated with the best results. This literature review examines Prebiotics and Atopic Dermatitis in Children.

Keywords : Atopic dermatitis, children, prebiotic

PENDAHULUAN

Dermatitis atopik adalah kondisi kulit berupa inflamasi kronis yang umum ditandai dengan gatal berulang yang parah. Gejala yang

muncul termasuk kulit kering, lesi eksem, eritema (kemerahan), edema, erosi, oozing dan pengerasan kulit, yang bervariasi menurut kronisitas lesi dan usia pasien yang terkena

dermatitis atopik. Individu dengan Dermatitis atopik dalam tingkat sedang hingga berat juga dapat menunjukkan hiperpigmentasi retikular yang didapat pada leher (juga disebut 'leher kotor') yang dihasilkan dari kombinasi hiperpigmentasi pasca inflamasi dan gesekan. Pruritus atau sensasi tidak menyenangkan pada kulit yang memicu rasa gatal sering menyebabkan trauma kulit, ketidaknyamanan, dan gangguan tidur (1), yang pada akhirnya berdampak negatif pada kualitas hidup pasien dan keluarga. Dalam kebanyakan kasus, Dermatitis atopik berkembang selama masa kanak-kanak (2). Data epidemiologi menunjukkan bahwa prevalensi Dermatitis atopik sangat bervariasi menurut wilayah geografis dan data yang didapatkan berupa 15-30% adalah anak-anak dan 2-10% orang dewasa menderita Dermatitis atopik (3). Prevalensi Dermatitis atopik yang meningkat diamati di negara-negara industri dengan kehidupan metropolitan (4). Sekitar tiga perempat pasien, yang memiliki episode awal Dermatitis atopik onset masa kanak-kanak, mendapatkan remisi spontan sebelum remaja; sementara sekitar seperempat individu dengan dermatitis atopik onset masa kanak-kanak menunjukkan gejala kekambuhan di kemudian hari (5). Meskipun Dermatitis atopik tidak dapat disembuhkan dalam banyak kasus, gejala dermatitis atopik dapat dikelola dengan pendekatan terapeutik yang tepat yang ditujukan untuk meminimalkan eksaserbasi, dan durasi serta tingkat kekambuhan (6).

Prebiotik adalah bahan yang tidak dapat

dicerna yang secara menguntungkan mempengaruhi tubuh dengan merangsang pertumbuhan secara selektif atau membatasi beberapa spesies bakteri usus, seperti Bifidobacterium dan Lactobacilli yang berpotensi meningkatkan kesehatan inang (7). Probiotik adalah mikroorganisme hidup yang memberikan manfaat kesehatan pada inangnya jika diberikan dalam jumlah yang cukup (8). Mikroorganisme yang paling banyak digunakan sebagai probiotik adalah bakteri dari famili Lactobacillus (*acidophilus*, *sporogenes*, *lactis*, *reuteri RC-14*, *GG*, *L. plantarum 299v*), Bifidobacterium (*bifidum*, *longum*, *infantis*), kelompok Streptococcus (*thermophilus*, *lactis*, *fecalis*), tetapi ada juga organisme nonbakteri (khamir non-patogen *Saccharomyces boulardii*). Lactobacillus dan Bifidobacteria termasuk dalam flora mikroba normal; mereka adalah Gram-positif, bakteri anaerob, dan beberapa jenis menghasilkan tidak hanya asam laktat tetapi juga zat antimikroba lainnya seperti hidrogen peroksida dan bakteriosin (protein kecil yang mungkin memiliki efek bakterisida) (9).

Keseimbangan atau ketidakseimbangan mikrobioma manusia dapat menghasilkan efek pada organ tubuh yang berbeda, seperti kulit dan usus. Berbagai penyakit dermatologis, biasanya dengan faktor inflamasi yang terlibat, akhirnya merespon ketidakseimbangan atau modulasi mikrobiota usus secara signifikan, ini terjadi terutama karena penekanan atau aktivasi sistem kekebalan yang disebabkan oleh modulasi produksi sitokin dan aktivasi

sel-sel pertahanan tubuh, yang mengganggu patofisiologi penyakit. Suplementasi probiotik untuk mengobati penyakit dermatologis telah dipelajari selama bertahun-tahun. Meskipun dilihat terutama sebagai terapi pelengkap dalam praktik klinis, penggunaan probiotik saja dapat memberikan hasil yang positif. Ketika dikombinasikan dengan terapi konvensional, berhasil meningkatkan hasil klinis perawatan lebih lanjut. Juga, penggunaannya mengurangi efek samping dari terapi yang lebih agresif, seperti antibiotik sistemik. Dengan manfaat yang jelas, hasil nyata semakin banyak muncul dengan semakin banyaknya penelitian tentang hal ini (10). Tinjauan pustaka ini mengkaji prebiotik dan dermatitis atopik pada Anak.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan studi *literature review*, pada proses penelitian ini, peneliti mencari, menggabungkan inti sari serta menganalisis fakta dari beberapa sumber ilmiah yang akurat dan valid yang dijadikan sebagai premis dalam penelitian ini, guna mendukung dan mengkaji Prebiotik dan Dermatitis Atopik pada Anak. Sumber ilmiah didapatkan dari *google scholar* dan *Pubmed* berupa *textbook* dan jurnal ilmiah yang berjumlah 44 buah.

HASIL

Patofisiologi Dermatitis atopik

Kemajuan besar telah dibuat selama dua dekade terakhir menuju pemahaman patofisiologi dan perkembangan Dermatitis

atopik. Beberapa faktor intrinsik dan ekstrinsik dan berbagai gejala penyakit yang dihasilkan dari mekanisme molekuler dan imunologi yang sangat kompleks, yang pada akhirnya mengganggu fungsi sawar kulit telah diidentifikasi. Faktor tersebut meliputi unsur lingkungan, genetik, hormonal, dan pengaruh imunologis. Faktor lingkungan utama yang memicu atau memperburuk gejala Dermatitis atopik termasuk flora mikroba pada kulit dan usus, polusi udara, racun jamur, suhu ekstrem, kondisi iklim kering, paparan sinar UV, iritasi, pestisida, herbisida, konsumsi gula tinggi dan diet asam lemak tak jenuh ganda tinggi, alergen makanan, dan bahkan stres fisik dan psikologis (11).

Studi asosiasi *genome-wide* (GWAS) yang memanfaatkan pendekatan throughput tinggi dan genetik yang ditargetkan telah mengidentifikasi beberapa lokus kerentanan Dermatitis atopik, terutama gen yang mengkode protein struktural epidermal, dan yang terkait dengan jalur imun dan pengubah fungsi imun (12). Salah satu faktor risiko genetik penting untuk patogenesis Dermatitis atopik adalah mutasi nol pada gen FLG (13) yang mengkode untuk profilaggrin protein epidermal. Protein ini diproses secara proteolitik untuk menghasilkan monomer filaggrin, yang mengatur diferensiasi terminal epidermal dan pembentukan sawar kulit (14). Gangguan fungsional pada protein filaggrin menyebabkan peningkatan kehilangan air trans-epidermal, mengakibatkan kekeringan abnormal pada kulit atau xerosis sehingga

mengganggu fungsi sawar epidermis. Mutasi germline hypomorphic di *Caspase Activation and Recruitment Domain family member 11* (CARD11) gen yang mengkode protein perancah terkait membran yang terlibat dalam pensinyalan reseptor limfosit telah dikaitkan dengan Dermatitis atopik parah. Limfosit T yang diisolasi dari pasien Dermatitis atopik dengan mutasi CARD11 menunjukkan penurunan aktivasi, proliferasi, dan produksi sitokin Th1/Th17 karena gangguan pensinyalan mTORC1 dan IFN- γ , sedangkan suplementasi glutamin menyelamatkan fungsi sel T yang abnormal (15). Locus risiko penting lainnya yang terlibat dalam fungsi penghalang epidermal yang rusak pada Dermatitis atopik termasuk mutasi pada pengkodean DSG1 dan DSP untuk protein desmoglein 1 dan desmoplakin, masing-masing (16).

Prebiotik - mekanisme aksi

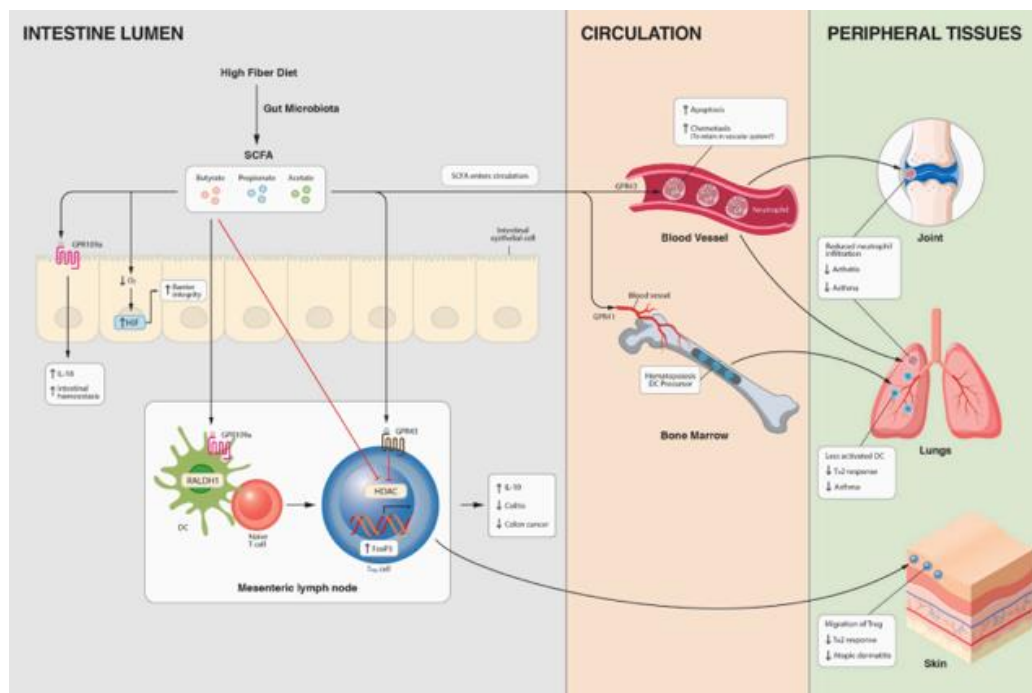
Prebiotik mewakili bahan makanan yang difermentasi secara selektif, yang mendorong perubahan tertentu dalam komposisi dan/atau aktivitas mikrobiota gastrointestinal, dengan manfaat bagi kesehatan inangnya (17). Zat-zat ini bersifat tidak dapat dicerna yang mempengaruhi inang dengan cara yang menguntungkan dengan secara selektif merangsang pertumbuhan dan/atau aktivitas sejumlah strain bakteri yang sudah ada di flora usus (18). Prebiotik adalah oligosakarida yang tidak dapat dicerna pada umumnya dan fructooligosakarida khususnya bersifat merangsang pertumbuhan bifidobakteri endogen. Prebiotik meningkatkan produksi

asam lemak rantai pendek (SCFAs) (asetat, propionat dan butirrat) dengan efek antiinflamasi, mengurangi pembentukan produk fermentasi beracun (dan meningkatkan rasio Th1/Th2, meningkatkan limfosit dan / atau jumlah leukosit di jaringan limfoid terkait usus dan meningkatkan sekresi IgA usus (19).

Prebiotik dapat memodulasi sistem imun pada pasien Dermatitis atopik secara langsung dengan meningkatkan fungsi barrier usus (20) dan mengatur ekspresi sitokin melalui Toll-Like Receptors (TLRs) (Pujari dan Banerjee, 2020). Prebiotik juga dapat mempengaruhi sistem imun pada pasien Dermatitis atopik secara tidak langsung dengan menghilangkan pengikatan patogen, mendukung pertumbuhan probiotik yang menghasilkan SCFA(21). SCFA mengerahkan efek anti-inflamasinya di usus dengan bekerja pada sel epitel usus (IEC) dan berbagai sel imun. SCFA, terutama butirrat, digunakan sebagai sumber energi utama oleh IEC dan oleh karena itu terkait erat dengan pemeliharaan IEC melalui regulasi aktivitas proliferasi dan apoptosisnya (22). Selain itu, SCFA mengatur fungsi penghalang IEC melalui reseptor berpasangan G-protein (GPCR) dan dengan menstabilkan faktor yang diinduksi hipoksia (HIF) yang terlibat dalam perlindungan penghalang usus dan produksi peptida antimikroba (23) (**Gambar 1**). Akibatnya, suatu bahan makanan dikategorikan sebagai prebiotik jika memenuhi tiga kriteria: pertama, lolos dari pencernaan di saluran pencernaan bagian atas dan mencapai usus besar secara utuh; kedua, fermentasi

karena mikroflora usus. Ketiga, harus merangsang pertumbuhan bakteri usus yang

terkait dengan kesejahteraan dan kesehatan secara selektif (24)



Gambar. 1 Prebiotik - mekanisme aksi

Probiotik - mekanisme aksi

Efek imunomodulator. Probiotik dapat mengurangi keparahan Dermatitis atopik dengan menghambat respon yang dimediasi sel T-helper tipe-2 (Th2) dan meningkatkan rasio Th1/Th2 (46); menghambat respon sel Th2, sitokin seperti IL-4, IL-5, IL-6 dan IL-13 tidak lagi dilepaskan (25), penurunan INF- γ (sitokin yang dilepaskan oleh sel Th1), fagositosis dirangsang, serum IgA meningkat (26). Probiotik juga merangsang sekresi IL-10 dan transforming growth factor- β (TGF- β). Probiotik dapat mengurangi peradangan dengan mengurangi sitokin proinflamasi, IL-4, IL-6, tumor necrosis factor- α (TNF- α), INF- γ dan protein reaktif C sensitivitas tinggi

(hsCRP) (27) dan dengan meningkatkan ekspresi IL-10 dan sitokin terkait Treg di kelenjar getah bening mesenterika. Mekanisme baru yang diusulkan untuk menunjukkan efektivitas probiotik adalah penghambatan diferensiasi sel dendritik matang dan transformasi sel T naif menjadi Th2 (28). Imunomodulasi menurunkan kerentanan terhadap faktor inflamasi dan alergi yang memodulasi sumbu kulit usus. Probiotik juga memodulasi fungsi otak termasuk respon stres pada sumbu usus-otak (29).

Normalisasi komposisi mikroba memberikan perlindungan terhadap patogen pada permukaan mukosa. Pada bayi baru lahir, distribusi spesies Bifidobacterium yang

berbeda dalam tinja mempengaruhi prevalensi penyakit alergi. Dalam sebuah penelitian yang diusulkan untuk mendeteksi perbedaan tingkat spesies *Bifidobacterium* yang berbeda dalam tinja anak-anak dengan alergi dibandingkan dengan yang sehat, tingkat *Bifidobacterium* longum yang secara signifikan lebih tinggi diisolasi pada anak-anak yang sehat, menunjukkan peran jenis ini dalam mencegah terjadinya asma bronkial dan dermatitis alergi (30). Efek metabolik. Terapi nutrisi medis memainkan peran penting dalam modulasi mikroflora usus. Penggunaan 'makanan fungsional' sebagai prebiotik, probiotik, antioksidan alami dikaitkan dengan efek metabolisme yang baik seperti meningkatkan pencernaan dan penyerapan bahan makanan dan mineral, sintesis vitamin, dan dengan demikian meningkatkan status gizi dan kesehatan secara keseluruhan (31).

Konsumsi probiotik dapat dikaitkan dengan penurunan glukosa darah, insulinemia dan resistensi insulin (IR). Beberapa strain probiotik memiliki efek antioksidan. Sebuah meta-analisis baru-baru ini telah menunjukkan efek yang menguntungkan dari penurunan alanine aminotransferase dan pengurangan IR pada pasien dengan penyakit hati berlemak non-alkohol) (32). Dalam meta-analisis lain, pemberian probiotik dikaitkan dengan penurunan kolesterol total, trigliserida dan kolesterol low density lipoprotein (LDL) dan peningkatan kolesterol high-density lipoprotein (HDL) efek menguntungkan pada profil lipid sekunder untuk mengurangi penyerapan usus

pada kolesterol makanan dan menekan reabsorpsi asam empedu (33).

PEMBAHASAN

Kondisi atopik telah meningkat selama beberapa dekade terakhir, terutama di negara-negara industri. Dengan demikian, tampaknya gaya hidup modern merupakan salah satu faktor penyumbang utama epidemi di seluruh dunia (34). Studi yang berbeda menunjukkan data yang berbeda, tetapi ada konsensus antara data epidemiologi bahwa sekitar 20% anak-anak terkena Dermatitis atopik, baik di negara maju maupun negara berkembang (13). Dengan sekitar 60% kasus terjadi antara 0 dan 6 bulan, Dermatitis atopik umumnya bermanifestasi dalam 5 tahun pertama kehidupan (35). Faktor lingkungan, genetika dan penanda imunologi adalah beberapa elemen yang bertanggung jawab untuk perkembangan Dermatitis atopik (36).

Terdapat kesepakatan mengenai hubungan antara alergen pada sistem pencernaan dan diversifikasi makanan dalam onset Dermatitis atopik pada anak-anak hingga usia 5 tahun, sedangkan pada anak-anak di atas usia 5 tahun alergi pernapasan mendominasi (37). Saluran pencernaan bayi baru lahir steril saat lahir; mikroflora yang berkembang pada periode awal pascakelahiran terlibat dalam aktivasi imunitas bawaan dan adaptif (13). Perkembangan atopi terjadi ketika stimulus mikroba yang tidak memadai menyebabkan mikroflora usus yang tidak seimbang,

mendukung kegigihan dari respon imun dominan Th2 neonatus (38). Konsumsi makanan steril, kebersihan yang layak, pengurangan ukuran keluarga, serta peningkatan penggunaan obat antimikroba telah menghasilkan tingkat infeksi yang lebih rendah selama masa kanak-kanak; ini mengurangi kontak awal untuk mikroba (39). Hal ini dapat mengganggu perkembangan sistem kekebalan anak, yang cenderung mengarah pada fenotipe T-helper (Th)2 pada bayi, sementara pematangan pascanatal terkait dengan penghambatan bertahap Th2 dan peningkatan afinitas Th1 (40). Hipotesis bahwa paparan mikroba awal adalah kunci untuk respon imun *Th1-skewed* pada anak-anak yang sehat selama periode postnatal sangat didukung oleh data epidemiologi dan eksperimental (41).

Ada minat besar dalam peran produk mikroba seperti probiotik dalam pencegahan dan pengobatan penyakit alergi, karena kekhawatiran yang berkembang mengenai efek imunologis yang merugikan dari lingkungan yang semakin higienis (42). Paparan yang bersifat positif, seperti paparan bayi ke lingkungan pada tempat penitipan anak dan hewan peliharaan, berbagai bakteri nonpatogen, yang dapat meningkatkan kekebalan protektif terhadap gangguan alergi diteliti memiliki manfaat (43). Pada pasien dengan Dermatitis atopik, kerusakan kulit mungkin disebabkan terutama oleh respon imun tipe Th2 yang menyimpang, menghasilkan produksi sitokin proinflamasi

yang berlebihan terhadap alergen lingkungan yang umum. Ketidakseimbangan pada spesies bakteri usus tertentu dikaitkan dengan gangguan atopik, menurut hasil penelitian selama beberapa dekade. Terlepas dari kenyataan bahwa pentingnya dysbiosis dalam mikrobiota usus pada pasien dengan Dermatitis atopik telah ditekankan oleh penelitian ini, disfungsi mikroba spesifik yang mempengaruhi regulasi peradangan yang mendasari Dermatitis atopik masih belum diketahui dan dalam penelitian lebih lanjut (44).

KESIMPULAN DAN SARAN

Dermatitis atopik adalah penyakit kulit inflamasi kronis yang didominasi tipe 2 yang ditandai dengan pruritus intens dan terkait dengan komorbiditas atopik. Diagnosis Dermatitis atopik didasarkan pada gejala klinis dan Scoring for Atopic Dermatitis index (SCORAD) membantu dokter untuk menilai tingkat keparahan secara teratur. Beberapa penelitian telah menunjukkan hubungan yang erat antara dysbiosis mikroba dan perkembangan alergi selama masa kanak-kanak. Komposisi mikrobioma usus, termasuk keberadaan spesies *Bifidobacterium* dan *Lactobacillus*, penting untuk efek peningkatan kesehatan dan probiotik, mikroorganisme hidup yang pemberiannya secara memadai bermanfaat bagi kesehatan inang, telah menarik dalam pengobatan penyakit alergi. Penelitian lebih lanjut harus mengevaluasi manfaat klinis dari kombinasi probiotik dalam

pengelolaan anak-anak dan remaja dengan Dermatitis atopik. Selain itu, parameter lain yang dinilai adalah sensitisasi (kadar IgE serum dan tes tusuk kulit), inflamasi (IFN- γ , IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, IL-17, TNF- α), dan toleransi (IL-10 dan TGF- β).

Mikrobiota awal diusulkan untuk memiliki peran dalam patogenesis dermatitis atopik. Oleh karena itu, telah dikemukakan bahwa modulasi mikrobiota usus inang bisa menjadi pendekatan untuk mencegah dan/atau mengobati penyakit alergi. Di antara berbagai faktor yang dapat memodulasi mikrobiota usus untuk mengarah pada efek pencegahan atau terapeutik pada penyakit alergi anak, suplementasi probiotik saat ini telah didiskusikan dengan hasil yang kontroversial. Beberapa alasan dapat disarankan untuk ini, yang mungkin termasuk pilihan probiotik yang "tepat", dosis, waktu (jendela peluang), dan adanya banyak faktor perancu yang mempengaruhi keberhasilan suplementasi probiotik seperti diet, usia, obesitas, etnis, dan paparan lingkungan lainnya.

DAFTAR PUSTAKA

1. Oninla OA, Akinkugbe AO, Otiye-Odibi BI, Oripelaye MM, Olanrewaju FO. Atopic Dermatitis in Adults: Epidemiology, Risk Factors, Pathogenesis, Clinical Features, and Management. In: *Atopic Dermatitis-Essential Issues*. IntechOpen; 2021.
2. Kaufman BP, Guttman-Yassky E, Alexis AF. Atopic dermatitis in diverse racial and ethnic groups—Variations in epidemiology, genetics, clinical presentation and treatment. *Exp Dermatol*. 2018;27(4):340–57.
3. Nutten S. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors. *Ann Nutr Metab*. 2015;66(Suppl. 1):8–16.
4. Barbarot S, Auziere S, Gadkari A, Girolomoni G, Puig L, Simpson E, et al. Epidemiology of atopic dermatitis in adults: results from an international survey. *Allergy*. 2018;73(6):1284–93.
5. Kang S-Y, Song W-J, Cho S-H, Chang Y-S. Time trends of the prevalence of allergic diseases in Korea: a systematic literature review. *Asia Pac Allergy*. 2018;8(1).
6. Kakkar V, Kumar M, Saini K. An overview of atopic dermatitis with a focus on nano-interventions. *Innovations*. 2019;1:2019.
7. Pattipeiluhu S, Loupatty J, Pattipeilohy CE, Sambonu R. Feed efficiency in the growth of humpback grouper *Cromileptes altivelis* with prebiotics dietary modulation. In IOP Publishing; 2020. p. 012066.
8. Swanson KS, Gibson GR, Hutkins R, Reimer RA, Reid G, Verbeke K, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of synbiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;17(11):687–701.
9. Arshad F, Mehmood R, Hussain S, Khan MA, Khan M. Lactobacilli as probiotics and their isolation from different sources. *Br J Res*. 2018;5(3):43.
10. Kalil CLPV, Chaves C, De Vargas AS, Campos VB, Chagas RP, de Vento M. Use of probiotics in *Dermatology-Review*. *Surg Cosmet Dermatol*. 2020;208.
11. Kumar Verma N, Adrianus Monique van Steensel M, Prasanna P, Sheng Poh Z, Irvine AD, Oon HH. Common Skin Diseases: Chronic Inflammatory and Autoimmune Disorders. *Imaging Technol Transdermal Deliv Skin Disord*. 2019;35–59.
12. Smieszek SP, Przychodzen B, Welsh SE, Brzezynski JL, Kaden AR, Mohrman M, et al. Genomic and phenotypic characterization of Investigator Global Assessment (IGA) scale-based endotypes in atopic dermatitis. *J Am Acad*

Dermatol. 2021;85(6):1638–40.

13. Tsakok T, Woolf R, Smith C, Weidinger S, Flohr C. Atopic dermatitis: the skin barrier and beyond. *Br J Dermatol.* 2019;180(3):464–74.

14. Quiroz FG, Fiore VF, Levorse J, Polak L, Wong E, Pasolli HA, et al. Liquid-liquid phase separation drives skin barrier formation. *Science.* 2020;367(6483).

15. Dorjbal B, Stinson JR, Ma CA, Weinreich MA, Miraghazadeh B, Hartberger JM, et al. Hypomorphic CARD11 mutations associated with diverse immunologic phenotypes with or without atopic disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(4):1482.

16. Wollina U. Atopic dermatitis and the metabolic syndrome. *Clin Dermatol.* 2018;36(1):62–6.

17. Whisner CM, Castillo LF. Prebiotics, bone and mineral metabolism. *Calcif Tissue Int.* 2018;102(4):443–79.

18. Adler-Neal AL, Cline A, Frantz T, Strowd L, Feldman SR, Taylor S. Complementary and integrative therapies for childhood atopic dermatitis. *Children.* 2019;6(11):121.

19. Davani-Davari D, Negahdaripour M, Karimzadeh I, Seifan M, Mohkam M, Masoumi SJ, et al. Prebiotics: definition, types, sources, mechanisms, and clinical applications. *Foods.* 2019;8(3):92.

20. La Fata G, Weber P, Mohajeri MH. Probiotics and the gut immune system: indirect regulation. *Probiotics Antimicrob Proteins.* 2018;10(1):11–21.

21. Pujari R, Banerjee G. Impact of prebiotics on immune response: from the bench to the clinic. *Immunol Cell Biol.* 2021;99(3):255–73.

22. Martin-Gallausiaux C, Marinelli L, Blottière HM, Larraufie P, Lapaque N. SCFA: mechanisms and functional importance in the gut. *Proc Nutr Soc.* 2021;80(1):37–49.

23. Parada Venegas D, De la Fuente MK, Landskron G, González MJ, Quera R, Dijkstra G, et al. Short chain fatty acids (SCFAs)-mediated gut epithelial and immune regulation and its relevance

for inflammatory bowel diseases. *Front Immunol.* 2019;10:277.

24. Guarino MPL, Altomare A, Emerenziani S, Di Rosa C, Ribolsi M, Balestrieri P, et al. Mechanisms of action of prebiotics and their effects on gastrointestinal disorders in adults. *Nutrients.* 2020;12(4):1037.

25. Eslami M, Bahar A, Keikha M, Karbalaee M, Kobylak N, Yousefi B. Probiotics function and modulation of the immune system in allergic diseases. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2020;

26. Yousefi B, Eslami M, Ghasemian A, Kokhaei P, Salek Farrokhi A, Darabi N. Probiotics importance and their immunomodulatory properties. *J Cell Physiol.* 2019;234(6):8008–18.

27. Zheng J, Feng Q, Zheng S, Xiao X. The effects of probiotics supplementation on metabolic health in pregnant women: An evidence based meta-analysis. *PLoS One.* 2018;13(5):e0197771.

28. Filipovic I, Lackovic M, Mihajlovic S, Filipović Đ, Bakic T, Zivkovic Z. Probiotics in Allergic Diseases. In: *Atopic Dermatitis-Essential Issues.* IntechOpen; 2020.

29. Myles EM, O’Leary ME, Smith R, MacPherson CW, Oprea A, Melanson EH, et al. Supplementation with Combined *Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175 Across Development Reveals Sex Differences in Physiological and Behavioural Effects of Western Diet in Long-Evans Rats. *Microorganisms.* 2020;8(10):1527.

30. Meirlaen L, Levy EI, Vandenplas Y. Prevention and Management with Pro-, Pre and Synbiotics in Children with Asthma and Allergic Rhinitis: A Narrative Review. *Nutrients.* 2021;13(3):934.

31. Cione E, La Torre C, Cannataro R, Caroleo MC, Plastina P, Gallelli L. Quercetin, epigallocatechin gallate, curcumin, and resveratrol: from dietary sources to human microRNA modulation. *Molecules.* 2020;25(1):63.

32. Zhang J, Ma S, Wu S, Guo C, Long S, Tan H. Effects of probiotic supplement in pregnant women with gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled

trials. *J Diabetes Res.* 2019;2019.

33. Alizadeh-Fanalou S, Nazarizadeh A, Alian F, Faraji P, Sorori B, Khosravi M. Small dense low-density lipoprotein-lowering agents. *Biol Chem.* 2020;401(10):1101–21.

34. Sidbury R, Kodama S. Atopic dermatitis guidelines: Diagnosis, systemic therapy, and adjunctive care. *Clin Dermatol.* 2018;36(5):648–52.

35. Chernyshov P, Sampogna F, Pustišek N, Marinovic B, Manolache L, Suru A, et al. Validation of the dermatology-specific proxy instrument the Infants and Toddlers Dermatology Quality of Life. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33(7):1405–11.

36. Bonamonte D, Filoni A, Vestita M, Romita P, Foti C, Angelini G. The role of the environmental risk factors in the pathogenesis and clinical outcome of atopic dermatitis. *BioMed Res Int.* 2019;2019.

37. Solomon I, Ilie MA, Draghici C, Voiculescu VM, Căruntu C, Boda D, et al. The impact of lifestyle factors on evolution of atopic dermatitis: An alternative approach. *Exp Ther Med.* 2019;17(2):1078–84.

38. Malmuthuge N, Griebel PJ. Fetal environment and fetal intestine are sterile during the third trimester of pregnancy. *Vet Immunol Immunopathol.* 2018;204:59–64.

39. Alexandre-Silva GM, Brito-Souza PA, Oliveira AC, Cerni FA, Zottich U, Pucca MB. The hygiene hypothesis at a glance: Early exposures, immune mechanism and novel therapies. *Acta Trop.* 2018;188:16–26.

40. Restori KH, Srinivasa BT, Ward BJ, Fixman ED. Neonatal immunity, respiratory virus infections, and the development of asthma. *Front Immunol.* 2018;9:1249.

41. Gholizadeh P, Mahallei M, Pormohammad A, Varshochi M, Ganbarov K, Zeinalzadeh E, et al. Microbial balance in the intestinal microbiota and its association with diabetes, obesity and allergic disease. *Microb Pathog.* 2019;127:48–55.

42. Sestito S, D’Auria E, Baldassarre ME, Salvatore S, Tallarico V, Stefanelli E, et al. The role of prebiotics and probiotics in prevention of allergic diseases in infants. *Front Pediatr.* 2020;8.

43. Silverberg JI, Barbarot S, Gadkari A, Simpson EL, Weidinger S, Mina-Osorio P, et al. Atopic dermatitis in the pediatric population: A cross-sectional, international epidemiologic study. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2021;126(4):417–28.

44. Kim J, Kim BE, Leung DY. Pathophysiology of atopic dermatitis: clinical implications. In *OceanSide Publications*; 2019. p. 84.