

## **Kajian Pustaka: Pemanfaatan Eksopolisakarida Bakteri Asam Laktat Probiotik Asal Produk Pangan Fermentasi sebagai Imunomodulator**

(A LITERATURE REVIEW: UTILIZATION OF PROBIOTIC LACTIC ACID BACTERIA EXOPOLYSACCHARIDES FROM FERMENTED FOOD PRODUCTS AS IMMUNOMODULATORS)

**Nur Ashiddiqi Mundiri<sup>1</sup>,  
Imam Megantara<sup>1,2</sup>, Trianing Tyas Kusuma Anggaeni<sup>1,3</sup>**

<sup>1</sup>Program Studi Kedokteran Hewan,  
<sup>2</sup>Departemen Ilmu Kedokteran Dasar,  
<sup>3</sup>Departemen Ilmu Kesehatan Masyarakat,  
Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran  
Jl. Raya Bandung Sumedang km.21, Jatinangor,  
Hegarmanah, Sumedang, Jawa Barat, Indonesia 5363.  
e-mail: drimamtht@gmail.com

### **ABSTRAK**

Meningkatnya kasus yang terkait dengan sistem imun, seperti infeksi mendorong para peneliti untuk menemukan alternatif imunomodulator baru yang aman dan efektif. Eksopolisakarida adalah polisakarida hasil sintesis dari bakteri asam laktat yang dilepaskan pada ekstraseluler sel. Umumnya, eksopolisakarida digunakan sebagai peningkat tekstur dan cita rasa pada industri pangan, namun eksopolisakarida diketahui memiliki potensi sebagai imunomodulator yang berperan dalam sistem imun bawaan pada pencernaan. Eksopolisakarida bakteri asam laktat mampu meningkatkan sistem imun bawaan melalui peran dari *gut associated lymphoid tissue* (GALT). Penggunaan eksopolisakarida sebagai imunomodulator telah banyak dilakukan yang dibuktikan secara *in vitro* dan *in vivo* pada hewan uji tikus dan mencit, dan diperoleh hasil berupa peningkatan aktivitas makrofag, produksi sitokin serta mampu menstimulasi pembentukan IgA. Studi literatur ini membahas mengenai eksopolisakarida sebagai imunomodulator yang meliputi pemanfaatan eksopolisakarida yang dihasilkan oleh bakteri asam laktat dan mekanisme kerja dari bakteri asam laktat dalam mempengaruhi sistem imun bawaan.

Kata-kata kunci: bakteri asam laktat; eksopolisakarida; imunomodulator

### **ABSTRACT**

Cases related to immunity system, like infection, are keep increasing. it prompted the researchers to find new safe and effective immunomodulator alternatives. Exopolysaccharides are polysaccharides synthesized from lactic acid bacteria which are released in extracellular cells. In general, exopolysaccharides are used as texture and flavor enhancers in the food industry, exopolisakarida are known to have potential as immunomodulator, it takes part in digestive system as an innate immune system. Exopolysaccharide of lactic acid bacteria can increase the innate immune system through the role of *gut associated lymphoid tissue* (GALT). The use of exopolysaccharides as immunomodulators has been widely used, proven *in vitro* and *in vivo* in rats and mice, and results in increased activity of macrophages, production of cytokine and being able to stimulate IgA formation. This literature study discusses exopolysaccharides as immunomodulators which include the use of exopolysaccharides produced by lactic acid bacteria and the mechanism of action of lactic acid bacteria in influencing the innate immune system.

Keywords: lactic acid bacteria; exopolysaccharides; immunomodulator

## PENDAHULUAN

Pangan merupakan kebutuhan pokok bagi manusia. Pangan mengandung berbagai sumber energi dan faktor pertumbuhan untuk tubuh. Sumber pangan dapat berasal dari produk pangan hewani maupun nabati. Produk pangan asal hewan memiliki manfaat yang luar biasa dan dapat menjadi bahan pangan yang sesuai untuk berbagai olahan karena komposisi yang mengandung berbagai zat gizi yang diperlukan untuk tubuh manusia (Widyantara *et al.*, 2017).

Hal tersebut membuat produk pangan hewani mudah rusak, sehingga untuk memperpanjang masa simpan, meningkatkan nilai manfaat dari produk pangan, serta pencernaan dilakukan pengolahan dengan cara fermentasi. Pada proses fermentasi berbagai mikroorganisme dilibatkan, salah satunya adalah bakteri asam laktat (BAL). Bakteri asam laktat merupakan salah satu bagian dari mikroflora normal pada pencernaan manusia, berbentuk bulat atau batang dan dapat memproduksi asam laktat sebagai produk akhir metabolik utama selama fermentasi karbohidrat (Quinto *et al.*, 2014). *Inulin* merupakan salah satu eksopolisakarida berkhasiat sebagai prebiotik, penutrisi sel mukosa usus, dan antimikroba yang memiliki manfaat bagi kesehatan (Sanalibaba dan Cakmak, 2016).

Eksopolisakarida adalah suatu polisakarida hasil sekresi dari bakteri asam laktat (BAL) yang dilepaskan pada ekstraseluler di sekitar sel. Kemampuan bakteri asam laktat untuk menghasilkan polisakarida ekstraseluler berantai panjang atau eksopolisakarida (EPS) telah banyak dilaporkan (Imran *et al.*, 2016). Eksopolisakarida yang diproduksi bakteri asam laktat pada produk pangan fermentasi berperan sebagai peningkat cita rasa dan tekstur, selain itu eksopolisakarida terbukti dapat digunakan sebagai aditif pada pangan dan bermanfaat sebagai antikarsinogen, antitumor, penurun kolesterol, serta imunomodulator.

Imunomodulator merupakan suatu substansi yang dapat memodifikasi respons imun dengan menstimulasi mekanisme pertahanan tubuh pada imunitas bawaan atau adaptif yang dapat bekerja sebagai imunostimulan maupun immunosupresor. Menurut Listiani dan Susilawati (2019) imunomodulator dapat digolongkan menjadi tiga macam, yaitu imunostimulan yang meningkatkan fungsi serta aktivitas dari sistem kekebalan tubuh, immunoregulator sebagai pengatur sistem kekebalan tubuh dan immunosupresor sebagai penekan sistem kekebalan tubuh.

Seiring meningkatnya kasus infeksi yang terkait dengan sistem imun, mendorong para peneliti untuk menemukan alternatif immunomodulator baru, salah satunya adalah eksopolisakarida dari bakteri asam laktat. Pada penelitian yang dilaporkan oleh Wasser (2011) didapatkan hasil bahwa beberapa eksopolisakarida yang disintesis oleh bakteri asam laktat memiliki potensi untuk digunakan sebagai zat aditif pada produk fermentasi sebagai

imunomodulator, salah satunya  $\beta$ -glukan.  $\beta$ -glukan terbukti mampu melakukan imunomodulasi pada makrofag secara *in vitro* dan meningkatkan sekresi sitokin antiinflamasi. Penelitian lain yang dilaporkan oleh Tayo *et al.* (2018), menunjukkan eksopolisakarida yang diproduksi oleh *Weissella confuse* (EPSWC) memiliki potensi imunomodulator dengan merangsang produksi IgG dan IgM pada tikus.

Berdasarkan penelitian tersebut eksopolisakarida terbukti dapat meningkatkan sistem imun dan digunakan sebagai imunomodulator serta alternatif dalam pengobatan penyakit. Pemanfaatan bakteri asam laktat dan eksopolisakarida dalam pengobatan memiliki banyak manfaat, lebih ekonomis, dan dapat meminimalisir efek samping (Patel dan Prajapati, 2013), oleh karena itu perlu dilakukan studi literatur mengenai pemanfaatan eksopolisakarida dari bakteri asam laktat asal produk pangan sebagai imunomodulator dengan tujuan mengembangkan sumber ilmiah baik secara praktis maupun teoritis.

## METODE PENELITIAN

Penelusuran literatur ini dilakukan dengan melakukan pencarian data pada basis data *PubMed* (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), *Science Direct* (<https://sciencedirect.com/>), dan *Google Scholar* (<https://scholar.google.com/>) pada bulan Juni 2020 hingga Juli 2020 dengan menggunakan kata-kata kunci “*lactic acid bacteria*”, “*immunomodulator*” dan “*exopolysaccharides*”. Hasil artikel yang ditemukan adalah sebanyak 4.020 artikel, selanjutnya diseleksi sesuai kriteria menjadi 15 artikel. Kriteria artikel dipilih tidak lebih dari 10 tahun terakhir, subjek penelitian adalah bakteri asam laktat (spesies dan jenis tidak spesifik). Data yang diperoleh kemudian dikumpulkan, dianalisis, dan disesuaikan berdasarkan kriteria dari manfaat eksopolisakarida dari bakteri asam laktat asal produk pangan fermentasi sebagai imunomodulator.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Pemanfaatan Eksopolisakarida

Eksopolisakarida adalah polisakarida hasil sintesis dari bakteri asam laktat yang dilepaskan pada ekstraseluler sel (Ates, 2015). Eksopolisakarida telah banyak digunakan dalam berbagai industri, seperti obat-obatan, kosmetik, farmasi, serta dalam industri pangan (Sanalibaba dan Cakmak, 2016). Eksopolisakarida dalam industri pangan digunakan sebagai pengontrol viskositas, peningkat tekstur dan cita rasa, agen pengental dan pelembut pada

makanan, produk makanan rendah kalori, makanan berserat, *dressing salad*, dan lapisan gula pada *frozen food* (Bajpai *et al.*, 2016).

*Kefiran* merupakan salah satu eksopolisakarida yang berasal dari *Lb. kefiranofaciens* dan berfungsi sebagai penurun kolesterol (Moran, 2009). Banyak eksopolisakarida selain *kefiran* yang diproduksi oleh bakteri asam laktat seperti pada Tabel 1, serta memiliki manfaat dalam bidang kesehatan dan industri pangan.

Tabel 1. Aplikasi eksopolisakarida dan oligosakarida fungsional dari bakteri asam laktat

Eksopolisakarida	Manfaat
<i>Dextran</i>	Adjuvan, emulsifier, <i>carrier</i> dan <i>stabilizer</i> pada industri pangan dan obat
<i>Alternan</i>	Prebiotik, pemanis dalam gula-gula, <i>low viscosity bulking agen</i> dan <i>extender</i> dalam makanan
<i>Reuteran</i>	Digunakan pada roti
<i>Levan</i>	Prebiotik, antitumor, agen hipokolesterolemia, perekat ramah lingkungan, <i>Bio Thickener</i> dalam industri makanan
<i>Inulin</i>	Prebiotik, nutrisi sel mukosa usus dan menghambat patogen, pembawa zat obat yang ditargetkan melawan kanker usus besar, pengganti lemak dalam produk makanan
<i>Kefiran</i>	Meningkatkan sifat viskoelastik dari <i>acid milk gels</i> , antimikroba dan penyembuh luka, menurunkan tekanan darah dan kolesterol dalam serum, memperlambat pertumbuhan tumor, meningkatkan imunitas usus
Oligosakarida	Prebiotik, <i>nutraceutical</i> , alternatif antibiotik, aditif makanan, agen pelembab pada kulit, pencegah kanker usus besar, obat dari konstipasi kronis, menurunkan kadar lipid dalam darah
<i>Glucan</i>	<i>Adjunct</i> kultur pada keju
B dan $\alpha$ - <i>glucan</i>	Starter kultur
<i>Novel hetero-EPS</i>	Antioksidan

Sumber: Sanalibaba dan Cakmak, 2016

### **Eksopolisakarida Sebagai Imunomodulator pada Sistem Imun Bawaan**

Eksopolisakarida dari bakteri asam laktat dapat menjadi alternatif sediaan imunomodulator. Eksopolisakarida dapat diklasifikasikan berdasarkan komposisi kimia dan mekanisme biosintesis, menjadi homopolisakarida (HoPSS) dan heteropolisakarida (HePSS). Homopolisakarida tersusun dari satu jenis monosakarida, sedangkan heteropolisakarida terdiri dari unit berulang dua atau lebih jenis monosakarida (Laiño *et al.*, 2016).

Menurut Berecka *et al.* (2013) eksopolisakarida memiliki aktivitas imunostimulan dan mampu meningkatkan kolonisasi bakteri probiotik dalam saluran pencernaan serta bertindak

sebagai antioksidan. Eksopolisakarida dari bakteri asam laktat terbukti memiliki manfaat kesehatan antara lain sebagai prebiotik, pelindung mukosa lambung dan mencegah gastritis, menurunkan kadar kolesterol, serta memodulasi respons imun.

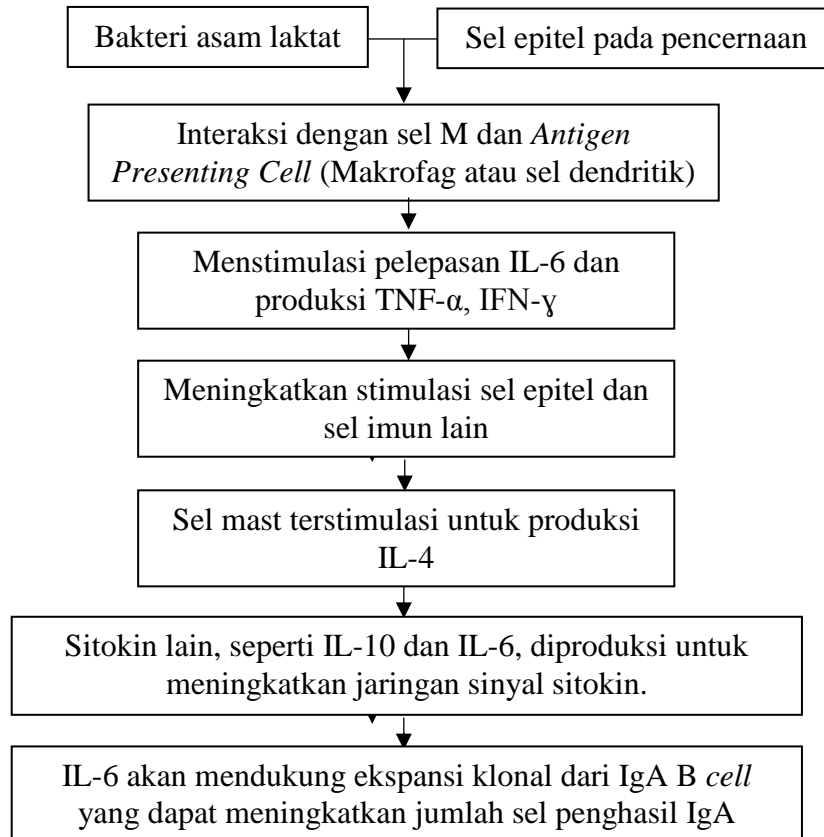
Sistem imun merespons eksopolisakarida dari bakteri asam laktat probiotik dengan memengaruhi sel epitel, sel dendritik (Tang *et al.*, 2015), monosit/makrofag (Kusmiati *et al.*, 2017), dan berbagai jenis limfosit (Liu *et al.*, 2011), seperti sel *natural killer* (NK) dan sel-T baik secara langsung maupun tidak langsung (Salazar *et al.*, 2016). Selain itu berdasarkan laporan penelitian Silva *et al.* (2012) menunjukkan eksopolisakarida mampu menginduksi respons imun pada mukosa usus melalui peran dari *gut associated lymphoid tissue* (GALT).

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Kusmiati *et al.* (2017) menunjukkan eksopolisakarida dari *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus* meningkatkan aktivitas fagositosis dari makrofag pada peritoneum tikus. Hal tersebut sejalan dengan hasil penelitian Wang *et al.* (2020) dengan tujuan menyelidiki aktivitas imunomodulator dari eksopolisakarida (EPS103) dari *Lactobacillus plantarum* JLAU103 secara *in vitro* pada RAW264.7 makrofag, dan didapatkan hasil EPS103 meningkatkan aktivitas fagositik makrofag RAW264.7 dan meningkatkan pelepasan interleukin-6 (IL-6), *tumor necrosis factor- $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ), dan nitrit oksida (NO) dari makrofag RAW264.7. Serta penelitian yang dilakukan oleh Vinderola *et al.*, (2006) berupa pemberian eksopolisakarida *kefiran* secara oral kepada tikus menunjukkan peningkatan IgA dalam usus kecil serta peningkatan terhadap produksi IL-10, IL-6 dan IL-12, sedangkan interferon  $\gamma$ -positif (IFN $\gamma^+$ ) dan *tumor necrosis factor  $\alpha$* -positif (TNF $\alpha^+$ ) tidak mengalami perubahan (Moran, 2009). Pada Tabel 4.2. disajikan berbagai macam eksopolisakarida bakteri asam laktat yang berperan sebagai imunomodulator pada sistem imun bawaan.

Tabel 2. Eksopolisakarida dari bakteri asam laktat sebagai imunomodulator pada sistem imun bawaan

EPS dari Bakteri Asam Laktat	Efek Imunomodulator	Referensi
<i>L. kefiranofaciens</i>	Perubahan konsentrasi IL-4, IL-6, IL-10, dan IFN, pada serum tetapi TNF or IL-12 tidak mengalami perubahan	Slattery <i>et al.</i> , 2019
<i>Lactobacillus plantarum</i> RJF4	Merangsang produksi sitokin oleh makrofag, terutama <i>tumor necrosis factor α</i> (TNF- $\alpha$ ), interleukin 6 (IL-6), IL-1b dan IL-12	Dilna <i>et al.</i> , 2015
<i>Bifidobacter breve</i>	Mengaktifkan sel dendritik pada usus untuk menghasilkan sel Treg yang memproduksi IL-10	Jeon <i>et al.</i> , 2012
<i>Clostridium butyricum</i>	Menstimulai pengembangan makrofag anti-inflamasi IL-10 melalui TLR2	Hayashi <i>et al.</i> , 2013
<i>B. animalis subsp. lactis</i> IPLA R1	Menekan sitokin pro-inflamasi IL-6 dan mempromosikan sintesis sitokin <i>regulatory</i> TGF- $\beta$	Salazar <i>et al.</i> , 2014
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> RW-9595M	Memproduksi sitokin anti-inflamasi IL-10 yang menyebabkan immunosupresi	Bleau <i>et al.</i> , 2010
<i>Leuconostoc mesenteroides</i> NTM048	Menginduksi pembentukan IgA dan meningkatkan barrier pada mukosa dan mempengaruhi respon imun sistemik	Matsuzaki <i>et al.</i> , 2014, 2015
<i>Leuconostoc citreum</i> L3C1E7	Menekan sintesis dari IgE yang spesifik terhadap allergen	Lopes <i>et al.</i> , 2017
<i>Bifidobacterium longum</i>	Meningkatkan produksi IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-6	Inturri <i>et al.</i> , 2017
<i>Lactococcus lactis subsp. Lactis</i>	Merangsang proliferasi limfosit limpa tikus, dan sangat meningkatkan level TNF- $\alpha$ , IL-2 dan IL-6 mRNA dalam sel limpa.	Pan <i>et al.</i> , 2015
<i>Lactobacillus plantarum</i> JLAU103	Meningkatkan aktivitas fagositik dan meningkatkan pelepasan interleukin-6 (IL-6), <i>tumor necrosis factor-α</i> (TNF- $\alpha$ ), dan nitrat oksida (NO) dari makrofag RAW264.7	Wang <i>et al.</i> , 2020
<i>Bifidobacterium</i> spp	Merangsang pelepasan sitokin inflamasi, seperti IL-6 dan IL-8 pada Caco-2	Cantabrana <i>et al.</i> , 2014

### Mekanisme Bakteri Asam Laktat sebagai Imunomodulator pada Sistem Imun Bawaan



Keterangan:

□ = proses

↓ = berimplikasi pada

Diagram 1. Mekanisme bakteri asam laktat sebagai imunomodulator

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Koboziev *et al.* (2014), bahwa mikroflora pada sistem pencernaan memiliki peranan penting dalam menjaga homeostasis pada usus. Hal tersebut ditandai dengan stimulasi diferensial sel epitel usus dan sel imun yang terkait dengan sistem pencernaan, seperti sel dendritik dan makrofag. Eksopolisakarida dari bakteri komensal atau bakteri menguntungkan telah mendapat perhatian karena kemampuannya dalam memperantarai komunikasi dengan lingkungan sekitar termasuk kepada sel inang, serta manfaatnya terhadap kesehatan tubuh. Beberapa penelitian melaporkan bahwa eksopolisakarida dari bakteri komensal dan probiotik mampu memodulasi respons imun sistemik dan mukosa, serta memberikan manfaat dalam meningkatkan kesehatan (Patel dan Prajapati, 2013).

Aktivitas imunomodulator bakteri asam laktat probiotik dapat mempengaruhi respons sistem imun (Negi *et al.*, 2019). Pada saat bakteri asam laktat masuk ke dalam saluran

pencernaan dan menempel pada epitel, sel M (*microfold cell*) akan merespon eksopolisakarida tersebut dan membawa masuk ke dalam sel epitel (Dillon dan Lo, 2019), serta menginduksi pelepasan IL-6 (Kuhn *et al.*, 2014). *Antigen presenting cell* (APC) seperti makrofag atau sel dendritik (DC) dalam sel epitel akan merespon hal tersebut dan memicu produksi berbagai sitokin, seperti TNF- $\alpha$  dan IFN- $\gamma$  yang akan meningkatkan stimulasi sel epitel dan memicu respons imun lain, pada saat ini sel mast akan terstimulasi untuk menghasilkan IL-4, IL-10 dan IL-6 untuk meningkatkan jaringan sinyal sitokin. Produksi dari IL-6 akan mendukung ekspansi klonal dari IgA sel B dan dapat meningkatkan jumlah sel penghasil IgA dalam lamina propria usus (Saputro *et al.*, 2019).

Penelitian ini tidak dapat menggambarkan mekanisme dari eksopolisakarida bakteri asam laktat sebagai imunomodulator secara detil, seperti reseptor apa yang dipengaruhi dan produksi antibodi apa yang terbentuk dari sistem imun adaptif melalui sistem pencernaan karena studi tentang mekanisme eksopolisakarida sebagai imunomodulator masih jarang dilaporkan.

### **SIMPULAN**

Eksopolisakarida telah banyak digunakan sebagai peningkat tekstur dan cita rasa dalam industri pangan serta memiliki potensi sebagai alternatif imunomodulator. Eksopolisakarida yang dihasilkan oleh bakteri asam laktat memiliki kemampuan dalam meningkatkan aktivitas makrofag, produksi sitokin dan menstimulasi pembentukan IgA.

### **SARAN**

Ulasan ini telah menjelaskan berbagai macam manfaat eksopolisakarida dari bakteri asam laktat sebagai imunomodulator. Berdasarkan hal tersebut perlu dilakukan penelitian atau kajian yang lebih mendalam perihal penggunaan hewan uji selain pada tikus dengan mempertimbangkan prinsip *animal welfare*. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mempelajari mekanisme dari eksopolisakarida dalam mempengaruhi sistem imun adaptif.

### **UCAPAN TERIMA KASIH**

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Program Studi Kedokteran Hewan, Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran, serta seluruh pihak yang turut membantu dalam proses penulisan *review* ini.



## DAFTAR PUSTAKA

- Ates O. 2015. Systems Biology of Microbial Exopolysaccharides Production. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology* 3(12):1-16.
- Bajpai VK, Rather IA, Majumder R, Shukla S, Aeron A, Kim K, Kang SC, Dubey RC, Maheshwari DK, L J, Park YH. 2016. Exopolysaccharide and lactic acid bacteria: Perception, functionality and prospects. *Bangladesh Journal of Pharmacology* 11(1): 1-23.
- Berecka MP, Waśko A, Szwajgier D, Choma A. 2013. Bifidogenic and antioxidant activity of exopolysaccharides produced by *Lactobacillus rhamnosus* E/N cultivated on different carbon sources. *Polish Journal of Microbiology* 62(2): 181-188.
- Bleau C, Monges A, Rashidan K, Laverdure JP, Lacroix M, Calsteren VMR., Millette M, Savard R, Lamontagne L. 2010. Intermediate chains of exopolysaccharides from *Lactobacillus rhamnosus* RW-9595M increase IL-10 production by macrophages. *Journal of Applied Microbiology* 108(2): 666-675.
- Cantabrana CH, Sánchez B, Milani C, Ventura M, Margolles A, Madiedo PR. 2014. Genomic overview and biological functions of exopolysaccharide biosynthesis in *bifidobacterium*. *Applied and Environmental Microbiology* 80(1): 9-18.
- Dillon A, Lo DD. 2019. M cells: Intelligent engineering of mucosal immune surveillance. *Frontiers in Immunology* 10(7): 1-13.
- Dilna SV, Surya H, Aswathy RG, Varsha KK, Sakthikumar DN, Pandey A, Nampoothiri, K. M. 2015. Characterization of an exopolysaccharide with potential health-benefit properties from a probiotic *Lactobacillus plantarum* RJF4. *LWT - Food Science and Technology* 64(2): 1179-1186.
- Hayashi A, Sato T, Kamada N, Mikami Y, Matsuoka K, Hisamatsu T, Hibi T, Roers A, Yagita H, Ohteki T, Yoshimura A, Kanai T. 2013. A single strain of *Clostridium butyricum* induces intestinal IL-10-producing macrophages to suppress acute experimental colitis in mice. *Cell Host & Microbe* 13(6): 711-722.
- Imran MYM, Reehana N, Jayaraj KA, Ahamed AAP, Dhanasekaran D, Thajuddin N, Alharbi NS, Muralitharan G. 2016. Statistical optimization of exopolysaccharide production by *Lactobacillus plantarum* NTMI05 and NTMI20. *International Journal of Biological Macromolecules* 93: 731-745.
- Inturri R, Mangano K, Santagati M, Intrieri M, Marco RD, Blandino G. 2017. Immunomodulatory Effects of *Bifidobacterium longum* W11 Produced Exopolysaccharide on Cytokine Production. *Current Pharmaceutical Biotechnology* 18(11): 883-889.
- Jeon SG, Kayama H, Ued Y, Takahashi T, Asahara T, Tsuji H, Tsuji NM, Kiyono H, Ma JS, Kusu T, Okumura R, Hara H, Yoshida H, Yamamoto M, Nomoto K, Takeda K. 2012. Probiotic *Bifidobacterium breve* induces IL-10-producing Tr1 cells in the colon. *PLoS Pathogens* 8(5): 1-15.
- Koboziev I, Webb CR, Furr KL, Grisham MB. 2014. Role of the enteric microbiota in intestinal homeostasis and inflammation. *Free Radical Biology and Medicine*. 68: 122-133.
- Kuhn KA, Manieri NA, Liu TC, Stappenbeck TS. 2014. IL-6 stimulates intestinal epithelial proliferation and repair after injury. *PLOS ONE* 9(12): 1-18.
- Kusmiati, Kukihi F, Afiati F. 2017. Exopolysaccharide (EPS) activity test of lactic acid bacteria (LAB) as immunomodulatory. *Jurnal Ilmu Ternak dan Veteriner* 21(3): 182-189.
- Laiño J, Villena J, Kanmani P, Kitazawa H. 2016. Immunoregulatory Effects Triggered by Lactic Acid Bacteria Exopolysaccharides: New Insights into Molecular Interactions with Host Cells. *Microorganisms* 4(3): 1-16.

- Listiani N, Susilawati Y. 2019. Potensi tumbuhan sebagai immunostimulan. *Farmaka*. 17(2): 222–230.
- Liu CF, Tseng KC, Chiang SS, Lee BH, Hsu WH, Pan TM. 2011. Immunomodulatory and antioxidant potential of *Lactobacillus* exopolysaccharides. *J Sci Food Agric* 91(12): 2284–2291.
- Lopes MFPD, Nagy A, Stanton C, Ross PR, Gelencsér E, Silva CCG. 2017. Immunomodulatory activity of exopolysaccharide producing *Leuconostoc citreum* strain isolated from Pico cheese. *Journal of Functional Foods*. 33: 235-243.
- Matsuzaki C, Kamishima K, Matsumoto K, Koga H, Katayama T, Yamamoto K, Hisa K. 2014. Immunomodulating activity of exopolysaccharide-producing *Leuconostoc mesenteroides* strain NTM048 from green peas. *Journal of Applied Microbiology* 116(4): 980-989.
- Matsuzaki C, Hayakawa A, Matsumoto K, Katoh T, Yamamoto K, Hisa K. 2015. Exopolysaccharides Produced by *Leuconostoc mesenteroides* Strain NTM048 as an Immunostimulant to Enhance the Mucosal Barrier and Influence the Systemic Immune Response. *J. Agric. Food Chem* 63(31): 7009-7015.
- Moran, A. 2009, *Microbial Glycobiology*. 1<sup>th</sup> ed. Edited by A. Moran, O. Holst, P. Brennan, Mark. VI. Amsterdam. Elsevier. Hlm 887-895.
- Negi S, Das DK, Pahari S, Nadeem S, Agrewala JN. 2019. Potential role of gut microbiota in induction and regulation of innate immune memory. *Frontiers in Immunology*. 10(10): 1-12.
- Pan D, Liu J, Zeng X, Liu L, Li H, Guo Y. 2015. Immunomodulatory activity of selenium exopolysaccharide produced by *Lactococcus lactis* subsp. *Lactis*. *Food and Agricultural Immunology* 26(2): 248–259.
- Patel A, Prajapati JB. 2013. Food and Health Applications of Exopolysaccharides produced by Lactic acid Bacteria. *Adv Dairy Res* 1(2): 1–7.
- Quinto EJ, Jiménez P, Caro I, Tejero J, Mateo J, Girbés T. 2014. Probiotic Lactic Acid Bacteria: A Review. *Food and Nutrition Sciences* 5(18): 1765–1775.
- Salazar N, López P, Garrido P, Moran J, Cabello E, Gueimonde M, Suárez A, González C, Gavilán, CGDLR, Madiedo PR. 2014. Immune modulating capability of two exopolysaccharide-producing bifidobacterium strains in a wistar rat model. *BioMed Research International* (5): 1–9.
- Salazar N, Gueimonde M, Gavilán, CGDLR, Madiedo PR. 2016. Exopolysaccharides Produced by Lactic Acid Bacteria and Bifidobacteria as Fermentable Substrates by the Intestinal Microbiota. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 56(9): 1440–1453.
- Sanalibaba P, Cakmak GA. 2016. Exopolysaccharides Production by Lactic Acid Bacteria. *Applied Microbiology: open access* 2(2): 1–5.
- Saputro ID, Putra ON, Pebrianton H, Suharjono. 2019. Effects of probiotic administration on iga and IL-6 level in severe burn patients: A randomized trial. *Annals of Burns and Fire Disasters* 32(1): 70–76.
- Silva VDO, Foureaux RDC, Araujo TS, Peconick AP, Zangeronimo MG, Pereira LJ. 2012. Effect of probiotic administration on the immune response: A systematic review of experimental models in rats. *Braz. Arch. Biol. Technol* 55(5): 685–694.
- Slattery C, Cotter PD, O’Toole PW. 2019. Analysis of health benefits conferred by *Lactobacillus* species from kefir. *Nutrients* 11(6): 1–24.
- Tang Y, Dong W, Wan K, Zhang L, Li C, Zhang L, Liu N. 2015. Exopolysaccharide produced by *Lactobacillus plantarum* induces maturation of dendritic cells in BALB/c mice. *PLOS ONE* 10(11): 1–16

- Tayo BA, Ishola R, Oyewunmi T. 2018. Characterization, antioxidant and immunomodulatory potential on exopolysaccharide produced by wild type and mutant *Weissella confusa* strains. *Biotechnology Reports* 19: 1–8.
- Vinderola G, Perdigón, G, Duarte J, Farnworth E, Matar C. 2006. Effects of the oral administration of the exopolysaccharide produced by *Lactobacillus kefiranoformis* on the gut mucosal immunity. *Cytokine* 36(5): 254–260.
- Wang J, Fang X, Wu T, Fang L, Liu C, Min W. 2020. In vitro immunomodulatory effects of acidic exopolysaccharide produced by *Lactobacillus planetarium* JLAU103 on RAW264.7 macrophages. *International Journal of Biological Macromolecules* 156: 1308–1315
- Wasser SP. 2011. Current findings, future trends, and unsolved problems in studies of medicinal mushrooms. *Applied Microbiology and Biotechnology* 89(5): 1323–1332.
- Widyantara GM, Bagus I, Swacita N, Agung A, Oka G, Rudyanto MD. 2017. Nutrition Level and Physical Quality of Bali Beef According To the Sex and Age of Cattle. *Buletin Veteriner Udayana* 9(2): 156–163