

Kajian Pustaka: Probiotik dan Prebiotik Meningkatkan Imunitas untuk Mencegah Infeksi Virus Covid 19

(PROBIOTICS AND PREBIOTICS INCREASE IMMUNITY TO PREVENT COVID 19 VIRUS INFECTION: A REVIEW ARTICLE)

Raden Haryo Bimo Setiarto, Nunuk Widhyastuti

Bidang Mikrobiologi, Pusat Penelitian Biologi,
Badan Riset dan Inovasi Nasional (BRIN)
Jalan Raya Jakarta-Bogor Km 46,
Kawasan Cibinong Science Center
Cibinong, Bogor, Jawa Barat, Indonesia 16911
Email: haryobimo88@gmail.com

ABSTRACT

Corona virus disease 2019 (Covid-19) caused by the severe acute respiratory syndrome-corona virus (SARS-CoV-2) was an ongoing global pandemic. SARS-CoV-2 affects human respiratory tract epithelial cells causing a pro-inflammatory cytokine storm and chronic lung inflammation. Cytokine storm was an offensive inflammatory response to Covid-19 infection in some patients. These cytokine storms could damage the lungs, digestive tract, brain, cardiovascular system, liver, kidneys, microcirculation, and eyes with many patients dying every day, efforts to find vaccines and special antiviral drug preparations were currently being explored. The mechanisms of probiotics, prebiotics, and diets with anti-SARS-CoV-2 immunity had presented opportunities for the discovery of microbial therapies to prevent and treat Covid-19. Probiotics were lived microorganisms which when administered in appropriate and adequate amounts could provide health benefits for the human digestive tract. Prebiotics were selective food ingredients needed by intestinal probiotic microbes as a source of nutrients for their growth and viability. Various emerging scientific evidence supports the hypothesis that probiotics and prebiotics acted as antiviral and immunomodulators that could improve the human immune system. The mechanism of prebiotics in enhancing immunity against Covid-19 was by promoting the maturation, differentiation, and reproduction of lymphocytes and macrophages, activating the reticuloendothelial system, increasing the proportion of CD8+ IEL. The mechanism of probiotics in increasing immunity to fight Covid-19 was by increasing the activity of T cells (T-suppressor, T-helper (CD4+), Natural Killer cells, increasing IL-10, increasing the phagocytic capacity of polymorphonuclear (PMN) cells.

Keywords: functional food; immunomodulator; prebiotic; probiotic; SARS-CoV-2 virus

ABSTRAK

Corona virus disease 2019 (Covid-19) yang disebabkan oleh *severe acute respiratory syndrome-corona virus 2* (SARS-CoV-2) adalah pandemi global yang sedang berlangsung. Agen SARS-CoV-2 memengaruhi sel-sel epitel saluran pernapasan manusia yang menyebabkan badai sitokin proinflamasi dan peradangan paru-paru secara kronis. Badai sitokin adalah respons inflamasi ofensif akibat infeksi Covid-19 pada beberapa pasien. Badai sitokin ini dapat merusak paru-paru, saluran pencernaan, otak, sistem kardiovaskuler, hati, ginjal, mikrosirkulasi, dan mata. Akibatnya telah sangat banyak pasien yang meninggal setiap hari, berbagai upaya untuk menemukan vaksin dan sediaan obat antivirus khusus saat ini terus dieksplorasi. Mekanisme probiotik, prebiotik, dan diet dengan kekebalan anti-SARS-CoV-2 telah menghadirkan peluang bagi penemuan terapi mikroba untuk mencegah dan mengobati Covid-19. Probiotik adalah mikroorganisme hidup yang bila diberikan dalam jumlah yang tepat dan memadai dapat memberikan manfaat kesehatan bagi saluran pencernaan manusia. Prebiotik adalah bahan pangan selektif yang dibutuhkan oleh mikroba probiotik usus sebagai sumber nutrisi untuk pertumbuhan dan viabilitasnya. Berbagai bukti ilmiah yang muncul mendukung hipotesis bahwa probiotik dan prebiotik berperan sebagai antivirus dan imunomodulator yang dapat meningkatkan sistem imun manusia.

Mekanisme prebiotik dalam meningkatkan imunitas untuk melawan Covid-19 adalah dengan mempromosikan pematangan, diferensiasi, dan reproduksi limfosit dan makrofag, mengaktifkan sistem retikuloendotelial, meningkatkan proporsi CD8+ IEL. Mekanisme probiotik dalam meningkatkan imunitas untuk melawan Covid-19 adalah dengan meningkatkan aktivitas sel T (T-supresor, T-helper (CD4+), selsel *Natural Killer*, meningkatkan interleukin 10 (IL-10), meningkatkan kapasitas fagositosis sel polimorfonuklear (PMN).

Kata-kata kunci: imunomodulator; pangan fungsional; prebiotik; probiotik; SARS-CoV-2

PENDAHULUAN

Badan dunia FAO dan WHO menyepakati definisi probiotik adalah mikroorganisme hidup yang bila diberikan dalam jumlah yang tepat dapat memberikan manfaat kesehatan bagi saluran pencernaan manusia (Erickson dan Hubbard, 2000). Aspek vital mengenai pemilihan dan produksi probiotik di antaranya adalah parameter patogenisitas, resistansi terhadap antibiotik, viabilitas dan stabilitas dalam saluran pencernaan, modulasi menguntungkan dari sistem kekebalan tubuh, fitur antagonis, dan stabilitas genetik maupun fisiologis. Sementara itu konsep prebiotik telah didefinisikan sebagai komponen nutrisi yang paling cocok memberikan peluang untuk modifikasi biologis tertentu, baik dalam konstituen maupun kinerja mikrobiota saluran pencernaan yang memiliki manfaat sehat pada inang (Roberfroid, 2007). Saat ini, para peneliti sedang menyelidiki penggunaan probiotik dan prebiotik untuk memerangi endemik dan pandemi *severe acute respiratory syndrome-corona virus 2* (SARS-CoV-2) atau *corona virus disease 2019* (Covid-19) (Infusino *et al.*, 2020; He *et al.*, 2020).

Alasan penggunaan probiotik pada Covid-19 sebagian besar saat ini masih berasal dari bukti tidak langsung (Mak *et al.*, 2020). Pemahaman saat ini adalah bahwa mikrobioma usus disebut sebagai genom kolektif dari beragam mikrobiota yang berada di saluran pencernaan manusia dapat mengatur dan diatur oleh virus yang menyerang, memfasilitasi efek stimulasi atau penekanan. Beberapa bakteri usus komensal dapat berkontribusi untuk pertahanan terhadap patogen potensial dengan berkomunikasi dengan sel manusia dan mempromosikan interaksi sistem imun yang menguntungkan (Cabinian *et al.*, 2018). Hal ini menggambarkan bagaimana mekanisme paparan mikrob pangan, termasuk probiotik atau prebiotik, dapat berdampak positif pada fungsi kekebalan tubuh selama infeksi virus Covid-19.

Saluran pencernaan adalah organ imunologis terbesar dalam tubuh dan rumah bagi triliunan mikrob. Hubungan antara saluran pencernaan dan Covid-19 telah didukung oleh laporan gejala gangguan saluran pencernaan seperti diare pada pasien Covid-19 (Ng dan Tilg, 2020). Mikrob yang berada di usus manusia adalah kontributor utama untuk metabolisme dan kekebalan inang dan mewakili target potensial untuk terapi yang baru (Grifoni *et al.*, 2020). Dalam tinjauan perspektif kajian/*review* ini, disajikan bukti-bukti terbaru yang menunjukkan tentang peran probiotik dan prebiotik dalam mencegah infeksi virus COVID-19 dan menstimulasi sistem imun.

Bakteri Probiotik yang Paling Penting

Jenis probiotik yang paling umum termasuk dalam genus *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, dan *Saccharomyces*, dan tujuh jenis probiotik yang paling umum termasuk *B. animalis subsp. animalis*, *B. animalis subsp. lactis*, *B. longum*, *L. acidophilus*, *L. reuteri*, *L. casei*, dan *S. boulardii*. *Bifidobacterium* spp. merupakan bakteri Gram-positif, tidak membentuk spora, anaerobik, sering bercabang dengan bentuk bifid, bakteri nonmotil. *Bifidobacterium* spp. banyak diisolasi dari saluran pencernaan manusia, saluran pencernaan bayi yang disusui, mulut, vagina, dan karies gigi (Gavini *et al.*, 2006). Bakteri *B. animalis subsp. animalis* dan *B. animalis subsp. lactis* memiliki kemampuan untuk tumbuh dengan baik pada kultur susu dan tahan asam serta stres oksidatif, berperan sebagai imunomodulator dan peningkatan fungsi barrier usus. Banyak strain *B. longum* dapat menkolonisasi usus karena kemampuannya yang bersifat resistan terhadap garam empedu dan asam lambung di saluran pencernaan. Selain itu, penelitian terbaru melaporkan bahwa beberapa strain *B. longum* dapat memetabolisme beberapa oligosakarida untuk menghasilkan asam asetat (produk akhir primer) dan asam laktat dan format.

Lactobacillus spp. adalah bakteri Gram-positif yang tidak membentuk endospora dan memiliki kemampuan untuk mentolerir oksigen (mikroaerofilik). Beberapa spesies *Lactobacillus* dapat memfermentasi gula menjadi asam laktat (homofermentasi), dan spesies lain juga dapat menghasilkan asam laktat atau alkohol (homofermentasi). Strain *L. acidophilus* memetabolisme gula menjadi asam laktat (homofermentasi) dan dapat tumbuh di lingkungan yang memiliki pH rendah. Bakteri *L. reuteri* diidentifikasi sebagai mikrobioma usus manusia asli dan juga telah diisolasi dari mamalia dan makanan. Probiotik ini merupakan bakteri heterofermentatif dengan kemampuan memproduksi reuterin yang menunjukkan sifat antimikrob spektrum luas (Britton, 2017; Lee *et al.*, 2017).

Bakteri *S. boulardii* adalah strain *S. cerevisiae* yang memiliki karakteristik genom tertentu yang memberikan aktivitas biologis terhadap berbagai gangguan lambung dan usus dan diare yang terkait dengan antibiotik. Strain ini memiliki ciri fisiologis yang khas yaitu toleransi terhadap perbedaan pH, suhu, dan cekaman saluran pencernaan seperti enzim, asam, dan garam empedu. Bakteri *S. boulardii* juga memiliki protein adhesi unik yang berfungsi untuk menghalangi adhesi mikrob patogen ke membran mukosa di lambung dan usus (Khatri *et al.*, 2017; Tiago *et al.*, 2012).

Corona Virus Disease 2019 (Covid-19)

Coronavirus (CoV) adalah keluarga besar virus yang memiliki kompartemen pelengkap seperti mahkota di permukaannya. Human coronavirus (CoV) diidentifikasi pada pertengahan 1960-an, dan saat ini tujuh jenis CoV berikutnya telah diidentifikasi memiliki kemampuan untuk menyebabkan beberapa gejala ringan, sedang, dan berat yaitu 229E (alpha), NL63 (alpha), OC43 (beta), HKU1 (beta), MERS-CoV (Middle East respiratory syndrome, atau MERS), SARS-CoV (severe acute respiratory syndrome, atau SARS), dan SARS-CoV-2 (Covid-19) yang dapat diterapkan untuk penyakit coronavirus 2019 (Covid-19).

Penularan SARS-CoV-2 dari manusia ke manusia terjadi melalui *droplet* saluran pernapasan. Selama masuk ke dalam sel, SARS-CoV-2 menggunakan glikoprotein spike (S) untuk berikatan dengan reseptor angiotensin converting enzyme 2 yang ada pada sel epitel inang manusia. Sel epitel alveolus tipe 2 terdapat pada saluran cerna manusia, paru-paru,

jantung, dan ginjal sehingga bertindak sebagai reservoir untuk proliferasi dan replikasi virus. Paru-paru manusia memiliki area permukaan yang luas yang ditutupi dengan sel epitel alveolus tipe 2. Hal ini dapat menjadi alasan kerentanan paru-paru yang lebih tinggi terhadap infeksi Covid-19 dibandingkan dengan organ tubuh lainnya. Penetrasi virus corona ke dalam jaringan paru-paru bertanggung jawab untuk memunculkan respons inflamasi lokal dan manifestasi penyakit. Perkembangan penyakit menyebabkan ketidakseimbangan dalam homeostasis redoks dan peningkatan radikal bebas secara tiba-tiba, yang menyebabkan kerusakan sel. Serum pasien Covid-19 mengalami peningkatan sitokin proinflamasi TNF, IFN, IL-2, IL-6, IL-7, dan granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF). Oleh karena itu, induksi badai sitokin proinflamasi adalah akar penyebab dibalik peradangan kronis pada manusia (Ragab *et al.*, 2020).

Selama terjadinya badai sitokin, peningkatan kadar sitokin dan kemokin proinflamasi yang bersirkulasi menyebabkan sindrom gangguan pernapasan akut (Huang *et al.*, 2020). Respons inflamasi sistemik yang menyimpang menyebabkan kerusakan pada paru-paru, jantung, ginjal, dan hati, sehingga menyebabkan kematian (Ragab *et al.*, 2020). Selain itu, infeksi Covid-19 dikaitkan dengan disbiosis mikrobiota usus yang menyebabkan melimpahnya bakteri patogen pada saluran pencernaan manusia. Studi terbaru pada pasien Covid-19 yang berasal dari Provinsi Zhejiang (Tiongkok) melaporkan infeksi saluran pencernaan seperti mual, muntah, atau diare. RNA virus SARS-CoV-2 terdeteksi di lambung, duodenum, esofagus, rektum, dan spesimen tinja pasien. Produksi sitokin secara tiba-tiba dipicu oleh penyakit Covid-19. Selain itu, *viral load* mukosa yang berlebihan mengubah mikroflora usus, yang menyebabkan hilangnya integritas barrier usus dan menimbulkan penyakit kronis pada manusia.

Interaksi Mikrobioma Probiotik Usus dan Kekebalan Paru-Paru pada Infeksi SARS-CoV-2

Manipulasi mikrobiota usus oleh antibiotik, probiotik, prebiotic merupakan strategi terapi yang menjanjikan untuk penyakit paru-paru dalam studi klinis dan eksperimental (Zhang *et al.*, 2020a). Patogenesis infeksi SARS-CoV-2 berkaitan dengan disfungsi respons imun termasuk infiltrasi berlebihan dari monosit,

makrofag, sel T, badai sitokin sistemik, pneumonia dan kerusakan multi-organ. Penelitian Xu *et al.* (2020) menggambarkan temuan patologis pada SARS-CoV-2 yang parah dan menunjukkan infiltrat sel imun yang menyimpang di paru-paru. Dalam hal ini, pengurangan dan kelelahan fungsional sel T CD8+ ditunjukkan secara paralel dengan peningkatan kadar sitokin inflamasi pada pasien Covid-19 yang parah (Diao *et al.*, 2020). Hal yang terpenting adalah mikrobiota usus memengaruhi keseimbangan antara respons pro-inflamasi dan regulasi serta membentuk sistem kekebalan inang (Zheng *et al.*, 2020). Prebiotik menyediakan energi untuk pertumbuhan probiotik. Beberapa probiotik termasuk Bacillus, Lactobacilli, Bifidobacteria telah dilaporkan memiliki aktivitas kekebalan positif terhadap infeksi saluran pernapasan atas, melalui peningkatan aktivitas *Natural Killer Cell*, peningkatan T supresor maupun sel T helper, penurunan limfosit B, peningkatan konsentrasi IgA saliva, peningkatan IL-10, serta produksi dan peningkatan kadar interferon-alfa.

PEMBAHASAN

Peran Probiotik Terhadap Infeksi SARS-CoV-2

Sebagian besar orang telah mengetahui efek menguntungkan dari probiotik terkait perbaikan

keseimbangan mikrob usus dan kesehatan saluran pencernaan. Sekarang telah ditemukan bukti substansial bahwa probiotik dapat memberikan manfaat sebagai imunomodulator dengan memodulasi fungsi kekebalan inang (Klaenhammer *et al.*, 2012). Probiotik telah terbukti membentuk himpunan bagian sel T (Lee dan Kim, 2017), merangsang produksi peptida antimikrob oleh sel Paneth dan mengarahkan diferensiasi sel Th17 di saluran usus kecil. Memahami proses imunologi yang mendasari manifestasi klinis infeksi SARS-CoV-2 sangat penting untuk melakukan identifikasi dan desain rasional terapi yang efektif. Studi laboratorium telah melaporkan bahwa probiotik tertentu memiliki efek antivirus termasuk terhadap bentuk lain dari coronavirus (Chai *et al.*, 2013).

Sementara itu hasil penelitian lain telah melaporkan potensi probiotik untuk berinteraksi dengan ACE2, reseptor masuk inang dari virus SARS-CoV-2. Beberapa genus *Lactobacillus* sp. telah dilaporkan melepaskan peptida bioaktif dengan afinitas tinggi untuk ACE selama fermentasi susu (Li *et al.*, 2019). Saat ini, bakteri *Paenibacillus* telah terbukti secara alami menghasilkan karboksiptidase yang homolog dengan ACE2 dalam struktur dan fungsinya (Minato *et al.*, 2020). Sebuah studi baru-baru ini menunjukkan bahwa pensinyalan Toll-like Receptor (TLR4) sangat penting untuk efek pengobatan intranasal preventif dengan probiotik

Tabel 1. Aktivitas antivirus probiotik dan peptida bioaktif yang terkandung dalam produk *Yogurt*

Jenis probiotik dan peptide bioaktif <i>yogurt</i>	Memiliki aktivitas antivirus untuk melawan	Metodologi	Referensi
Peptida bioaktif yang diproduksi oleh <i>Lactobacillus delbrueckii</i> WS4	SARS-CoV, SARS-CoV-2, MERS-CoV, HCoV-HKU1	<i>In silico</i>	(Chourasia <i>et al.</i> , 2020)
Peptida bioaktif yang dihasilkan <i>Lactobacillus plantarum</i> and <i>Bifidobacterium bifidum</i>	Enterovirus 71	<i>In vitro</i>	(Choi <i>et al.</i> , 2010)
Peptida bioaktif dari beta-lactoglobulin	SARS-CoV-2	<i>In silico</i>	(Çakýr <i>et al.</i> , 2021)
Probiotik <i>Lactobacillus reuteri</i> <i>Protectis</i>	Coxsackievirus A, Enterovirus 71	<i>In vitro</i>	(Ang <i>et al.</i> , 2016)
Metabolit probiotik <i>Lactobacillus casei</i> dan <i>Bifidobacterium Adolescentis</i>	Rotavirus	<i>In vitro</i>	(Olaya Galán <i>et al.</i> , 2016)
Peptida bioaktif P18 yang dihasilkan <i>Bacillus subtilis</i>	Influenza virus	<i>In vitro</i> dan <i>In vivo</i> (tikus)	(Starosila <i>et al.</i> , 2017)
Probiotik <i>Lactobacillus gasseri</i> SBT2055	Respiratory sentential virus	<i>In vivo</i> (tikus)	(Eguchi <i>et al.</i> , 2019)

Lactobacillus rhamnosus GG dalam model tikus neonatal dari infeksi influenza. Menariknya, cathelicidin manusia, LL-37, adalah salah satu peptida antimikrob manusia yang paling banyak dipelajari yang memiliki aktivitas spektrum luas melawan bakteri dan virus. Peptida bioaktif tersebut dapat secara efektif dihasilkan oleh probiotik *food grade Lactococcus lactis*.

Efek imunomodulator protektif dari *Lactococcus lactis* yang mengekspresikan cathelicidin dapat membantu membuka jalan

baru untuk memerangi infeksi SARS-CoV-2 menggunakan peptida antimikrob yang mengekspresikan sistem pengiriman probiotik (Wong *et al.*, 2012). Beberapa uji klinis telah menunjukkan bahwa probiotik spesifik dapat mengurangi kejadian dan durasi infeksi saluran pernapasan atas yang terutama pada anak-anak tetapi juga dengan beberapa data pada orang dewasa dan penghuni panti jompo jangka panjang (Van Puyenbroeck *et al.*, 2012).

Tabel 2. Daftar strain bakteri probiotik dan bukti hasil penelitian praklinis maupun klinis kemampuannya dalam mencegah infeksi virus

Strain probiotik	Infeksi virus	Hasil penelitian	Referensi
<i>Lactobacillus pentosus</i> S-PT84	Influenza virus A/PR/8/34 (H1N1)	Tingkat kelangsungan hidup yang lebih tinggi dan <i>viral load</i> yang lebih rendah di paru-paru seiring dengan peningkatan aktivitas sel NK bersama dengan ekspresi IL-12 dan IFN- yang lebih tinggi di jaringan paru-paru	Izumo <i>et al.</i> , 2010
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG dan <i>Lactobacillus-gasseri</i> TMC0356	Influenza virus A/PR/8/34 (H1N1)	Mengurangi gejala klinis dan secara signifikan menurunkan beban virus di paru-paru tikus yang terinfeksi.	Kawase <i>et al.</i> , 2010
<i>Lactobacillus plantarum</i> YU	Influenza virus A/NWS/33 (H1N1)	Mencegah penurunan bobot badan dan menekan proliferasi virus karena peningkatan respons imun Th1	Kawashima <i>et al.</i> , 2011
<i>Lactobacillus pentosus</i> strain b240	Influenza virus A/PR/8/34 (H1N1)	Peningkatan tingkat kelangsungan hidup dan <i>viral load</i> yang lebih rendah di paru-paru bersama dengan peningkatan produksi IgA dan IgG dalam cairan dan plasma <i>lavage</i> bronkholveoler	Kobayashi <i>et al.</i> , 2011
<i>Bifidobacterium lactis</i> Bb-12	Infeksi saluran pernapasan	Bayi baru lahir yang menerima probiotik memiliki insiden infeksi pernapasan lebih rendah (65%) dibandingkan dengan 94% bayi kelompok kontrol.	Taipale <i>et al.</i> , 2011
<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	Influenza virus A/NWS/33 (H1N1)	Tingkat kelangsungan hidup meningkat dengan dosis intranasal bersama dengan peningkatan produksi IgA sekretori dan mengurangi tingkat ekspresi TNF- α dan IL-6	Youn <i>et al.</i> , 2012
<i>Lactobacillus-reuteri</i> ATCC 55730	<i>Inflammatory boweldiseases</i>	Bermanfaat dalam memperbaiki inflamasi mukosa seiring dengan peningkatan kadar ekspresi sitokin IL-10 dan penurunan kadar TNF- , IL-1 , dan IL-8	Oliva <i>et al.</i> , 2012
<i>Lactobacillus plantarum</i> CNRZ1997	Influenza virus A/PR/8/34 (H1N1)	Mengurangi penurunan bobot badan, meringankan gejala klinis, dan mengurangi <i>viral load</i> di paru-paru tikus yang terinfeksi	Kechaou <i>et al.</i> , 2013

<i>Lactobacillus plantarum</i> LBP-K10	Influenza virus H3N2	Dipeptida siklik yang diperoleh dari filtrat kultur berhasil menghambat infektivitas dan proliferasi virus	Kwak <i>et al.</i> , 2013
<i>Lactobacillus acidophilus</i> L-92	Influenza virus A/PR/8/34 (H1N1)	Mencegah penurunan berat badan, mengurangi <i>viral load</i> di paru-paru bersama dengan peningkatan ekspresi sitokin dan kemokin antivirus	Goto <i>et al.</i> , 2013
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG dan <i>Bifidobacterium lactis</i> Bb-12	Infeksi saluran pernafasan atas	Tingkat keparahan infeksi saluran pernafasan atas lebih rendah pada kelompok probiotik seiring dengan peningkatan kualitas hidup	Smith <i>et al.</i> , 2013
<i>Bifidobacterium infantis</i> 35624	<i>Inflammatory bowel diseases</i>	Pengurangan yang signifikan dalam tingkat protein C-reaktif (CRP) dan penanda proinflamasi (TNF- α dan IL-6)	Groeger <i>et al.</i> , 2013
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> CRL1505	<i>Respiratory syncytial virus</i> dan Influenzavirus	Mengurangi risiko cedera paru-paru dan menurunkan titer virus bersama dengan modulasi faktor jaringan dan ekspresi trombomodulin di paru-paru tikus yang terinfeksi	Zelaya <i>et al.</i> , 2014
<i>Lactobacillus gasseri</i> SBT2055	Influenza virus A/PR/8/34 (H1N1)	Mengurangi virus load dan menurunkan ekspresi IL-6 di jaringan paru-paru. Peningkatan ekspresi resistensi myxovirus 1 (Mx1) dan oligoadenylate synthetase 1A (Oas1a) menghasilkan pembersihan virus	Nakayama <i>et al.</i> , 2014
<i>Lactobacillus casei</i> DN 114001	<i>Antibiotic-associated-diarrhea</i>	Probiotik terbukti efektif dalam pengobatan diare terkait antibiotik pada anak-anak dan orang dewasa	Dietrich <i>et al.</i> , 2014
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> , <i>Lactobacillus-plantarum</i> , dan <i>Bifidobacterium longum</i>	<i>Ventilator-associated pneumonia</i>	Tinjauan meta-analisis Cochrane dari delapan percobaan berbeda melaporkan peran menguntungkan dari strain probiotik dalam mengurangi risiko pneumonia terkait ventilator	Bo <i>et al.</i> , 2014
<i>Lactobacillus reuteri</i> Protectis	<i>Coxsackieviruses</i> dan <i>Enterovirus</i> 71 strain 41	Tes in vitro mengkonfirmasi aktivitas antivirus tergantung dosis yang signifikan Coxsackievirus tipe A dan Enterovirus 71	Ang <i>et al.</i> , 2016
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> M21	Influenza virus A/NWS/33 (H1N1)	Tingkat kelangsungan hidup yang meningkat, titer virus yang lebih rendah di paru-paru tikus yang terinfeksi, dan peningkatan produksi IFN- α , IL-2, dan IgA	Song <i>et al.</i> , 2016
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> HN001; <i>Lactobacillus acidophilus</i> DDS-1; <i>Bifidobacterium lactis</i> Bb-12, dan <i>Streptococcus thermophilus</i>	Infeksi saluran pernafasan atas	Sebuah meta-analisis dari 23 percobaan melaporkan bahwa konsumsi probiotik mengurangi prevalensi infeksi saluran pernafasan seiring dengan peningkatan kualitas hidup.	Wang <i>et al.</i> , 2020

<i>Enterococcus faecalis</i>	Influenza virus (A/WSN/33) and Enterovirus 71	Tingkat kelangsungan hidup yang lebih baik dan viral load yang rendah pada lavage bronchoalveolar dari tikus yang terinfeksi	Chen <i>et al.</i> , 2017
<i>Lactobacillus acidophilus</i> ; <i>Lactobacillus reuteri</i> , dan <i>Lactobacillus salivarius</i>	Influenza virus A/Duck/Czech/56 (H4N6)	Peningkatan aktivitas antivirus makrofag ayam. Ekspresi IL-1, IFN-, dan IFN- yang lebih tinggi secara signifikan menghasilkan respons protektif terhadap infeksi	Shojadoost <i>et al.</i> , 2019
<i>Lactobacillus casei</i> DK128	Influenza virus A/Philippines /2/1982(H3N2)	Mencegah penurunan berat badan dan seiring dengan tingkat kelangsungan hidup yang lebih tinggi dan ekspresi sitokin inflamasi IL-6 dan TNF- α yang lebih rendah	Jung <i>et al.</i> , 2017
<i>Lactobacillus paracasei</i> N1115	Infeksi saluran pernapasan atas	Berkurangnya asal infeksi saluran pernapasan atas bersama dengan persentase sel CD3+ yang lebih tinggi	Pu <i>et al.</i> , 2017
<i>Lactobacillus casei strain Shirota</i>	Infeksi saluran pernapasan atas	Subyek sehat melaporkan insiden infeksi pernapasan yang secara signifikan lebih rendah (22,4%) dibandingkan 53,2% pada kelompok kontrol.	Shida <i>et al.</i> , 2017
<i>Lactobacillus plantarum</i>	H1N1 and H3N2	Meningkatkan tingkat kelangsungan hidup dan secara signifikan menurunkan proliferasi virus di paru-paru tikus yang terinfeksi	Park <i>et al.</i> , 2018
<i>Lactobacillus paraca-sei</i> ; <i>Lactobacillus ca-sei</i> 431, dan <i>Lactobacillus fermentum</i> PCC	Infeksi saluran pernapasan atas	50% hingga 60% mengurangi prevalensi gejala pilek dan flu biasa dan peningkatan kadar IFN- α dan IgA	Zhang <i>et al.</i> , 2018
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG; <i>Lactobacillus reuteri</i> , dan <i>Bifidobacterium infantis</i> 35624	Berbagai penyakit	Probiotik paling efektif melawan infeksi saluran pernapasan akut, diare terkait antibiotik, diare infeksi akut, kolik bayi, dan enterokolitis nekrotikans.	Liu <i>et al.</i> , 2018
<i>Bifidobacterium bifidum</i>	Influenza virus-A/PR/8/34 (H1N1)	Peningkatan tingkat kelangsungan hidup bersama dengan induksi respon imun humoral dan seluler	Mahooti <i>et al.</i> , 2019
<i>Lactobacillus gasseri</i> SBT2055	Respiratory syncytialvirus-A2 strain	Penurunan berat badan, penurunan viral load di paru-paru tikus yang terinfeksi bersama dengan penurunan ekspresi sitokin proinflamasi	Eguchi <i>et al.</i> , 2019
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG, <i>Lactobacillus casei</i> ; <i>Bifidobacterium lactis</i> Bb-12	Acute respiratory tract infections and acute otitis	Strain probiotik secara signifikan mengurangi prevalensi infeksi akut umum dan penggunaan antibiotik	King <i>et al.</i> , 2019

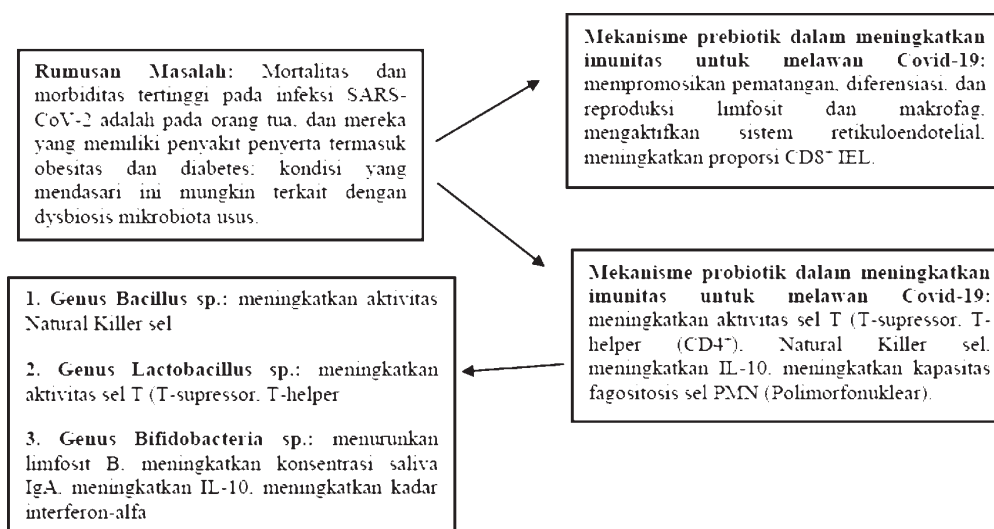
Pedoman baru dari WHO merekomendasikan terapi antibiotik atau profilaksis untuk pasien dengan Covid-19 ringan dan sedang kecuali ada dugaan infeksi bakteri secara bersamaan. Pengaturan lain adalah probiotik dapat berperan berkaitan dengan terganggunya viabilitas mikrobiota yang disebabkan oleh antibiotik (Palleja *et al.*, 2018). Karena antibiotik empiris banyak digunakan pada fase awal wabah Covid-19 dan dapat menyebabkan disbiosis yang lebih parah dan tidak menguntungkan. Penguatan mikrobiota kolon menggunakan probiotik telah diusulkan untuk mengurangi kerentanan terhadap koinfeksi sekunder berikutnya. Lebih banyak uji klinis diperlukan untuk mengkonfirmasi peran probiotik dan menentukan strain yang optimal, dosis, waktu dan durasi intervensi untuk infeksi SARS-CoV-2.

Konsumsi probiotik meningkatkan perlindungan imunologis pada manusia melalui keseimbangan respon imun (Th1/Th2) dan memiliki peran potensial dalam mencegah atau mengurangi berbagai patologi penyakit. Strain probiotik genus *Lactobacillus* dan *Bifidobacterium* keduanya memiliki aktivitas peningkatan sistem imun dan antivirus secara umum. Bakteri *L. rhamnosus* CRL1505, *L. gasseri* SBT2055, *L. casei* DK128, *B. bifidum*, dan *B. subtilis* muncul sebagai probiotik yang menjanjikan untuk dieksplorasi lebih lanjut dalam pengelolaan infeksi SARS-CoV-2. Sementara strain *L. gasseri* SBT2055, *L. casei* DK128, dan *B. subtilis* menunjukkan tingkat viabilitas tertinggi (50-80%) pada model tikus. Bakteri *L. rhamnosus* CRL1505, *L. gasseri*

SBT2055, dan *B. bifidum* menginduksi respons antiinflamasi yang paling kuat. Hasil studi klinis dan percobaan pada manusia menunjukkan bahwa probiotik strain *L. rhamnosus* GG, *L. casei*, *L. plantarum*, *L. casei strain Shirota*, *B. lactis Bb-12*, dan *B. longum* secara signifikan mengurangi prevalensi infeksi saluran pernapasan atas, pilek, gejala seperti flu, dan diare terkait antibiotik sebesar 40% hingga 70%.

Selanjutnya, strain probiotik seperti *L. reuteri* ATCC 55730, *L. paracasei*, *L. casei* 431, *L. fermentum* PCC, dan *B. infantis* 35624 sangat penting dalam menghasilkan respons imunomodulator terhadap berbagai penyakit infeksi. Seperti yang sudah dibahas, infeksi SARS-CoV-2 menyebabkan badai sitokin yang memperburuk kondisi paru-paru pasien. Oleh karena itu, strain bakteri probiotik tersebut dapat memfasilitasi mitigasi badai sitokin dengan menyeimbangkan respons imun seluler dan humoral seperti yang terlihat pada model hewan percobaan.

Badai sitokin adalah respons inflamasi ofensif akibat infeksi Covid-19 pada beberapa pasien, yang disebabkan karena produksi sitokin proinflamasi dalam jumlah besar (Huang *et al.*, 2020; Ragab *et al.*, 2020). Badai sitokin ini dapat merusak paru-paru, saluran pencernaan, otak, sistem kardiovaskuler, hati, ginjal, mikrosirkulasi, dan mata (Bhaskar *et al.*, 2020). Penelitian ekstensif menunjukkan bahwa probiotik memiliki kemampuan untuk mengatur sel imun fungsional dan mukosa serta sel epitel di saluran usus manusia. Pengaturan respons imun oleh probiotik selalu dilakukan melalui beberapa interaksi biologis sebagai berikut,



Gambar 1. Skema peranan probiotik dan prebiotik dalam mengatasi infeksi Covid 19

antara lain: a. interaksi langsung dengan sel epitel di saluran usus; b. interaksi dengan sel dendritik; c. interaksi dengan sel epitel terkait folikel; d. interaksi dengan makrofag; e. interaksi dengan limfosit T dan B; f. interaksi dengan ekspresi gen; dan g. interaksi dengan jalur pensinyalan (Yan dan Polk, 2011)

Schmitter *et al.* (2018) melaporkan bahwa beberapa strain *L. paracasei* dan *L. plantarum* berpotensi dan memiliki kapasitas untuk mengurangi respons inflamasi imun. Probiotik *L. reuteri* dan beberapa strain *Lactobacillus* dapat membentuk biofilm dan menghasilkan beberapa faktor biologis yang memiliki karakteristik antiinflamasi (Jones dan Versalovic, 2009). Dhar dan Mohanty (2020) melaporkan bahwa salah satu metode profilaksis yang dapat mengurangi dampak Covid-19 pada individu *immunocompromised* adalah dengan meningkatkan imunitas manusia melalui suplementasi probiotik.

Jika terjadi kegagalan produksi vaksin, diyakini pendekatan terbaik untuk melawan infeksi Covid-19 adalah dengan meningkatkan sistem kekebalan tubuh dengan menggunakan probiotik dan prebiotik yang berpotensi meminimalkan peradangan akibat infeksi Covid-19 (Conte dan Toraldo, 2020). Bottari *et al.* (2020) melaporkan bahwa manfaat imunitas probiotik pada infeksi Covid-19 dapat diperoleh dengan mengembangkan kekebalan mukosa melalui stimulasi sekresi IgA, peningkatan fungsi biologis fagositosis dan makrofag, dan penyesuaian sel pengatur.

Bakteri probiotik memiliki aktivitas antioksidan potensial yang mungkin memainkan peran penting dalam menetralkan spesies radikal bebas. Strain probiotik *Clostridium butyricum* MIYAIRI 588, *L. plantarum* CAI6, *L. rhamnosus* GG, dan VSL#3 berkemampuan dan berhasil mengatur homeostasis redoks dalam sel inang, yang mengarah pada peningkatan kapasitas antioksidan total. Aspek penting dari bakteri probiotik ini adalah menghadirkan peluang unik untuk mengelola Covid-19, karena homeostasis redoks sangat penting dalam menghambat perkembangan penyakit. Oleh karena itu, penggunaan bakteri probiotik tersebut dapat dieksplorasi terhadap SARS-CoV-2.

Ada penelitian ekstensif yang menyelidiki peran biologis mikrobiota probiotik usus dalam memengaruhi gangguan paru-paru yang meliputi asma, penyakit paru-paru obstruktif kronik, bronkhitis kronis, emfisema, kanker

paru-paru, pneumonia, efusi pleura, dan infeksi virus. Infeksi virus pada saluran pernapasan menyebabkan gangguan pada mikrobiota usus (Dhar dan Mohanty, 2020). Baud *et al.* (2020) melaporkan bakteri probiotik terpenting yang dapat dikaitkan dengan penurunan beban pandemi Covid-19 adalah *L. casei*, *L. gasseri*, *B. longum*, *B. bifidum*, *L. rhamnosus*, *L. plantarum*, *B. breve*, *Pediococcus pentosaceus*, dan *Leuconostoc mesenteroides*. Semua probiotik ini telah ditambahkan ke beberapa produk minuman fermentasi seperti DanActive/Actimel (Danone), Tribion harmonis (Merck), Shirota, Morinaga, dan Medipharm (Baud *et al.*, 2020). Sebuah studi baru-baru ini yang dilakukan di Tiongkok mengkonfirmasi bahwa infeksi Covid-19 mengakibatkan terjadinya penurunan jumlah *Bifidobacterium* spp. dan *Lactobacillus* spp. pada pasien yang terinfeksi Covid-19 (Xu *et al.*, 2020).

Pengurangan viabilitas yang signifikan dari probiotik *Bifidobacterium* spp., *Lactobacillus* spp., dan *Eubacterium* spp. menyebabkan terjadinya peningkatan secara signifikan jumlah patogen seperti *Corynebacterium* spp., *Actinobacteria* spp., dan *Ruthenibacterium* spp. (Yu *et al.*, 2020). Ceccarelli *et al.* (2020) melaporkan bahwa Covid-19 dapat menyebabkan gangguan pada lambung dan usus manusia, namun belum ada bukti ilmiah tentang peran Covid-19 dalam gangguan flora mikrob inang. Beberapa probiotik yang termasuk dalam genus *Lactobacillus* dan *Bifidobacterium* memiliki aktivitas biologis untuk mengendalikan disbiosis saluran pencernaan yang disebabkan oleh sindrom pernafasan yang akut dan parah akibat coronavirus (Sundararaman *et al.*, 2020).

Peran Prebiotik Terhadap Infeksi SARS-CoV-2

Prebiotik adalah serat pangan khusus yang dibutuhkan oleh bakteri probiotik usus sebagai sumber nutrisi selektif untuk pertumbuhan dan viabilitasnya. Secara selektif prebiotik dapat merangsang pertumbuhan dan meningkatkan aktivitas bakteri probiotik dalam saluran pencernaan. Terapi prebiotik telah terbukti menyembuhkan penyakit saluran pencernaan seperti sembelit, diare, pengurangan risiko osteoporosis, penyakit kardiovaskuler aterosklerosis yang terkait dengan dislipidemia, resistansi insulin, obesitas, dan diabetes melitus tipe 2 (Wang *et al.*, 2020). Efek samping yang paling umum dari prebiotik adalah perut kembung dan ketidaknyamanan yang terjadi

ketika prebiotik dikonsumsi dalam dosis besar. Beberapa penelitian mendukung penggunaan galaktan dan fruktan dalam formula bayi dalam mengurangi infeksi saluran pernapasan atas (Shahramian *et al.*, 2018). Hasil penelitian meta-analisis sinbiotik menunjukkan keampuhan dalam menurunkan infeksi saluran pernapasan (Chan *et al.*, 2020). Penelitian pada tikus menunjukkan bahwa serat pangan dan inulin, memberikan perlindungan terhadap influenza A dengan membentuk Ly6c yang berpatroli dalam hematopoiesis monosit dan Sel T CD8+ (Trompette *et al.*, 2018).

Sifat prebiotik polisakarida yang paling signifikan terletak pada aktivitas imunomodulatornya dengan mempertimbangkan bahwa imunitas seluler memainkan peran penting dalam menghilangkan infeksi virus. Polisakarida pada ubi china memiliki sifat dan fungsi sebagai imunomodulator dan peningkatan sistem imun di samping telah berfungsi sebagai adjuvant vaksin (Wu *et al.*, 2020). Polisakarida *Glycyrrhiza* dapat mengaktifkan sistem imunitas dengan mempromosikan pematangan, diferensiasi dan reproduksi sel-sel imun seperti limfosit dan makrofag, serta mengaktifkan sistem retikuloendotelial (Luo *et al.*, 2017). Interleukin seperti IL-6 dan IL-8 berkorelasi negatif dengan jumlah limfosit dan kinetika IL-6 dikaitkan dengan keparahan penyakit (Zhang *et al.*, 2020b). Serat makanan bit gula telah terbukti mampu meningkatkan proporsi CD8+ IEL terutama di mukosa usus buntu/cecal.

Mikrob probiotik usus mendegradasi berbagai prebiotik seperti fruktan, glukukan, arabinoxylan. Produk akhir hasil fermentasi prebiotik oleh mikrob probiotik usus akan menghasilkan senyawa asam lemak rantai pendek (*short chain fatty acids*/SCFAs) yang telah terbukti memiliki efek regulasi pada imunitas inang. *Short chain fatty acids*/SCFA terlibat dalam respons imun inang melalui jalur yang berbeda, yakni melalui reseptor spesifik, dan bervariasi dalam intensitas aktivasi reseptor G protein-coupled receptor (GPCRS) (Trompette *et al.*, 2014). Selain itu, asam butirrat dan asam propionat hasil fermentasi prebiotik oleh mikrobiota probiotik usus dapat memengaruhi diferensiasi atau fungsi sel T, makrofag, dan sel dendritik. *Short chain fatty acids*/SCFA ini secara langsung memengaruhi fungsi intrinsik sel B untuk meningkatkan rekombinasi DNA secara moderat. Dalam sel B manusia dan tikus, butirrat dan propionat menurunkan sel B Aicda dan Prdm1 dengan meregulasi miRNA terpilih

yang menargetkan Aicda dan Prdm1 mRNA-3' UTR melalui penghambatan histone deacetylation (HDAC) dari gen inang miRNA. Dengan bertindak sebagai inhibitor HDAC, SCFA dapat merusak respons antibodi sel T-dependent dan sel T-independent usus dan sistemik (Sanchez *et al.*, 2020).

Glikan dapat diklasifikasikan sebagai sumber prebiotik dan merupakan polimer berbasis karbohidrat yang mengatur berbagai proses termasuk sistem imun (Lauca dan Sinclair, 2020). Keragaman glikan merupakan salah satu pertahanan utama dari semua organisme yang lebih tinggi terhadap infeksi, dan repertoar glikan berubah seiring bertambahnya usia, terutama pada rentang usia yang paling rentan terhadap infeksi SARS-CoV-2. Lebih lanjut, baik virus SARS-CoV-2 dan target seluler utamanya ACE2 diketahui sangat terglykosilasi (Walls *et al.*, 2020). Sebuah studi baru-baru ini menganalisis glykosilasi N-linked spesifik-situs dari glikoprotein MERS dan SARS S, menunjukkan bahwa masing-masing situs glykosilasi ini dapat ditempati hingga sepuluh glikan yang berbeda yang disebut glikoform, sehingga sangat memperluas keragaman epitop (Watanabe *et al.*, 2020). Glikan adalah salah satu pengatur utama fungsi efektor antibodi dan banyak aspek lain dari sistem imunitas tubuh (Lauca dan Sinclair, 2020).

Sistem Imunomodulasi oleh Probiotik dan Prebiotik

Imunomodulator dapat diklasifikasikan menjadi dua kelompok besar yaitu imunostimulan dan immunosupresan yang masing-masing berfungsi untuk merangsang dan menekan sistem imun (Gea-Banacloche, 2006). Telah dilaporkan bahwa dalam saluran pencernaan manusia, peptidoglikan (dilepaskan dari dinding sel bakteri Gram-positif dan Gram-negatif) dan lipopolisakarida (dilepaskan dari dinding sel bakteri Gram-negatif) dari mikroflora bakteri usus memainkan peran fungsional dalam meningkatkan, konservasi, dan fungsi biologis dari sistem imunitas tubuh.

Berbagai penelitian eksperimental telah menunjukkan peran menguntungkan dari intervensi probiotik dalam memerangi infeksi virus. Beberapa hasil penelitian juga menyatakan bahwa bakteri probiotik bertindak dengan mekanisme multifaktorial untuk meningkatkan ketebalan antivirus pada inang. Bakteri probiotik dapat menghambat proses adsorpsi melalui ikatan langsung dengan virus

dan menghambat masuknya virus ke dalam sel epitel. Pada kasus infeksi virus Covid 19, bakteri probiotik juga dapat berikatan dengan permukaan epitel mukosa, mengakibatkan hambatan sterik dan menghalangi perlekatan virus Covid 19 pada enzim pengubah angiotensin 2 seperti reseptor sel inang (Azkur *et al.*, 2020). Bakteri probiotik menghasilkan bakteriosin, biosurfaktan, asam laktat, hidrogen peroksida, oksida nitrat, dan asam organik yang berperan menghambat proliferasi virus (Barazzoni *et al.*, 2020)

Pelepasan musin usus dari sel mukosa dan antibodi sekretori seperti IgA juga dapat secara efektif menetralkan serangan virus corona. Setelah virus menyerang sel epitel, bakteri probiotik memiliki peran penting dalam kekebalan antivirus melalui modulasi respons imunologis inang, termasuk aktivasi sel NK, menyeimbangkan kekebalan yang dimediasi Th1/Th2, produksi sitokin inflamasi, dan antibodi spesifik. Aktivasi respons imun menyebabkan diferensiasi CD8⁺ T-limfosit menjadi T-limfosit sitotoksik yang mampu menghancurkan sel yang terinfeksi virus. Selanjutnya, sel limfosit T CD4⁺ dapat berdiferensiasi menjadi Th1, yang mengaktifkan fagositosis melalui sel NK dan makrofag untuk mendorong pemusnahan agen patogen. Selanjutnya, sel CD4⁺ berdiferensiasi menjadi sel Th2, yang menginduksi proliferasi sel B, menghasilkan produksi antibodi yang mungkin memainkan peran penting dalam memerangi proliferasi virus corona. Dengan demikian, bakteri probiotik dapat mengkatalisis respons imun yang berguna dan meningkatkan homeostasis imun pada infeksi virus corona.

SIMPULAN

Penyakit coronavirus (Covid-19) adalah penyakit menular yang disebabkan oleh coronavirus yang telah berhasil diidentifikasi. Penyakit ini di seluruh dunia menimbulkan masalah kesehatan, ekonomi, sosial, dan hingga kini jumlah kasusnya masih terus meningkat. Mortalitas dan morbiditas tertinggi pada infeksi SARS-CoV-2 adalah pada orang tua dan mereka yang memiliki penyakit penyerta termasuk obesitas dan diabetes melitus yang terkait dengan disbiosis mikrobiota usus. Mekanisme prebiotik dalam meningkatkan imunitas untuk melawan Covid-19 adalah dengan mempro-

mosikan pematangan, diferensiasi, dan reproduksi limfosit dan makrofag, mengaktifkan sistem retikuloendotelial, meningkatkan proporsi CD8⁺ IEL. Sementara itu mekanisme probiotik dalam meningkatkan imunitas untuk melawan Covid-19 adalah dengan meningkatkan aktivitas sel T (T-supresor, T-helper (CD4⁺), sel-sel *natural killer*, meningkatkan IL-10, meningkatkan kapasitas fagositosis sel polimorfonukleus (PMN).

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih penulis sampaikan kepada seluruh staf peneliti dan teknisi di Laboratorium Mikrobiologi Pangan, Bidang Mikrobiologi, Pusat Penelitian Biologi BRIN atas dukungan teknis maupun non teknis serta motivasinya sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan artikel review ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Amanat F, Krammer F. 2020. SARS-CoV-2 vaccines: Status report. *Immunity* 52(4): 583–589.
- Ang LYE, Too HKI, Tan EL, Chow TK, Shek LP, Tham EH, Alonso S. 2016. Antiviral activity of *Lactobacillus reuteri* *Protectis* against Coxsackievirus A and Enterovirus 71 infection in human skeletal muscle and colon cell lines. *Virology* 13: 111. <https://doi.org/10.1186/s12985-016-0567-6>.
- Azkur AK, Akdis M, Azkur D, Sokolowska M, Van DVW, Brügger M. 2020. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. <https://doi.org/10.1111/all.14364>. *Allergy*, 2020, publish online May 12.
- Barazzoni R, Bischoff SC, Breda J, Wickramasinghe K, Krznaric Z, Nitzan D. 2020. ESPEN expert statements and practical guidance for nutritional management of individuals with SARS-CoV-2 infection. *Clinical Nutrition* 39: 1631–1638.
- Baud D, Agri VD, Gibson GR, Reid G, Giannoni E. 2020. Using Probiotics to Flatten the Curve of Coronavirus Disease COVID-2019 Pandemic. *Frontiers in Public Health* 8: 186. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00186>

- Bhaskar S, Sinha A, Banach M, Mittoo S, Weissert R, Kass JS, Rajagopal S, Pai AR, Kutty S. 2020. Cytokine Storm in COVID-19—Immunopathological Mechanisms, Clinical Considerations, and Therapeutic Approaches: The REPROGRAM Consortium Position Paper. *Front Immunol* 11: 1648. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01648>
- Bo L, Li J, Tao T, Bai Y, Ye X, Hotchkiss RS. 2014. Probiotics for preventing ventilator-associated pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev* 11: CD009066 .
- Bottari B, Castellone V, Neviani E. 2020. Probiotics and Covid-19. *Int J Food Sci Nutr* 12: 1–7.
- Britton R. 2017. The microbiota in gastrointestinal pathophysiology: implications for human health, prebiotics, probiotics, and dysbiosis. In: *Lactobacillus reuteri* Philadelphia. Academic Press. Hlm. 89–97.
- Cabinian A, Sinsimer D, Tang M, Jang Y, Choi B, Laouar Y. 2018. Gut symbiotic microbes imprint intestinal immune cells with the innate receptor SLAMF4 which contributes to gut immune protection against enteric pathogens. *Gut* 67(5): 847–859.
- Çakır B, Okuyan B, Sener G, Tunali-Akbay T. 2021. Investigation of betalactoglobulin derived bioactive peptides against SARS-CoV-2 (COVID-19): In silico analysis. *Eur J Pharmacol* 891: 173781. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173781>.
- Ceccarelli G, Scagnolari C, Pugliese F, Mastroianni CM, d’Ettorre G. 2020. Probiotics and COVID-19. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 5 (8): 721–722.
- Chai WD, Burwinkel M, Wang ZY, Palissa C, Esch B, Twardziok S. 2013. Antiviral effects of a probiotic *Enterococcus faecium* strain against transmissible gastroenteritis coronavirus. *Archives of Virology* 158(4): 799–807.
- Chan CKY, Tao J, Chan OS, Li HB, Pang H. 2020. Preventing respiratory tract infections by synbiotic interventions: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Advances in Nutrition* 11(4): 979-988. <https://doi.org/10.1093/advances/nmaa003>
- Choi HJ, Song JH, Park KS, Baek SH, Lee ES, Kwon DH. 2010. Antiviral activity of yogurt against enterovirus 71 in vero cells. *Food Sci. Biotechnol* 19(2): 289–295. <https://doi.org/10.1007/s10068-010-0042-x>.
- Chourasia R, Padhi S, Chiring Phukon L, Abedin MM, Singh SP, Rai AK. 2020. A potential peptide from soy cheese produced using *Lactobacillus delbrueckii* WS4 for effective inhibition of SARS-CoV-2 main protease and S1 glycoprotein. *Front Mol Biosci* 7: 601753. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2020.601753>
- Conte L, Toraldo DM. 2020. Targeting the gut–lung microbiota axis by means of a high-fibre diet and probiotics may have anti-inflammatory effects in COVID-19 infection. *Ther Adv Respir Dis* 14: 1753466620937170. <https://doi.org/10.1177/1753466620937170>
- Dhar D, Mohanty A. 2020. Gut microbiota and Covid-19- possible link and implications. *Virus Res* 285: 198018. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2020.198018>.
- Diao B, Wang CH, Tan YJ, Chen XW, Liu Y, Ning LF. 2020. Reduction and functional exhaustion of T Cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Frontiers in Immunology* 11: 827.
- Dietrich CG, Kottmann T, Alavi M. 2014. Commercially available probiotic drinks containing *Lactobacillus casei* DN-114001 reduce antibiotic-associated diarrhea. *World J Gastroenterol* 20: 15837–15844.
- Eguchi K, Fujitani N, Nakagawa H, Miyazaki T. 2019. Prevention of respiratory syncytial virus infection with probiotic lactic acid bacterium *Lactobacillus gasseri* SBT2055. *Sci Rep* 9(1): 4812. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-39602-7>.
- Erickson KL, Hubbard NE. 2000. Probiotic immunomodulation in health and disease. *J Nutr* 130: 403S-409S.

- Gavini F, Delcenserie V, Kopeinig K, Pollinger S, Beerens H, Bonaparte C, Upmann M. 2006. Bifidobacterium species isolated from animal feces and from beef and pork meat. *J Food Prot* 69: 871-877.
- Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A. 2020. Compassionate Use of remdesivir for patients with severe covid-19. *New England Journal of Medicine* 382: 2327–2336.
- Grifoni A, Weiskopf D, Ramirez SI, Mateus J, Dan JM, Moderbacher CR. 2020. Targets of T cell responses to SARS-CoV-2 coronavirus in humans with COVID-disease and unexposed individuals. *Cell* 181(7): 1489-1501. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.015>, 2020, publish online May 20.
- Goto H, Sagitani A, Ashida N, Kato S, Hirota T, Shinoda T. 2013. Anti-influenza virus effects of both live and non-live *Lactobacillus acidophilus* 1-92 accompanied by the activation of innate immunity. *Br J Nutr* 110: 1810–1818.
- Groeger D, O'Mahony L, Murphy EF, Bourke JF, Dinan TG. 2013. *Bifidobacterium infantis* 35624 modulates host inflammatory processes beyond the gut. *Gut Microbes* 4: 325–339.
- Hagan T, Cortese M, Roupheal N, Boudreau C, Linde C, Maddur MS. 2019. Antibiotics-driven gut microbiome perturbation alters immunity to vaccines in humans. *Cell* 178: 1313–1328.
- He LH, Ren LF, Li JF, Wu YN, Li X, Zhang L. 2020. Intestinal flora as a potential strategy to fight SARS-CoV-2 infection. *Front Microbio* 11: 1388. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01388>.
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu YI, Zhang LI, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo LI, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin QI, Wang J, Cao B. 2020. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet* 395(10223): 497–506.
- Infusino F, Marazzato M, Mancone M, Fedele F, Mastroianni CM, Severino P, Ceccarelli G, Santinelli L, Cavarretta E, Marullo AG, Miraldi F. 2020. Diet Supplementation, Probiotics, and Nutraceuticals in SARS-CoV-2 Infection: A Scoping Review. *Nutrients* 12(6): 1718.
- Izumo T, Maekawa T, Ida M, Noguchi A, Kitagawa Y, Shibata H. 2010. Effect of intranasal administration of *Lactobacillus pentosus* s-pt84 on influenza virus infection in mice. *Int Immunopharmacol* 10: 1101–6 .
- Jayawardena R, Sooriyaarachchi P, Chourdakis M, Jeewandara C, Ranasinghe P. 2020. Enhancing immunity in viral infections, with special emphasis on COVID-19: A review. *Diabet Metabol Syndrome Clin Res Rev.* 14(4): 367–382.
- Jones SE, Versalovic J. 2009. Probiotic *Lactobacillus reuteri* biofilms produce antimicrobial and anti-inflammatory factors. *BMC Microbiol* 9(1): 35. <https://doi.org/10.1186/1471-2180-9-35>.
- Jung YJ, Lee YT, Le Ngo V, Cho YH, Ko EJ, Hong SM. 2017. Heat-killed *Lactobacillus casei* confers broad protection against influenza a virus primary infection and develops heterosubtypic immunity against future secondary infection. *Sci Rep* 7: 1–12.
- Kalantar-Zadeh K, Ward SA, Kalantar-Zadeh K, El-Omar EM. 2020. Considering the effects of microbiome and diet on SARS-CoV-2 infection: Nanotechnology roles. *ACS Nano* 14: 5179–5182.
- Kawase M, He F, Kubota A, Harata G, Hiramatsu M. 2010. Oral administration of Lactobacilli from human intestinal tract protects mice against influenza virus infection. *Lett Appl Microbiol* 51: 6–10.
- Kawashima T, Hayashi K, Kosaka A, Kawashima M, Igarashi T, Tsutsui H. 2011. *Lactobacillus plantarum* strain yu from fermented foods activates Th1 and protective immune responses. *Int Immunopharmacol* 11: 2017–2024 .
- Kechaou N, Chain F, Gratadoux JJ, Blugeon SB, Bertho N, Chevalier C. 2013. Identification of one novel candidate probiotic *Lactobacillus plantarum* strain active against influenza virus infection in mice by a large-scale screening. *Appl Environ Microbiol* 79: 1491–9 .

- Khatri I, Tomar R, Ganesan K, Prasad GS, Subramanian S. 2017. Complete genome sequence and comparative genomics of the probiotic yeast *Saccharomyces boulardii*. *Sci Rep* 7(1): 371. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-00414-2>.
- King S, Tancredi D, Lenoir-Wijnkoop I, Gould K, Vann H, Connors G. 2019. Does probiotic consumption reduce antibiotic utilization for common acute infections? A systematic review and meta-analysis. *Eur J Public Health* 29: 494–499.
- Klaenhammer TR, Kleerebezem M, Kopp MV, Rescigno M. 2012. The impact of probiotics and prebiotics on the immune system. *Nature Reviews Immunology* 12(10): 728–734.
- Kobayashi N, Saito T, Uematsu T, Kishi K, Toba M, Kohda N. 2011. Oral administration of heat-killed *Lactobacillus pentosus* strain b240 augments protection against influenza virus infection in mice. *Int Immunopharmacol* 11: 199–203.
- Kwak MK, Liu R, Kwon JO, Kim MK, Kim AH, Kang SO. 2013. Cyclic dipeptides from lactic acid bacteria inhibit proliferation of the influenza A virus. *J Microbiol* 51: 836–43.
- Lauc G, Sinclair D. 2020. Biomarkers of biological age as predictors of COVID-19 disease severity. *Aging* 12(8): 6490–6491.
- Lee JY, Han GG, Choi J, Jin GD, Kang SK, Chae BJ, Kim EB, Choi YJ. 2017. Pan-Genomic Approaches in *Lactobacillus reuteri* as a Porcine Probiotic: Investigation of Host Adaptation and Antipathogenic Activity. *Microb Ecol* 74 (3): 709–721.
- Lee N, Kim WU. 2017. Microbiota in T-cell homeostasis and inflammatory diseases. *Experimental & Molecular Medicine* 49(5): e340.
- Liu Y, Tran DQ, Rhoads JM. 2018. Probiotics in disease prevention and treatment. *J Clin Pharmacol* 58: S164–79.
- Li JQ, Zhao JJ, Wang XD, Qayum A, Hussain MA, Liang GZ. 2019. Novel angiotensin-converting enzyme-inhibitory peptides from fermented bovine milk started by *Lactobacillus helveticus* KLDS.31 and *Lactobacillus casei* KLDS.105: Purification, identification, and interaction mechanisms. *Frontiers in Microbiology* 10: 2643.
- Luo L, Qin T, Huang YF, Zheng SS, Bo RN, Liu ZG. 2017. Exploring the immunopotential of Chinese yam polysaccharide poly (lactic-co-glycolic acid) nanoparticles in an ovalbumin vaccine formulation in vivo. *Drug Delivery* 24(1): 1099–1111.
- Mahooti M, Abdolalipour E, Salehzadeh A, Mohebbi SR, Gorji A, Ghaemi A. 2019. Immunomodulatory and prophylactic effects of *Bifidobacterium bifidum* probiotic strain on influenza infection in mice. *World J Microbiol Biotechnol* 35: 91–98.
- Mak JWY, Chan FKL, Ng SC. 2020. Probiotics and COVID-19: one size does not fit all. *Lancet Gastroenterol. Hepatol* 5(7): 644–645.
- Minato T, Nirasawa S, Sato T, Yamaguchi T, Hoshizaki M, Inagaki T. 2020. B38-CAP is a bacteria-derived ACE2-like enzyme that suppresses hypertension and cardiac dysfunction. *Nature Communications* 11(1): 1058.
- Nakayama Y, Moriya T, Sakai F, Ikeda N, Shiozaki T, Hosoya T. 2014. Oral administration of *Lactobacillus gasseri* SBT2055 is effective for preventing influenza in mice. *Sci Rep* 4: 4638.
- Ng SC, Tilg H. 2020. COVID-19 and the gastrointestinal tract: More than meets the eye. *Gut* 69(6): 973–974.
- Olaya Galán NN, Ulloa Rubiano JC, Velez Reyes FA, Fernandez Duarte KP, Salas Cárdenas SP, Gutierrez Fernandez MF. 2016. In vitro antiviral activity of *Lactobacillus casei* and *Bifidobacterium adolescentis* against rotavirus infection monitored by NSP 4 protein production. *J Appl Microbiol* 120(4): 1041–1051. <https://doi.org/10.1111/jam.13069>.
- Oliva S, Di Nardo G, Ferrari F, Mallardo S, Rossi P, Patrizi G. 2012. Randomised clinical trial: the effectiveness of *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 rectal enema in children with active distal ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 35: 327–34.
- Palleja A, Mikkelsen KH, Forslund SK, Kashani A, Allin KH, Nielsen T. 2018. Recovery of gut microbiota of healthy adults following antibiotic exposure. *Nature Microbiology* 3(11): 1255–1265.

- Park S, Kim JI, Bae JY, Yoo K, Kim H, Kim IH. 2018. Effects of heat-killed *Lactobacillus plantarum* against influenza viruses in mice. *J Microbiol* 56: 145–149.
- Ragab D, Salah Eldin H, Taeimah M, Khattab R, Salem R. 2020. The COVID-19 cytokine storm; what we know so far. *Front Immunol* 11: 1446. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01446>.
- Roberfroid M. 2007. Prebiotics: the concept revisited. *J Nutr* 137: 830S-837S.
- Sanchez HN, Moroney JB, Gan HQ, Shen T, Im JL, Li TB. 2020. B cell-intrinsic epigenetic modulation of antibody responses by dietary fiber-derived short-chain fatty acids. *Nature Communications* 11(1): 60.
- Schmitter T, Fiebich BL, Fischer JT, Gajfulin M, Larsson N, Rose T, Goetz MR. 2018. Ex vivo anti-inflammatory effects of probiotics for periodontal health. *J Oral Microbiol* 10 (1): 1502027. <https://doi.org/10.1080/20002297.2018.1502027>
- Shahramian I, Kalvandi G, Javaherizadeh H, Khalili M, Noori NM, Delaramnasab M. 2018. The effects of prebiotic supplementation on weight gain, diarrhoea, constipation, fever and respiratory tract infections in the first year of life. *Journal of Paediatrics and Child Health* 54(8): 875–880.
- Shida K, Sato T, Iizuka R, Hoshi R, Watanabe O, Igarashi T. 2017. Daily intake of fermented milk with *Lactobacillus casei* strain shirota reduces the incidence and duration of upper respiratory tract infections in healthy middle-aged office workers. *Eur J Nutr* 56: 45–53 .
- Shojadoost B, Kulkarni RR, Brisbin JT, Quinteiro-Filho W, Alkie TN, Sharif S. 2019. Interactions between *Lactobacilli* and chicken macrophages induce antiviral responses against avian influenza virus. *Res Vet Sci* 125: 441–50 .
- Smith TJ, Rigassio-Radler D, Denmark R, Haley T, Touger-Decker R. 2013. Effect of *Lactobacillus rhamnosus* LGG(r) and *Bifidobacterium animalis* ssp. lactis bb-12(r) on health-related quality of life in college students affected by upper respiratory infections. *Br J Nutr* 109: 1999–2007 .
- Song JA, Kim HJ, Hong SK, Lee DH, Lee SW, Song CS. 2016. Oral intake of *Lactobacillus rhamnosus* M21 enhances the survival rate of mice lethally infected with influenza virus. *J Microbiol Immunol Infect* 49: 16–23 .
- Starosila D, Rybalko S, Varbanetz L, Ivanskaya N, Sorokulova I. 2017. Antiinfluenza Activity of a *Bacillus subtilis* Probiotic Strain. *Antimicrob. Agents Chemother* 61(7): e00539–17. <https://doi.org/10.1128/AAC.00539-17>.
- Sundararaman A, Ray M, Ravindra PV, Halami PM. 2020. Role of probiotics to combat viral infections with emphasis on COVID-19. *Appl Microbiol Biotechnol* 104(19): 8089–8104.
- Taipale T, Pienihakkinen K, Isolauri E, Larsen C, Brockmann E, Alanen P. 2011. *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis* bb-12 in reducing the risk of infections in infancy. *Br J Nutr* 105: 409–416 .
- Tiago FdCP, Martins FdS, Souza E, Pimenta PFP, Araújo HRC, Castro IdM, Brandão RL, Nicoli JR. 2012. Adhesion to the yeast cell surface as a mechanism for trapping pathogenic bacteria by *Saccharomyces* probiotics. *J Med Microbiol* 61: 1194-1207.
- Trompette A, Gollwitzer ES, Pattaroni C, Lopez-Mejia IC, Riva E, Pernot J. 2018. Dietary fiber confers protection against flu by shaping Ly6c (-) patrolling monocyte hematopoiesis and CD8(+) T cell metabolism. *Immunity* 48(5): 992–1005.e8.
- Trompette A, Gollwitzer ES, Yadava K, Sichelstiel AK, Sprenger N, Ngom- Bru C. 2014. Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis. *Nature Medicine* 20(2): 159–166.
- Van Puyenbroeck K, Hens N, Coenen S, Michiels B, Beunckens C, Molenberghs G. 2012. Efficacy of daily intake of *Lactobacillus casei* shirota on respiratory symptoms and influenza vaccination immune response: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial in healthy elderly nursing home residents. *American Journal of Clinical Nutrition* 95(5): 1165–1171.
- Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D. 2020. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell* 181(2): 281–292.

- Wang S, Xiao Y, Tian F, Zhao J, Chen W. 2020. Rational use of prebiotics for gut microbiota alterations: Specific bacterial phylotypes and related mechanisms. *Journal of Functional Foods* 66: 103838.
- Watanabe Y, Berndsen ZT, Raghwani J, Seabright GE, Allen JD, Pybus OG. 2020. Vulnerabilities in coronavirus glycan shields despite extensive glycosylation. *Nature Communications* 11(1): 2688.
- Wong CCM, Zhang L, Li ZJ, Wu WKK, Ren SX, Chen YC. 2012. Protective effects of cathelicidin-encoding *Lactococcus lactis* in murine ulcerative colitis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 27(7): 1205–1212.
- Wu MQ, Feng HF, Song JX, Chen LX, Xu ZZ, Xia W. 2020. Structural elucidation and immunomodulatory activity of a neutral polysaccharide from the Kushui Rose (*Rosa setata* x *Rosa rugosa*) waste. *Carbohydrate Polymers* 232: 115804.
- Xu K, Cai H, Shen Y, Ni Q, Chen Y, Hu S, Li J, Wang H, Yu L, Huang H. 2020. Management of corona virus disease-19 (COVID-19): the Zhejiang experience. *J Zhejiang Univ (Medical Science)* 49(1): 147–157.
- Yan F, Polk DB. 2011. Probiotics and immune health. *Current Opin Gastroenterol* 27(6): 496–501.
- Youn HN, Lee DH, Lee YN, Park JK, Yuk SS. 2012. Intranasal administration of live *Lactobacillus* species facilitates protection against influenza virus infection in mice. *Antiviral Res* 93: 138–43.
- Yu L, Tong Y, Shen G, Fu A, Lai Y, Zhou X, Yuan Y, Wang Y, Pan Y, Yu Z. 2020. Immunodepletion with Hypoxemia: A Potential High Risk Subtype of Coronavirus Disease 2019. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2020.03.03.20030650>
- Zelaya H, Tsukida K, Chiba E, Marranzino G, Alvarez S, Kitazawa H. 2014. Immunobiotic lactobacilli reduce viral-associated pulmonary damage through the modulation of inflammation-coagulation interactions. *Int Immunopharmacol* 19: 161–173.
- Zhang D, Li S, Wang N, Tan HY, Zhang Z, Feng Y. 2020a. The cross-talk between gut microbiota and lungs in common lung diseases. *Frontiers in Microbiology* 11: 301.
- Zhang H, Yeh C, Jin Z, Ding L, Liu BY, Zhang L. 2018. Prospective study of probiotic supplementation results in immune stimulation and improvement of upper respiratory infection rate. *Synth Systems Biotechnol* 3: 113–120.
- Zhang XN, Tan Y, Ling Y, Lu G, Liu F, Yi GZ. 2020b. Viral and host factors related to the clinical outcome of COVID-19. *Nature* 583(7816): 437–440. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2355-0>. publish online May 20.
- Zheng DP, Liwinski T, Elinav E. 2020. Interaction between microbiota and immunity in health and disease. *Cell Research* 30(6): 492–506.