



Akreditasi PB IDI-2 SKP

Peranan Probiotik dalam Penanganan Infeksi COVID-19

Winarko LuminturahardjoRS Panti Nirmala Malang, Kandidat Doktor Program Studi Ilmu Kedokteran
Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Malang, Indonesia

ABSTRAK

Infeksi COVID-19 yang pertama kali ditemukan di Wuhan, Cina, pada akhir Desember 2019 telah mengenai lebih dari 60 juta penduduk dan merenggut nyawa sekitar 1,4 juta jiwa. Hingga saat ini belum ada pengobatan untuk infeksi virus SARS-CoV-2 ini. Probiotik merupakan salah satu agen yang dikenal luas, telah terbukti memiliki efek antiinflamasi, antivirus, terlibat dalam pembentukan antibodi, dan terakhir terlibat dalam aktivasi ACE-2 sebagai reseptor tempat kerja virus SARS-CoV-2. Penggunaan probiotik untuk mengatasi infeksi COVID-19 masih diteliti.

Kata kunci: Antiinflamasi, COVID-19, probiotik

ABSTRACT

COVID-19 infection, firstly detected at the end of December 2019 in Wuhan, China, has affected more than 60 million people worldwide with 1,4 million deaths. Until now there is no treatment for this disease. Probiotic has proven to have an antiinflammatory, antiviral activities, involved in the antibody formation, and can be involved in ACE-2 receptor activation as the main receptor of SARS-CoV-2 virus. Many ongoing researches investigate the use probiotics in COVID-19 management. **Winarko Luminturahardjo. The Role of Probiotics in COVID-19 Management**

Keywords: Antiinflammation, COVID-19, probiotic

PENDAHULUAN

Severe Acute Respiratory Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) merupakan novel *coronavirus* baru yang muncul sejak akhir Desember 2019 dan pertama kali terdeteksi di Wuhan, Cina.^{1,2} Virus ini menyebabkan penyakit COVID-19 pada manusia; virus ini juga dapat ditemukan pada unta, kelelawar, musang, tikus, anjing, dan kucing. Diduga penyebab COVID-19 pertama kali adalah virus dalam tubuh kelelawar yang ditularkan ke manusia melalui hewan liar. Setelah menjangkiti manusia, virus ini kemudian ditularkan dari manusia ke manusia.²

Virus COVID-19 terutama menginfeksi dan menimbulkan gejala saluran pernapasan. Saat menginfeksi tubuh manusia, virus ini akan mengalami masa inkubasi selama 1 – 14 hari. Gejala klinis bervariasi, dari tanpa

gejala hingga berat. Gejala paling sering adalah batuk kering, sesak, mialgia, kelelahan, demam, nyeri kepala, pilek, bersin-bersin, nyeri tenggorokan, kehilangan penciuman, hingga pneumonia.² Gejala pada organ lain pertama kali adalah gejala pencernaan berupa diare, mual, muntah, dan nyeri perut.³ Hal ini diduga terjadi karena adanya *gut-lung-axis*; paru dan sistem gastrointestinal memiliki hubungan timbal balik, sehingga gangguan sistem respirasi terutama paru oleh virus COVID-19 memodulasi mikrobiota di sistem gastrointestinal.²

Patogenesis COVID-19 terjadi melalui proses inflamasi, sedangkan progresi penyakit COVID-19 disebabkan oleh sindrom badai sitokin/*cytokine storm syndrome* dan perubahan ekspresi sel imun. Badai sitokin merupakan fenomena reaksi inflamasi besar-

besaran yang dimediasi oleh produksi sitokin secara cepat dalam jumlah banyak sebagai respons terhadap adanya infeksi.⁴

Saat ini belum ditemukan agen antivirus spesifik untuk COVID-19. Pengobatan meliputi kombinasi agen antivirus, antibiotik, agen immunosupresif, dan obat immunomodulator yang diharapkan dapat mengurangi komplikasi imunologis badai sitokin.⁵ Obat-obat tersebut di antaranya *chloroquine* (CQ)/*hydroxychloroquine* (HCQ), *azithromycin*, *remdesivir*, *lopinavir/ritonavir*, *favipiravir*, *ribavirin*, *immunoglobulin*, *corticosteroid*, *interferon*, *tocilizumab*, dan lain-lain.⁶

Probiotik merupakan mikroorganisme hidup yang dalam jumlah adekuat dapat meningkatkan kesehatan orang yang mengonsumsi.¹ Probiotik diduga memiliki



peranan dalam aktivitas antiinflamasi dan antivirus melalui supresi produksi sitokin baik secara lokal intestinal maupun ekstraintestinal.¹ Berdasarkan mekanisme tersebut, penggunaan probiotik diharapkan dapat turut membantu mencegah serta mengurangi gejala COVID-19.^{7,8}

MEKANISME INFLAMASI PADA COVID-19 DAN MARKER YANG MENINGKAT

Seperti pada infeksi virus lain, infeksi virus SARS-CoV2 akan menimbulkan proses inflamasi akut. Secara umum proses infeksi COVID-19 akan meliputi proses: invasi dan replikasi virus SARS-CoV2, presentasi antigen oleh *Antigen Presenting Cells* (APC), keterlibatan imunitas seluler dan humoral.⁹ Infeksi COVID-19 akan melibatkan paru yang ditandai dengan gambaran pneumonia pada foto toraks. Peningkatan *marker* inflamasi (seperti *C-reactive protein*, ferritin, dan D-Dimer), peningkatan perbandingan rasio neutrofil/limfosit (NLCR), serta sitokin-sitokin dan kemokin-kemokin berhubungan dengan beratnya penyakit dan kematian.¹⁰

Fenomena paling penting dan harus diwaspadai pada infeksi COVID-19 adalah sindrom badai sitokin (*cytokine storm syndrome*). Terjadinya badai sitokin merupakan akibat respons inflamasi berlebihan terhadap virus SARS-CoV2 dan diduga merupakan penyebab beratnya penyakit dan kematian penderita COVID-19.¹⁰

Seperti pada infeksi virus *corona* patogen lain, pola yang sering muncul pada penderita COVID-19 adalah adanya limfopenia sel T terutama kompartemen CD8+T, meskipun seharusnya Th1/Th17 menjadi aktif dan berperan terhadap inflamasi.^{10,11} Penyebab penurunan jumlah limfosit darah penderita COVID-19 belum diketahui pasti, mungkin akibat ambilan oleh jaringan yang mengalami inflamasi atau penggunaan steroid yang bertujuan untuk memitigasi inflamasi.¹⁰

SEJARAH DAN DEFINISI PROBIOTIK

Istilah probiotik berasal dari Bahasa Latin “pro” dan Bahasa Yunani “bios” yang membentuk suatu kata dengan arti “untuk kehidupan”. Istilah ini pertama kali digunakan oleh Kollath pada tahun 1953 untuk mendeskripsikan berbagai suplemen baik organik maupun anorganik yang dipercaya memiliki kemampuan mengembalikan kesehatan

pasien dengan malnutrisi. Pada tahun 1954, Ferdinand Vergin mengemukakan istilah “probiotika” merupakan substansi aktif yang penting untuk perkembangan hidup yang sehat. Pada tahun 1962, Lily dan Stillwell mengembangkan definisi probiotik, yaitu bakteri anaerob yang dapat memproduksi asam laktat dan memicu pertumbuhan organisme lain. Definisi probiotik terus berkembang melalui pernyataan Parker pada tahun 1974 dan pernyataan Roy Fuller.¹² Hingga pada tahun 2001, FAO/WHO menetapkan bahwa probiotik adalah mikroorganisme hidup yang apabila diberikan dalam jumlah adekuat akan memberikan keuntungan kesehatan pada orang yang mengonsumsinya.¹²

Mikroorganisme komensal pada membran mukosa yang berpotensi probiotik adalah *Lactobacillus* dan *Bifidobacterium*.¹³ *Bifidobacterium* juga ditemukan pada feses bayi yang mengonsumsi ASI, menunjukkan bahwa bayi yang mendapat ASI memiliki daya tahan tubuh yang lebih kuat.¹³ *Lactobacillus* banyak ditemukan pada makanan dan minuman terfermentasi, seperti *yoghurt*, tape, growol, dan gatot.¹³ Fermentasi makanan di Indonesia banyak menggunakan *L. plantarum*.¹³

Selain istilah probiotik, ada istilah lain yaitu prebiotik dan sinbiotik. Prebiotik adalah komponen makanan yang secara selektif dapat menstimulasi pertumbuhan dan aktivitas probiotik.¹⁴ Prebiotik merupakan kandungan makanan yang akan terhidrolisis oleh bakteri probiotik; terdiri dari karbohidrat rantai pendek dan oligosakarida seperti fruktooligosakarida, galaktooligosakarida, dan inulin.¹⁴ Sinbiotik adalah kombinasi probiotik dan prebiotik yang ditujukan untuk meningkatkan kelangsungan hidup mikroorganisme yang telah dikonsumsi dan kolonisasi mikroorganisme tersebut di dalam saluran intestinal.¹²

MEKANISME KERJA PROBIOTIK DALAM INFLAMASI

Probiotik dapat membantu regulasi inflamasi melalui beberapa cara, baik secara langsung maupun tidak langsung.⁷ Mekanisme tidak langsung pertama adalah probiotik membantu memperbaiki *barrier* epitel yang hiperpermeabel. Hiperpermeabilitas ini dapat menyebabkan *low-grade endotoxemia*

yang menyebabkan adanya perpindahan makromolekul seperti bakteri Gram negatif melewati *barrier*.⁷ Akibatnya, lipopolisakarida (LPS)/endotoksin dinding sel bakteri tersebut dapat memasuki sirkulasi dan menyebabkan stimulasi rendah inflamasi secara terus-menerus.⁷

Mekanisme tidak langsung berikutnya adalah kemampuan probiotik untuk meningkatkan produksi asam lemak rantai pendek seperti butirat. Butirat merupakan salah satu modulator inflamasi, memiliki sifat antiinflamasi di sel epitel intestinal, makrofag, dan leukosit. Butirat memiliki beberapa mekanisme kerja, seperti mengaktifasi jalur menghambat NF- κ B yang merupakan sitokin proinflamasi, meregulasi berbagai macam sitokin (TNF- α , IL-2, IL-6, IL-10 NO, dan IL-12.), eikosanoid dan kemokin dari leukosit, serta meningkatkan kemampuan sel tersebut untuk menuju lokasi inflamasi.⁷ Butirat juga merupakan sumber nutrisi kolonosit yang juga membantu menjaga *barrier* epitel.⁸

Mekanisme kerja tidak langsung lainnya adalah meningkatkan sintesis peptida antimikroba (AMP).⁷ AMP merupakan antimikroba spektrum luas yang secara *natural* menjadi lini pertama pertahanan mukosa, terutama pada sistem gastrointestinal dan respirasi. AMP juga berperan dalam mekanisme inflamasi mukosa, AMP menambahkan jalur lokal tambahan untuk mengontrol respons inflamasi akut dan mengembalikan homeostasis jaringan yang mengalami inflamasi.⁷

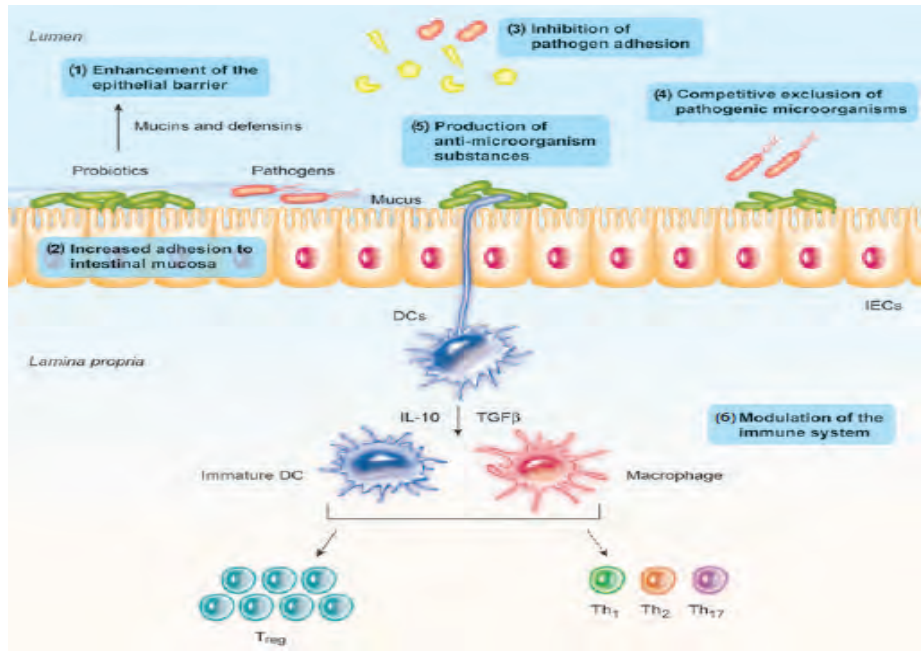
Secara langsung, probiotik dapat berperan sebagai ligan reseptor sistem imun *innate* seperti *Toll-Like Receptor* (TLR), terutama aktivasi TLR-2 dan TLR-4 yang berperan penting dalam jalur sinyal inflamasi. Ikatan dengan TLR juga dapat berpengaruh pada jalur NF- κ B, *Mitogen-activated Protein Kinase* (MAPK), *phosphoinositide-3-kinase-protein kinase B/Akt* (PI3K-PKB/Akt), dan *peroxisome proliferator-activated receptor gamma* (PPAR- γ).⁷ Selain TLR, probiotik juga dapat mengaktifasi *nucleotide-binding oligomerization domain receptor* (NLR) dengan cara melepaskan substansi *low molecular weight* yang dapat menembus membran sel epitel agar dapat berinteraksi dengan NLR.⁷ Mekanisme langsung probiotik lainnya adalah membantu memengaruhi diferensiasi dan fungsi beberapa sel imun yang berhubungan



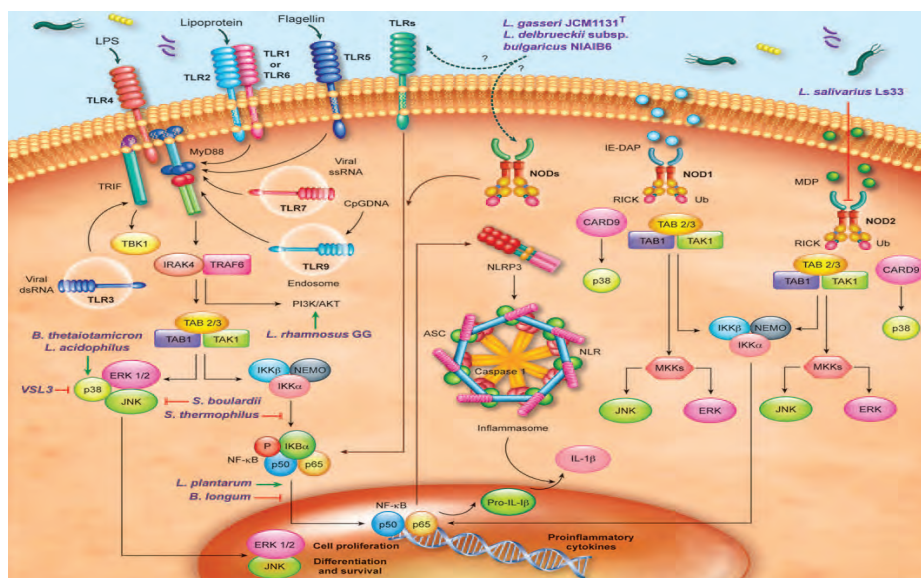
dengan respons inflamasi seperti sel dendritik dan sel T. Pada sel dendritik, probiotik dapat mempengaruhi maturasi, pertahanan, dan fungsi sel tersebut yang penting untuk

menjaga toleransi mikroba komensal dan antigen makanan yang tidak berbahaya.⁷ Pada sel T, probiotik dapat membantu menyediakan sitokin untuk diferensiasi sel T naif menjadi

Th₁, Th₂, Th₁₇, atau sel T regulator seperti Th3, Tr1, regulator CD4+CD25+, supresor CD8+, dan sel $\gamma\delta$ T.⁷ Hal-hal tersebut dapat menjaga homeostasis intestinal.⁷



Gambar 1. Mekanisme Probiotik Secara Garis Besar. Probiotik meningkatkan pertahanan epitel, meningkatkan adhesi mukosa intestinal, menghambat inibisi patogen, melawan patogen secara kompetitif, memproduksi substansi antimikroba, dan memodulasi sistem imun.¹⁵



Gambar 2. Interaksi Probiotik dengan Sistem Imun Intestinal. Sekresi sitokin oleh probiotik untuk regulasi inflamasi. Interaksi probiotik mulai dari ikatan lipoprotein/flagelin dgn TLR4 akan mengaktifasi TRIF, dan ikatan dengan virus dsDNA akan mengaktifasi IRAK4/TRAF dan aktivasi kompleks TAB2/3, TAB1/TAK1. Dengan bantuan *B. thetaioatmicron/L. acidophilus* akan mengaktifasi kompleks p38/ERK1/2/JNK dan akhirnya masuk nukleus mengaktifasi ERK1/2/JNK. Aktivasi tersebut dihambat oleh *S. boulandii/S. thermophilus* yang juga menghambat kompleks IKK β /IKK α /NEMO menjadi P/p60/p65 kedalam sel. Di sisi lain *L. gasseri/L. delbrueckii* akan mengaktifasi TLRs dan NODs. Sementara *L. salivarius* akan menghambat ikatan MDP pada NOD2. NOD1/NOD2 akan berikatan dengan kompleks TAB1/TAB2/3/TAK1 untuk aktivasi IKK β /IKK α /NEMO dan kompleks MKKs/JNK/ERK untuk masuk nukleus dan terlibat dalam proliferasi sel, diferensiasi dan ketahanan sel, dan pelepasan sitokin proinflamasi.¹⁵

Beberapa jenis probiotik juga membantu meregulasi inflamasi melalui kemampuan mereka mensekresi sitokin-sitokin penting.¹⁵ Bakteri probiotik memiliki kemampuan untuk berinteraksi dengan epitel dan sel dendritik serta dengan monosit/makrofaq dan limfosit.¹⁵

Sistem imun dapat dibedakan menjadi sistem imun *innate* dan adaptif. Respons sistem imun adaptif bergantung pada limfosit B dan T yang spesifik untuk beberapa agen. Sedangkan respons sistem imun *innate* bergantung pada *pathogen associated molecular patterns* (PAMP). Respons awal pada patogen dipicu oleh *pattern recognition receptors* (PPR) yang berikatan dengan PAMP, PPR yang paling baik adalah TLR.¹⁵ Pada manusia, TLR1, TLR2, TLR4, TLR5, TLR6, dan TLR10 berhubungan dengan membran luar sel dan merupakan respons awal pada bakteri yang terdapat di permukaan sel dan berhubungan dengan PAMP. Sedangkan TLR3, TLR7, dan TLR9 ditemukan pada permukaan endosom; mereka akan memberi respons awal pada asam nukleat virus dan bakteri yang berhubungan dengan PAMP.¹⁵ Dimerisasi TLR dan *toll-interleukin-1 receptor* (TIR) dapat memicu rekrutmen molekul adaptor seperti MyD88, TIR *domain-containing adaptor protein*, dan TIR *domain-containing adapter inducing IFN- β* (TRIF) untuk menginisiasi aktivasi sinyal. Sinyal TLR (kecuali TLR3) melibatkan MyD88 yang akan mengaktifasi jalur sinyal NF- κ B, sedangkan TLR3 menggunakan TRIF untuk ekspresi IFN tipe 1.¹⁵

Komponen dinding sel *Lactobacillus* dapat memberi sinyal melalui ikatan dengan kombinasi TLR2 dan TLR6 yang akan menginduksi dimerisasi dan aktivasi jalur NF- κ B dengan mediasi MyD88.¹⁵ Stimulasi TLR2 akan meningkatkan produksi sitokin dan meningkatkan resistensi transepitel terhadap invasi bakteri. Selain itu, aktivasi TLR4 juga dapat menginduksi mediator proinflamasi, peningkatan ekspresi TLR2, dan mereduksi ekspresi TLR4 sendiri, sehingga dapat merekrut sel inflamasi dan inisiasi respons pada limpa.¹⁵ Hal ini akan mengontrol replikasi bakteri. TLR9 yang dapat mengenali CpG DNA bakteri, pada bagian basolateral akan memicu degradasi



IκB dan pada bagian apikal akan menginduksi akumulasi sitoplasma IκB dan aktivasi NF-κβ.¹⁵

GUT-LUNG AXIS DAN AKTIVITAS MIKROBIOTA

Perubahan mikrobiota pada tubuh manusia dimulai sesaat setelah lahir dan berkembang hingga usia dua tahun untuk mencapai kondisi mikrobiota yang stabil layaknya pada orang dewasa; mikrobiota ini terdiri dari mikrobiota yang bersifat permanen ataupun sementara.⁸ Mikrobiota dalam sistem gastrointestinal terdiri dari spesies bakteri (*microbiota*), virus (*virome*), dan fungi (mikobiota).⁸ Perubahan komposisi dan keragaman mikrobiota ini terdistribusi sepanjang intestinal, mukosa, dan lumen pada setiap regio intestinal, perubahan tersebut dapat dipengaruhi oleh diet, penggunaan antibiotik, kemoterapi, infeksi gastrointestinal, dan perubahan sistem imun.⁸ Perubahan tersebut akan menyebabkan kondisi ketidakseimbangan mikrobiota yang disebut disbiosis intestinal yang menyebabkan tumbuhnya bakteri patogen oportunistik, perubahan sistem metabolik, dan/atau peningkatan inflamasi.⁸ Mikrobiota intestinal juga diketahui dapat saling memengaruhi imunitas sistem respirasi terutama paru, interaksi ini disebut dengan *gut-lung axis*.¹⁶

Hubungan antara komposisi mikrobiota intestinal dan paru sudah terjadi sejak lahir;¹⁷ hal ini menyebabkan gangguan pada salah satu sistem akan menyebabkan gangguan pada sistem lainnya.¹⁷ Secara garis besar, komposisi mikrobiota paru serupa dengan komposisi mikrobiota intestinal, namun berbeda dalam keragaman spesies.¹⁶ Adanya antigen yang masuk melalui sistem pernapasan selanjutnya akan diproses oleh sel imun *innate* yang ada di paru dan juga akan memicu mikrobiota gastrointestinal yang akan mengaktifkan sistem imun sistemik. Antigen kemudian diproses oleh sel dendritik pada sistem gastrointestinal. Sel dendritik kemudian akan memicu proliferasi dan ekspansi beragam sel T. Selanjutnya, sel T akan menuju ke lokasi inflamasi. Kondisi inflamasi dan produksi metabolit bakteri dipengaruhi oleh komposisi mikrobiota intestinal. Terjadinya disbiosis akan mengganggu proliferasi dan ekspansi sel T, meningkatkan inflamasi, dan hilangnya keseimbangan metabolit bakteri sehingga menimbulkan dampak negatif respons imun sistemik.⁸

PERAN PROBIOTIK SEBAGAI ANTIINFLAMASI PADA INFEKSI COVID-19

Penderita COVID-19 dapat mengalami disbiosis yang ditandai dengan menurunnya *Lactobacillus* dan *Bifidobacterium*, di samping juga akibat penggunaan antibiotik yang sering menyebabkan *antibiotic-associated diarrhea*.¹⁸ Belum banyak studi atau penelitian yang menjelaskan efektivitas penggunaan probiotik dalam mengatasi infeksi COVID-19. Sebagian besar bukti penelitian efek probiotik dilakukan pada virus-virus influenza yang bukan merupakan strain virus SARS CoV-2. Satu penelitian kecil di Cina¹⁹ memperlihatkan adanya disbiosis dengan penurunan jumlah *Lactobacillus* dan *Bifidobacterium* pada penderita COVID-19. Penelitian lain terhadap hewan coba (belum di-review) menunjukkan *Lactobacillus acidophilus* dan *Bacillus clausii* tidak menurunkan ekspresi reseptor *coronavirus* yang diekstrak dari usus halus *murine* dibandingkan model infeksi *post-Salmonella*.²⁰

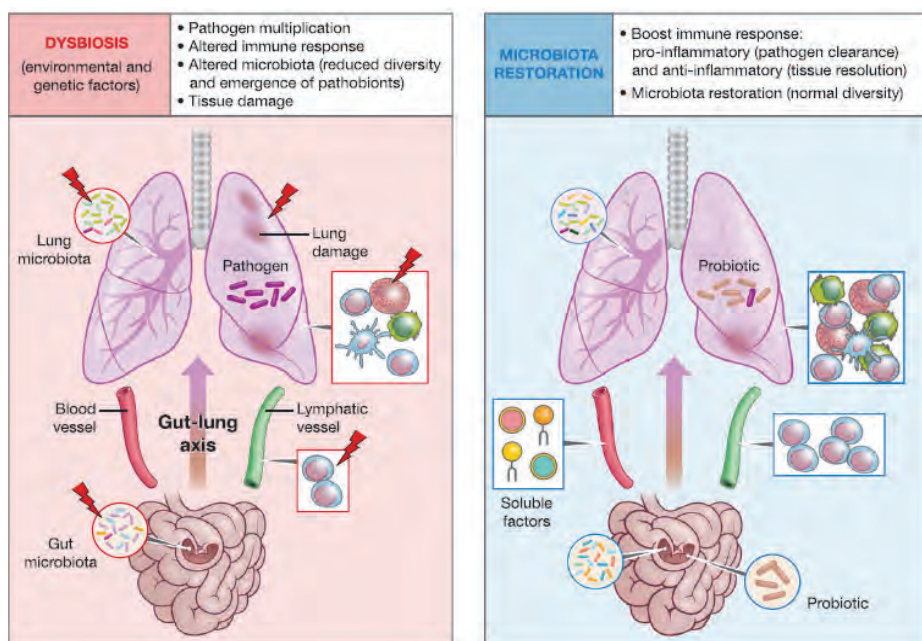
Secara umum efek probiotik pada infeksi virus (khususnya COVID-19) adalah sebagai antiinflamasi dan antivirus. Secara lebih spesifik probiotik akan memiliki pengaruh terhadap interleukin, reduksi jumlah virus, produksi antibodi, dan terhadap reseptor ACE-2.^{1,2,18}

1. Efek terhadap Interleukin

Lactobacillus casei disebutkan dapat menstimulasi sel Th2 dan ekspresi IL17 dan akan membunuh *transmissible gastroenteritis coronavirus* (TGEV).²¹ Pada studi lain, strain *Lactobacillus plantarum* L-137 disebutkan dapat menginduksi IL12 pada hewan tikus.²² Percobaan Kimmel, *et al*,²¹ pada 10 subjek sehat yang mengonsumsi probiotik *Bacillus coagulans* dalam 28 hari menunjukkan adanya penurunan kadar IL-6, IL-8, dan TNF-α. Virus *corona* juga sangat rentan terhadap probiotik. Pemberian *Enterococcus faecium* dapat menurunkan regulasi faktor pro-inflamasi IL-1β, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17 dan TNF-α secara signifikan.²² Penelitian lain menyebutkan strain *Lactobacillus rhamnosus* 4B15 dan *L. gasseri* 4M13 terbukti secara substantif dapat menghambat pelepasan mediator inflamasi seperti: TNF-α, IL-6, IL-1β sebagai sitokin proinflamasi, tetapi meningkatkan IL-10 sebagai sitokin antiinflamasi.²³

2. Efek terhadap Jumlah Virus

Hubungan antara mikrobiom dan kepekaan terhadap infeksi COVID-19 dalam hubungannya dengan kemampuan probiotik untuk menurunkan *viral load* bisa melalui beberapa mekanisme. Penggunaan fermentasi *yoghurt* dengan *Lactobacillus*



Gambar 3. Kondisi Disbiosis pada Infeksi Paru. Interaksi *host*-mikrobiota saat terjadi disbiosis dan restorasi mikrobiota pada infeksi pulmonal. Pada kondisi disbiosis akan terjadi multiplikasi bakteri patogen, perubahan respons imun dan mikrobiota, dan kerusakan jaringan, dari usus ke dalam paru melalui pembuluh darah dan limfe (gambar kiri). Pada saat restorasi mikrobiota, akan terjadi peningkatan respons imun proinflamasi dan antiinflamasi dan pada akhirnya terjadi restorasi mikrobiota yang merupakan kondisi normal.¹⁶



delbruecki ssp bulgaricus secara signifikan akan menurunkan kadar virus influenza pada model tikus.²⁴ Penelitian Maeda, *et al*,²⁵ pada hewan coba menunjukkan bahwa *Lactobacillus plantarum* L-137 dapat menurunkan kadar virus influenza A/FM/1/47 (pada strain tikus yang diadaptasi).

3. Efek terhadap Produksi Antibodi

Penelitian konsumsi kapsul *Bacillus coagulans* GBI-30, 6086 bahwa 1 kapsul sehari terbukti dapat meningkatkan kadar sel CD3+CD69+ dan *interferon-gamma* (IFN- γ).²¹

4. Efek terhadap Reseptor ACE-2

Beberapa penelitian^{15,16} telah membuktikan adanya pengaruh positif probiotik terhadap enzim ACE-2 baik langsung maupun tidak langsung. Selama proses fermentasi makanan,

probiotik akan memproduksi peptida bioaktif yang memiliki kemampuan menghambat enzim ACE-2 pada bagian aktif. Temuan ini memungkinkan teori bahwa probiotik merupakan *blocker* potensial reseptor ACE2 yang berlaku sebagai pintu masuk virus SARS CoV-2 untuk menyerang sel gastrointestinal.² Penelitian Feng, *et al*,²⁰ menggunakan metode *sequencing* RNA menunjukkan bahwa reseptor ACE2 pada SARS-CoV memiliki ekspresi sangat tinggi pada sel enterosit penderita COVID-19. Hal ini dapat berhubungan dengan aktivitas probiotik yang terbukti efektif pada kasus inflamasi pada enterosit.

PENUTUP

Banyak bukti yang menjelaskan hubungan disbiosis dengan terjadinya infeksi COVID-19 pada kondisi gangguan respirasi. Salah

satu mekanisme adalah adanya *gut-lung axis*, yang menunjukkan adanya persamaan pola mikrobiota saluran pencernaan dan pernapasan walaupun dalam jumlah yang jauh lebih kecil.

Sebagian besar penelitian membuktikan efek probiotik sebagai antiinflamasi, antivirus, dan meningkatkan antibodi bukan pada infeksi COVID-19 tetapi pada infeksi virus influenza lainnya. Belum banyak penelitian yang membuktikan peran probiotik terhadap infeksi COVID-19.

Masih dibutuhkan banyak penelitian hubungan patogenesis *coronavirus* dengan mikrobiota usus, termasuk penggunaan probiotik sebagai terapi COVID-19.

DAFTAR PUSTAKA

1. Akour A. Probiotics and COVID-19: Is there any link? *Lett Appl Microbiol.* 2020;71:1 – 12
2. Olaimat A, Aolymat I, Al-Holy M, Ayyash M, Ghoush MA, Al-Nabulsi AA, et al. The potential application of probiotics and prebiotics for the prevention and treatment of COVID-19. *Npj Science of Food.* 2020;4(17):1 – 7
3. Liu M, Zhu H, He Y, Zhu Y, Hu X, Zeng Y. Probiotics for treating Novel Coronavirus with diarrhea: A protocol for systemic review and meta analysis. *Medicine* 2020;99(38):1 – 4
4. Lingeswaran M, Goyal T, Ghosh R, Suri S, Mitra P, Sharma P. Inflammation, immunity and immunogenetics in COVID-19: A narrative review. *Ind J Clin Biochem.* 2020;35(3):260–73
5. Soy M, Keser G, Atagunduz P, Tabak F, Astagunduz I, Kayhan S. Cytokine storm in COVID-19: Pathogenesis and overview of anti inflammatory agents used in treatment. *Clin Rheumatol.* 2020;1 – 10
6. Ali MJ, Hanif M, Haider MA, Ahmed MU, Sundas FNU, Hirani A, et al. Treatment options for COVID-19: A review. *Front Med.* 2020;7(480):1–10
7. Lescheid DW. Probiotics as regulators of inflammation: A review. *Functional Foods in Health and Disease* 2014;4 (7):299–311
8. Samuelson DR, Welsh DA, Shellito JE. Regulation of lung immunity and host defense by the intestinal microbiota. *Front Microbiol.* 2015;6(1085):1–14
9. Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J Pharmaceut Analysis.* 2020;10:102-8
10. Merad M, Martin JC. Pathological inflammation in patients with COVID-19: A key role for monocytes and macrophages. *Nature Rev Immunol.* 2020;20:356–62
11. Lucena TMC, Santos AFS, Lima BR, Borborema MEA, Silva JA. Mechanism of inflammatory response in associated comorbidities in COVID-19. *Diabetes Metabolic Syndrome.* 2020;14:597-600
12. Gogineni VK, Morrow LE, Gregory PJ, Malesker MA. Probiotics: History and evolution. *J Anc Dis Prev Rem.* 2013;1(2):1 – 7
13. Sunaryanto R, Martius E, Marwoto B. Uji kemampuan *Lactobacillus casei* sebagai agensia probiotik. *J Bioteknologi Biosains Indon.* 2014;1(1):9 – 14
14. Thammarutwasik P, Hongpattarakere T, Chantachum S, Kijroongrojana K, Itharat A, Reanmongkol W, et al. Prebiotics – A review. *Songklanakarin J Sci Technol.* 2009;31(4):401–8
15. Bermudez-Brito M, Plaza-Diaz J, Munoz-Quezada S, Gomez-Llorente C, Gil A. Probiotic mechanisms of action. *Ann Nutr Metab.* 2012;61:160–74
16. Dumas A, Bernard L, Poquet Y, Lugo-Villarino G, Neyrolles O. The role of the lung microbiota and the gut-lung axis in respiratory infectious diseases. *Microbiol* 2018;20:1 – 9
17. Enaud R, Prevel R, Ciarlo E, Beaufile F, Wieers G, Guery B, et al. The gut-lung axis in health and respiratory diseases: A place for inter-organ and inter-kingdom crosstalks. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10(9):1–11
18. Pourhossein M, Moravejolahkami AR. Probiotics in viral infections, with a focus on COVID-19: A systematic review. *Isfahan University of Medical Sciences [Internet].* 2020:1 – 10. Available from: https://www.researchgate.net/publication/341362491_Probiotics_in_viral_infections_with_a_focus_on_COVID-19_A_Systematic_Review
19. Xu K, Cai H, Shen Y, Ni Q, Chen Y, Hu, S, et al. Management of corona virus disease-19 (COVID-19): the Zhejiang experience. *J Zhejiang University.* 2020;49(1):0-0
20. Feng Z, Wang Y, Qi W. The small intestine, an underestimated site of SARS-CoV2 infection: From red queen effect to probiotics. *Preprints [Internet].* 2020. Available from: <https://www.preprints.org/manuscript/202003.0161/v1>
21. Kimmel M, Keller D, Farmer S, Warrino D. A controlled clinical trial to evaluate the effect of GanedenBC (30) on immunological markers. *Methods and Findings in Experiment Clin Pharmacol.* 2020;32(2):129-32
22. Tian Z, Yang L, Li P, Xiao Y, Peng J, Wang X. The inflammation regulation effects of *Enterococcus faecium* HDRsEf1 on human enterocyte-like HT-29 cells. *Animal Cells and Systems.* 2016;20(2):70-6
23. Oh NS, Joung JY, Lee JY, Kim Y. Probiotic and anti-inflammatory potential of *Lactobacillus rhamnosus* 4B15 and *Lactobacillus gasseri* 4M13 isolated from infant feces. *PLoS One* 2018;13: e0192021

CONTINUING MEDICAL EDUCATION



24. Nagai T, Makino S, Ikegami S, Itoh H, Yamada H. Effects of oral administration of yogurt fermented with *Lactobacillus delbrueckii* ssp. *Bulgaricus* OLL1073R-1 and its exopolysaccharides against influenza virus infection in mice. *Internat. Immunopharmacol.* 2011;11(12):2246-50
25. Maeda N, Nakamura R, Hirose Y, Murosaki S, Yamamoto Y, Kase T, et al. Oral administration of heat-killed *Lactobacillus plantarum* L-137 enhances protection against influenza virus infection by stimulation of type I interferon production in mice. *Internat Immunopharmacol.* 2009;9(9):1122-5

CME for Doctor

Get the Knowledge and SKP for free

