

POTENSI PROBIOTIK SEBAGAI REGULATOR SITOKIN INFLAMASI DALAM PERBAIKAN KLINIS PASIEN COVID-19

Ahmad Taufik Fadilah Zainal¹, William Suciangto², Nada Indira Ramadhani Nasrum³

Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Makassar

ABSTRAK

Korespondensi:

William Suciangto

Email Korespondensi:

williamsuciangto@gmail.com

Riwayat Artikel

Diterima: 13 – 07 – 2021

Selesai revisi: 07 – 11 – 2021

DOI :

10.53366/jimki.v9i3.456

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) merupakan sebuah pandemi global yang diakibatkan oleh *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2). Penelitian-penelitian terbaru menunjukkan bahwa fenomena badai sitokin, replikasi virus yang tinggi, dan terhambatnya persinyalan Interferon type 1 (IFN-I) berkontribusi terhadap keparahan klinis COVID-19. Progresivitas respon IFN-I yang lambat mengakibatkan peningkatan akumulasi monosit penyebab inflamasi berlebihan sehingga terjadi kerusakan paru yang diinduksi reaksi imunitas, kebocoran vaskular, dan respon sel T suboptimal. Beberapa studi telah melaporkan bahwa pemberian probiotik dapat memediasi respon antivirus terhadap coronavirus yang menyerang manusia. Dalam studi literatur ini kami mendiskusikan potensi probiotik dalam meregulasi badai sitokin dan produksi Interferon tipe 1 yang dapat memperbaiki gejala klinis pada pasien COVID-19. Studi ini dibuat berdasarkan hasil sintesis kualitatif beberapa literatur. Hasil review ini menunjukkan bahwa beberapa jenis probiotik mampu menekan produksi sitokin pro-inflamatori yang terlibat dalam fenomena sitokin dan merangsang produksi IFN tipe 1. Melalui mekanisme pencegahan terjadinya badai sitokin dan meningkatkan produksi IFN tipe 1, probiotik memiliki potensi sebagai regulator sistem imun yang dapat meningkatkan luaran klinis pada pasien COVID-19. Namun demikian, penelitian dengan skala lebih besar dan lebih lanjut masih diperlukan untuk membuktikan bahwa probiotik mampu menjadi solusi dalam tatalaksana penyakit akibat infeksi virus.

Kata Kunci : badai sitokin, COVID-19, interferon tipe 1, probiotik

PROBIOTIC POTENCY AS INFLAMMATORY CYTOKINES REGULATOR IN IMPROVING COVID-19 PATIENT'S CLINICAL OUTCOME

ABSTRACT

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is a global pandemic caused by the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Several recent studies have shown that badai sitokin, robust viral replication, and delayed Interferon type 1 (IFN-I) signaling contribute to the severity of COVID-19. The slow response of IFN-I leads to the increased accumulation of pathogenic monocytes resulting in pulmonary immunopathology, vascular leakage, and suboptimal T cell response. In addition, other studies have reported that administration of probiotics can mediate antiviral responses against human coronavirus. We discuss about the potential of probiotics to regulate badai sitokins and the production of type-1 Interferon that implicates to clinical improvement in COVID-19 patients. This review is made from the results of a qualitative synthesis from various valid sources. The results show that several types of probiotics can suppress the production of pro-inflammatory cytokines involved in badai sitokins and enhance the production of type-1 IFN. Through the mechanism of preventing badai sitokins and increasing type-1 production, probiotics are expected to become a regulator of immune system that can improve clinical performance in COVID-19 patients. Although further detailed research on a larger scale is still required to prove that probiotics can be a solution for the treatment of viral infections.

Keyword : COVID-19, badai sitokin, probiotics, type-1 interferon

1. PENDAHULUAN

Pada awal tahun 2020, dunia digemparkan dengan sebuah *coronavirus* jenis baru (SARS-cov-2) dan menyebabkan penyakit yang disebut *Coronavirus disease 2019* (COVID-19). Diketahui, virus ini berasal dari salah satu kota di Tiongkok, Wuhan, sejak Desember 2019⁽¹⁾. Penularannya melalui droplet sehingga virus ini menyebar begitu cepat. Sejak Desember hingga 15 September 2020, virus ini telah menyebar ke 216 negara, sudah tercatat 29.155.581 kasus yang terkonfirmasi dan 926.544 kasus kematian akibat terinfeksi virus ini⁽²⁾. Di Indonesia sendiri angka kasus COVID-19 masih terus melonjak, tercatat sudah 221.253 kasus terkonfirmasi COVID-19 dengan *Case Fatality Rate* (CFR) yang mencapai 4%, lebih tinggi dari rata-rata CFR global (3,2%)⁽³⁾.

Sebuah penelitian di Wuhan melaporkan hubungan tingkat

kebutuhan perawatan ICU dengan kejadian badai sitokin pada pasien COVID-19⁽⁴⁾. Badai sitokin yang ditandai dengan peningkatan Interleukin-6 (IL-6), *Tumor necrosis factor- α* (TNF- α), dan Interleukin-10 (IL-10) menyebabkan terjadinya reaksi inflamasi yang berlebihan dan sangat cepat dalam merespon infeksi virus sehingga menyebabkan terjadinya perburukan gejala klinis⁽⁵⁾. Selain itu, pada pasien COVID-19 juga ditemukan penurunan produksi sitokin Interferon-1 (IFN-1) sehingga terjadi akumulasi dari monosit dan makrofag penyebab inflamasi berlebihan yang berakibat pada kerusakan paru, kebocoran pembuluh darah dan respon sel T yang suboptimal^(6,7). Oleh karena itu, intervensi sitokin pada COVID-19 juga merupakan salah satu modalitas yang sedang berada dalam tahap pengembangan sebagai solusi terapi COVID-19.

Saat ini, beberapa penelitian melaporkan adanya kaitan antara komposisi mikroba dalam usus dan respon inflamasi, salah satunya pada COVID-19. Kawahara *et al* melaporkan bahwa pemberian *Bifidobacterium longum* dapat menurunkan produksi IL-6 dan TNF- α ⁽⁸⁾. Begitupun penelitian yang dilakukan Schmitter *et al*, ditemukan bahwa penggunaan probiotik, khususnya dari genus *Lactobacillus* ternyata mampu mengurangi kadar IL-6, IL-8, PGE2, dan 8-isoprostane⁽⁹⁾. Hal ini menunjukkan bahwa probiotik memiliki kemampuan untuk menekan sejumlah sitokin-sitokin proinflamasi seperti IL-6 dan TNF- α , di mana kedua sitokin ini juga berperan dan terlibat dalam badai sitokin. Selain itu, probiotik *Lactococcus lactis* JCM5805 juga merupakan stimulator dalam memproduksi Interferon tipe 1 (IFN-1)⁽¹⁰⁾. Oleh karena itu, *literature review* ini dibuat sebagai bentuk kajian terkait pengaruh probiotik sebagai regulator sitokin inflamasi untuk meringankan gejala klinis pasien COVID-19.

2. Metode

Pada *Literature Review* ini, dilakukan pencarian studi dari berbagai sumber jurnal valid seperti Pubmed, MEDLINE, U.S. NIH *Clinical Trial* dan *Directory of Open Access Journal* (DOAJ). Adapun fokus pencarian yaitu intervensi probiotik pada COVID-19 dan kaitannya dengan *badai sitokin*. Setelah mendapatkan studi, kami lakukan penyaringan dan kesesuaian dengan kriteria eligibilitas berupa: 1) Publikasi 10 tahun terakhir; 2) Artikel berbahasa Indonesia atau Inggris; 3) Membahas topik tentang probiotik, COVID-19 dan/atau *badai sitokin*. Setelah itu, literatur yang didapatkan akan disintesis secara kualitatif.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

3.1. Badai Sitokin pada COVID-19

COVID-19 yang merebak ke seluruh dunia menimbulkan kekhawatiran akibat keparahan gejala serta kematian yang diakibatkannya. Beberapa penelitian telah dilakukan untuk melihat penyebab tingginya

keparahan pada COVID-19 hingga akhirnya diperoleh fenomena badai sitokin yang bertanggung jawab menyebabkan keparahan pada COVID-19.

Pada penelitian yang dilakukan oleh Bo Diao *et al*. Di Wuhan, China dari Desember 2019 hingga Januari 2020, dilaporkan bahwa pada pasien COVID-19 yang membutuhkan perawatan intensif (ICU), diperoleh fenomena badai sitokin yang ditandai dengan jumlah sitokin-sitokin IL-6, TNF- α , dan IL-10 yang lebih tinggi dibandingkan pada pasien COVID-19 yang tidak membutuhkan perawatan intensif⁽⁴⁾.

Sementara itu, pasien COVID-19 di *Tongji Hospital*, China dengan gejala berat memiliki jumlah sitokin IL-6, IL-10, dan TNF- α yang lebih tinggi dibandingkan dengan pada pasien COVID-19 dengan gejala sedang. Hal ini menunjukkan sitokin proinflamasi pada pasien COVID-19 dengan gejala berat cenderung lebih tinggi dibandingkan pada pasien dengan gejala yang lebih ringan. Hal ini berhubungan negatif dengan limfosit yang justru tinggi pada pasien COVID-19 dengan klinis sedang dibandingkan dengan klinis berat⁽⁵⁾.

Dari berbagai penelitian yang telah dilakukan, disimpulkan bahwa gejala yang berat pada pasien COVID-19 diakibatkan oleh suatu fenomena yaitu badai sitokin. Badai sitokin merupakan suatu fenomena terjadinya reaksi inflamasi yang berlebihan dengan produksi sitokin-sitokin proinflamasi seperti IL-6, IL-10, dan TNF- α yang berlebihan dan sangat cepat dalam merespon infeksi virus. TNF- α merupakan sitokin yang mampu menginduksi apoptosis sel T melalui interaksi dengan reseptornya, TNFR1. Hal inilah yang menjadi salah satu alasan rendahnya kadar sel T pada pasien COVID-19 yang mengalami badai sitokin. Sementara itu, IL-6, apabila diproduksi pada waktu yang tepat dan hanya sementara, dapat menginduksi reaksi inflamasi dan kerusakan jaringan fase akut pada infeksi mikroorganisme. Namun, disregulasi pada produksi IL-6 akan mengakibatkan reaksi inflamasi kronis

yang sifatnya patologis. IL-10 merupakan sitokin inhibitorik terhadap produksi sel T yang mampu menginduksi kelelahan pada sel T, sehingga keberadaan sitokin ini pada pasien COVID-19 akan menghambat produksi dan menurunkan kemampuan sel T sehingga perlawanan terhadap COVID-19 menjadi tidak adekuat⁽⁴⁾.

3.2. PENGARUH INTERFERON TERHADAP KONDISI KLINIS PASIEN COVID-19

Selain fenomena badai sitokin, pada pasien COVID-19 yang berat juga ditemukan produksi Interferon tipe 1 (IFN-1) yang menurun. IFN-1 merupakan salah satu sitokin pertama yang diproduksi selama infeksi virus yang akan dikenali oleh Interferon α/β receptor (IFNAR) di membran plasma pada sebagian besar jenis sel. Ikatan interferon dengan IFNAR menginduksi fosforilasi faktor transkripsi seperti *Signal transducer and activator of transcription 1* (STAT1) dan relokisasinya ke nukleus yang kemudian mengaktifkan *Interferon stimulated gen* (ISG). Sebagian besar ISG terlibat dalam proses inflamasi, *signaling*, dan imunomodulasi. IFN mengganggu proses replikasi virus dan tersebar melalui beberapa mekanisme seperti perlambatan metabolisme sel atau sekresi sitokin yang mendorong aktivasi imunitas adaptif. ISG termasuk *Pattern Recognition Receptors* (PRR) membuat sel menjadi lebih peka terhadap patogen dan bisa menurunkan fluiditas membran, mencegah keluarnya virus atau fusi membran, serta bekerja seperti antivirus yang secara khusus dapat ikut menghambat siklus hidup virus⁽¹¹⁾⁽¹²⁾. Respon tubuh yang lambat dalam memproduksi IFN-1 dapat meningkatkan akumulasi dari monosit dan makrofag penginduksi inflamasi berlebih yang menyebabkan kerusakan paru, kebocoran pembuluh darah, dan respon sel T yang suboptimal sehingga penurunan produksi Interferon dikaitkan dengan perburukan klinis pasien⁽⁶⁾⁽⁷⁾.

Sebuah studi *cross-sectional* di Perancis melakukan analisis pada 50 pasien COVID-19 dengan status kesehatan yang beragam. Skor ISG berdasarkan ekspresi enam gen (IFI44L, IFI27, RSAD2, SIGLEC1, IFIT1, dan IS15) diukur dengan *Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR) kuantitatif pada *whole blood cell* dari pasien ringan sampai sedang ($n = 14$), berat ($n = 15$), dan kritis ($n = 17$) dan kontrol sehat ($n = 18$). Kadar IFN- $\alpha 2$ yang diukur dengan *Single Molecule Array* (SiMoA) *digital enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) secara signifikan lebih rendah pada pasien kritis dibanding pasien dengan gejala ringan sampai sedang. Nilai ISG dan kadar plasma IFN- $\alpha 2$ dari darah dikumpulkan sebelum terjadinya gagal napas yang membutuhkan ventilasi mekanis menunjukkan bahwa respons dari IFN tipe I yang rendah menandai perburukan klinis menuju status kritis (Gambar 3)⁽¹³⁾. Kadar virus yang rendah dapat menginduksi secara efektif sedangkan kadar virus yang tinggi bisa menekan respons IFN dengan mekanisme pertahanan virus, menyebabkan induksi yang tertunda dan dapat memperberat kondisi klinis pasien COVID-19.

3.3. Probiotik dan Badai Sitokin

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa penggunaan probiotik ternyata mampu memberikan efek antiinflamasi. Schmitter dkk, melaporkan bahwa penggunaan probiotik, khususnya *Lactobacillus paracasei* Lpc-G110 dan *Lactobacillus plantarum* GOS42 ternyata mampu mengurangi kadar IL-6, IL-8, PGE2, dan 8-isoprostane melalui mekanisme ikatan dengan *Toll Like Receptor-4* (TLR-4) lalu menurunkan ekspresi *Nuclear Factor Kappa B* (NF- κ B)^(9,14). Selain itu, penelitian yang dilakukan Yu dkk, terdapat probiotik dari genus *Weissella cibaria* yang ternyata mampu menekan produksi IL-6, IL-1 β , dan TNF- α dengan cara mensupresi aktivasi dari NF- κ B yang merupakan salah satu faktor yang mencetuskan produksi sitokin

proinflamasi seperti IL-6, TNF- α , dan IL-1 β ^(14,15). Penelitian yang dilakukan oleh Kawahara dkk menemukan bahwa pemberian *Bifidobacterium longum* juga dapat menurunkan produksi sitokin proinflamasi seperti IL-6 dan TNF- α dan meningkatkan produksi sitokin antiinflamasi seperti IFN- α yang diperantarai oleh aktivasi NK-cell^(8,16). Penelitian yang dilakukan oleh Nam Su Oh et al, menemukan bahwa suplementasi *Lactobacillus rhamnosus 4B15* dan *Lactobacillus gasseri 4M13* juga mampu menekan produksi IL-6, TNF- α , IL-1 β , dan IL-10⁽¹⁷⁾.

Mekanisme detail probiotik dalam menghambat produksi sitokin proinflamasi di luar organ saluran cerna masih belum dipahami secara jelas, namun dari studi yang dilakukan oleh Lee et al, ditemukan bahwa beberapa spesies probiotik seperti bakteri asam laktat (LAB) yang mencakup beberapa spesies *Lactobacillus* memiliki kemampuan untuk menghasilkan beberapa metabolit yang dapat mempengaruhi regulasi imunologi di luar organ saluran cerna⁽¹⁸⁾. Dalam studi oleh Lebeer et al dan Yousefi et al, ditemukan bukti bahwa metabolit dari beberapa spesies probiotik seperti

lipoteichoic acid (LTA) dari *Lactobacillus plantarum* dapat menghambat aktivasi dari NF- κ B yang merupakan faktor untuk aktivasi sitokin proinflamasi^(19,20). Hal ini juga didukung oleh hasil penelitian Menard dkk yang melaporkan bahwa beberapa spesies bakteri asam laktat (LAB) terbukti mampu menghasilkan metabolit yang dapat menekan sitokin proinflamasi⁽²¹⁾. Selain itu, terdapat hubungan antara mikrobiota saluran cerna dan paru melalui peredaran darah dan limfe⁽²²⁾. Dari beberapa bukti tersebut dapat diasumsikan bahwa metabolit yang dihasilkan oleh probiotik pada saluran cerna dapat berdampak pada supresi sitokin proinflamasi sistemik termasuk pada paru melalui peredaran darah dan limfe. Sehingga dapat disimpulkan bahwa probiotik berpotensi menjadi salah satu alternatif terapi COVID-19 karena kemampuannya dalam menekan sejumlah sitokin proinflamasi seperti IL-6 dan TNF- α yang terlibat dalam efek patologis yang diakibatkan oleh badai sitokin pada pasien COVID-19.

Tabel 1. Tabel Asosiasi Pemberian Probiotik Terhadap Produksi Sitokin Proinflamasi

	Penulis (Tahun)	Desain Studi	Strain Probiotik	Luaran	Kesimpulan
1	Schmittera et al. (2018)	In vitro human study	<i>Lactobacillus paracasei</i> Lpc-G110 dan <i>Lactobacillus plantarum</i> GOS42	Penurunan beberapa sitokin proinflamasi seperti IL-6, IL-8, PGE2 dan 8-isoprostane	<i>Lactobacillus paracasei</i> LPc-G110 mampu menekan sitokin IL-6
2	Seok Yu et al. (2019)	In vivo Animal study	<i>Weissella cibaria</i> JW15	Supresi produksi IL-6, IL-1 β , dan TNF- α	<i>Weissella cibaria</i> JW15 terbukti menekan produksi sitokin IL-6 dan TNF- α .
3	Kawahara	In Vitro	<i>Bifidobacterium</i>	Supresi	<i>Bifidobacterium</i>

	<i>et al.</i> (2015)	Animal Study	<i>longum</i> MM-2	produksi IL-6 dan TNF- α	<i>longum</i> MM-2 terbukti mampu menurunkan IL-6 dan TNF- α
4	Nm Su Oh <i>et al.</i> (2018)	In Vitro Animal Study	<i>Lactobacillus</i> <i>rhamnosus</i> 4B15 dan <i>Lactobacillus</i> <i>gasseri</i> 4M13	Supresi produksi IL-6, TNF- α , IL-1 β , dan IL-10	<i>Lactobacillus</i> <i>rhamnosus</i> 4B15 dan <i>Lactobacillus</i> <i>gasseri</i> 4M13 mampu menurunkan IL-6, TNF- α , dan IL- 10.

3.4. Probiotik terhadap Peningkatan Interferon

Selain menekan badai sitokin, beberapa studi melaporkan bahwa probiotik juga dapat meningkatkan produksi IFN-1. Beberapa studi melaporkan bahwa probiotik yang diberikan secara oral dapat meningkatkan aktivitas sel NK dan makrofag serta memodulasi produksi IFN tipe 1, IFN- γ dan fungsi *Antigen Presenting Cells* (APC) pada paru-paru yang terinfeksi virus yang memungkinkan peningkatan respons imun terhadap infeksi⁽²³⁾.

Sebuah studi *randomized double-blinded* di Jepang melakukan uji pemberian probiotik *Lactococcus lactis* JCM5805 pada 57 orang dan placebo pada 53 orang. Didapatkan bahwa tingkat ekspresi gen IFNA, gen yang mengkode produksi Interferon- α , lebih tinggi secara signifikan pada kelompok JCM5805 dibandingkan pada kelompok placebo setelah pemberian selama 12 minggu, serta peningkatan yang signifikan dalam aktivitas sel dendritik pasca intervensi yang terdeteksi hanya pada kelompok JCM5805 tetapi tidak pada kelompok placebo ($p < 0,05$). Data ini menunjukkan bahwa aktivasi sel dendritik bisa menjadi mekanisme utama yang mendasari stimulasi kekebalan antivirus oleh *heat-killed* JCM5805. Pemberian JCM5805 mampu menginduksi proses transkripsi gen IFNA yang kemudian merangsang IFNA untuk mengaktivasi sel dendritik dalam meningkatkan produksi IFN- α , sehingga dapat disimpulkan bahwa probiotik

memiliki potensi untuk terlibat dalam peningkatan produksi IFN-1⁽¹⁰⁾.

Sejalan dengan hasil penelitian sebelumnya, Sugimura dkk juga membuktikan bahwa probiotik *Lactococcus lactis* JCM5805 dapat meningkatkan produksi interferon pada sel darah tepi manusia dengan menilai aktivitas dari sel dendritik (pDC) dengan marker *human leucocyte antigen-DR* (HLA-DR) dan *cluster of differentiation86* (CD86) pada 38 subjek. Dilaporkan bahwa terjadi peningkatan aktivitas pDC secara signifikan pada kelompok yang diberikan *L. Lactis* JCM5805 dibandingkan kelompok plasebo berdasarkan ekspresi HLA-DR dan CD86 pada *flow cytometry* setelah pemberian selama 4 minggu. Hal ini menunjukkan bahwa *L. lactis* JCM5805 mampu mengaktivasi pDCs dan dapat meningkatkan produksi IFN tipe 1 secara *in vitro*⁽²⁴⁾.

Studi yang dilakukan oleh Takeda dkk di Jepang juga menunjukkan bahwa pemberian probiotik *Lactocobacillus plantarum* 06CC dapat menginduksi produksi IFN tipe 1 yang ditemukan pada pemeriksaan hari ke-2 dan ke-6 pada *broncho-alveolar lavage fluid* (BALF) dari tikus coba menggunakan metode *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) setelah pemberian probiotik 06C22. Tingkat IFN- α pada tikus yang terinfeksi virus Influenza (IFV) dan mendapatkan probiotik, secara signifikan lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kontrol. Hal ini menunjukkan bahwa *L. plantarum* 06CC dapat menginduksi produksi IFN tipe 1

pada hewan uji yang diinduksi infeksi virus saluran nafas⁽²⁵⁾. Sebuah studi juga dilakukan oleh Waki dkk dengan menggunakan strain yang berbeda yaitu *Lactobacillus brevis* KB290, hasilnya menunjukkan bahwa pemberian oral KB290 pada hewan tikus coba dapat meningkatkan produksi IFN- α pada serum setelah infeksi IFV walaupun pemberian KB290 dihentikan selama seminggu. Hal ini menunjukkan bahwa KB290 memiliki efek yang relatif tahan lama pada produksi IFN- α ⁽²⁶⁾.

Selain memberikan efek terapi, Eguchi dkk melaporkan bahwa pemberian probiotik *Lactobacillus gasseri* SBT2055 (LG2055) secara oral juga mampu memberikan efek preventif

terhadap infeksi virus saluran nafas pada tikus. Dalam penelitiannya, LG2055 diberikan secara oral dengan dosis (2×10^9 cfu/day) selama 21 hari sebelum diinduksi *Respiratory Syncytial Virus* (RSV) (5×10^6) 50% *tissue culture infective dose* (TCID50). Hasilnya menunjukkan bahwa pemberian probiotik LG2055 oral secara signifikan menurunkan produksi sitokin proinflamasi IL-1 β , IL-6, TNF- α , dan CCL2 pada paru akibat induksi RSV. Bukan hanya itu, pemberian probiotik LG2055 oral juga secara signifikan meningkatkan aktivitas sitokin antiinflamasi (IFN)- β dan (IFN)- γ setelah diinduksi RSV⁽²⁷⁾.

Tabel 2. Tabel asosiasi pengaruh probiotik terhadap sitokin anti-inflamasi interferon

No	Penulis (Tahun)	Desain Studi	Strain Probiotik	Luaran	Kesimpulan
1	Shibata et al. (2016)	Double-blinded RCT	<i>Lactococcus lactis</i> JCM5805 (JCM5805)	Eksresi gen IFNA mengaktivasi pDCs untuk memproduksi IFN- α	Probiotik <i>Lactococcus lactis</i> JCM5805 dapat merangsang ekspresi gen IFNA yang mengaktivasi pDCs untuk memproduksi IFN- α
2	Sugimura et al. (2013)	Double-blinded RCT	<i>Lactococcus lactis</i> JCM5805	Laju perubahan aktivitas pDC menurut ekspresi HLA-DR dan CD86	<i>L. lactis</i> JCM5805 dapat mengaktivasi pDCs dan berpotensi meningkatkan produksi IFN tipe 1 in vitro.
3	Takeda et al (2011)	In Vivo Animal Study	<i>Lactobacillus plantarum</i> 06CC2	Tingkat IFN- α pada tikus pada hari ke-2 dan ke-6 setelah intervensi	Pemberian oral dari <i>L. plantarum</i> 06CC2 efektif dalam meningkatkan produksi IFN- α
4	Waki et al (2014)	In Vivo Animal Study	<i>Lactobacillus brevis</i> KB290	Peningkatan produksi IFN-a setelah infeksi IFV	Administrasi oral KB290 memiliki efek yang relatif tahan lama pada respon IFN- α
5	Eguchi et al (2019)	Cohort Animal Study	<i>Lactobacillus gasseri</i> (LG2055)	Sitokin proinflamasi berupa (TNF- α , IL-6, IL-1 β , CCL2) dan sitokin antiinflamasi (IFN- β dan IFN- γ)	Pemberian LG2055 secara oral secara signifikan mencegah peningkatan sitokin proinflamasi dan meningkatkan aktivitas sitokin

antiinflamasi pada
tikus yang diinduksi
RSV

3.5. Potensi Pemberian Probiotik dalam Perbaikan Gejala dan Penurunan Risiko Gagal Nafas pada Pasien COVID-19

Melalui mekanisme pencegahan *badai sitokin* dan peningkatan interferon, pemberian probiotik secara oral dinilai mampu memberikan efek positif terhadap pasien COVID-19. Sebuah studi di Italia melakukan uji pemberian probiotik/*oral bacteriotherapy* (OB) pada pasien COVID-19, dilaporkan bahwa total 70 pasien yang terdiagnosis dari hasil pemeriksaan RT-PCR diberikan

Dari seluruh studi yang kami dapatkan, *Lactobacillus spp.* merupakan jenis yang paling sering digunakan dan terbukti efektif dalam meregulasi sitokin inflamasi yaitu efek menghambat produksi sitokin proinflamasi dan Dari seluruh studi yang kami dapatkan, *Lactobacillus spp.* merupakan jenis yang paling sering digunakan dan terbukti efektif dalam meregulasi sitokin inflamasi yaitu efek menghambat produksi sitokin proinflamasi dan meningkatkan produksi sitokin antiinflamasi. Namun, sampai saat ini studi yang menilai efek langsung pemberian probiotik oral pada pasien covid-19 masih terbatas. Dari kajian literatur ini, kami merekomendasikan *Lactobacillus plantarum* yang terbukti mampu menekan badai sitokin dan meningkatkan IFN- α dan apabila dikombinasikan dengan *Streptococcus thermophilus*, *L. acidophilus*, *L. helveticus*, *L. paracasei*, *L. brevis*, *B. Lacti* terbukti mampu memberikan perbaikan klinis pada pasien covid-19. Selain itu, *Lactobacillus gasseri* memiliki potensi untuk mencegah perburukan klinis dari pasien covid-19.

terapi berupa Hydroxychloroquine (HCQ) 200 mg (b.i.d), Azithromycin 500 mg dan Tocilizumab (TCZ) 8 mg/kgBB (maksimum 800 mg) (b.i.d), 28 di antaranya diberikan intervensi *oral*

bacteriotherapy (OB+) berupa 2,4 juta bakteri (*Streptococcus thermophilus*, *L. acidophilus*, *L. helveticus*, *L. paracasei*, *L. plantarum*, *L. brevis*, *B. lactis*) dan 42 lainnya tidak diberikan intervensi berupa probiotik (OB-). Hasilnya menunjukkan bahwa pada hari ke-7 pemberian probiotik risiko terjadinya gagal nafas, kebutuhan resusitasi, *prone ventilation* atau *extracorporeal membrane oxygenation* (ECMO) telah menurun 8 kali lipat secara signifikan dibandingkan pada pasien yang tidak diberikan terapi probiotik (OB-). Selain itu, pemberian probiotik selama 7 hari juga dikaitkan dengan hilangnya diare pada seluruh pasien. Namun, bukan hanya diare, gejala lainnya seperti demam, astenia, sakit kepala, mialgia, dan dispnea, secara kumulatif menunjukkan kecenderungan yang sama sejak hari ke-2 pemberian probiotik⁽²⁸⁾

Namun, masih dibutuhkan penelitian yang lebih lanjut dan komprehensif untuk memperkuat bukti efektivitas probiotik sebagai regulator sitokin inflamasi pada pasien covid-19.

4. KESIMPULAN

Dari hasil kajian literatur ini, ditemukan beberapa studi yang membuktikan bahwa terdapat hubungan antara badai sitokin dan rendahnya IFN type 1 terhadap perburukan gejala klinis pasien covid-19. Selain itu juga ditemukan, bahwa probiotik ikut berperan sebagai regulator sitokin inflamasi dengan mencegah terjadinya badai sitokin dan meningkatkan interferon tipe 1, sehingga pemberian probiotik dari berbagai jenis strain diharapkan mampu memberikan efek perbaikan klinis pada pasien COVID-19.

5. Saran

Sebagai tindak lanjut dari hasil kajian literatur ini, maka direkomendasikan agar dilakukan penelitian yang lebih lanjut lagi mengenai pengaruh pemberian probiotik baik itu *single* ataupun kombinasi pada pasien COVID-19.

DAFTAR PUSTAKA

1. Yuliana Y. Corona virus diseases Covid-19): Sebuah tinjauan literatur. *Wellness And Healthy Magazine*. 2020 Mar 6;2(1):187-192–192.
2. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard [Internet]. [cited 2020 Sep 16]. Available from: <https://covid19.who.int>
3. Info Corona Virus Archives » Info Infeksi Emerging Kementerian Kesehatan RI [Internet]. Info Infeksi Emerging Kementerian Kesehatan RI. [cited 2020 Sep 16]. Available from: <https://covid19.kemkes.go.id/category/situasi-infeksi-emerging/info-corona-virus/>
4. Diao B, Wang C, Tan Y, Chen X, Liu Y, Ning L, et al. Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Front Immunol* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2020 Sep 20];11. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7205903/>
5. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest*. 2020 01;130(5):2620–9.
6. Channappanavar R, Fehr AR, Vijay R, Mack M, Zhao J, Meyerholz DK, et al. Dysregulated Type I Interferon and Inflammatory Monocyte-Macrophage Responses Cause Lethal Pneumonia in SARS-CoV-Infected Mice. *Cell Host and Microbe*. 2016;19(2):181–93.
7. Channappanavar R, Fehr AR, Zheng J, Wohlford-Lenane C, Abrahante JE, Mack M, et al. IFN-I response timing relative to virus replication determines MERS coronavirus infection outcomes. *Journal of Clinical Investigation*. 2019;129(9):3625–39.
8. Kawahara T, Takahashi T, Oishi K, Tanaka H, Masuda M, Takahashi S, et al. Consecutive oral administration of *Bifidobacterium longum* MM-2 improves the defense system against influenza virus infection by enhancing natural killer cell activity in a murine model. *Microbiol Immunol*. 2015 Jan;59(1):1–12.
9. Schmitter T, Fiebich BL, Fischer JT, Gajfulin M, Larsson N, Rose T, et al. Ex vivo anti-inflammatory effects of probiotics for periodontal health. *J Oral Microbiol*. 2018;10(1):1502027.
10. Shibata T, Kanayama M, Haida M, Fujimoto S, Oroguchi T, Sata K, et al. *Lactococcus lactis* JCM5805 activates anti-viral immunity and reduces symptoms of common cold and influenza in healthy adults in a randomized controlled trial. *Journal of Functional Foods*. 2016 Jun 1;24:492–500.
11. Schneider WM, Chevillotte MD, Rice CM. Interferon-stimulated genes: A complex web of host defenses. Vol. 32, *Annual Review of Immunology*. Annual Reviews Inc.; 2014. p. 513–45.
12. Totura AL, Baric RS. SARS coronavirus pathogenesis: Host innate immune responses and viral antagonism of interferon. *Current Opinion in Virology*. 2012;2(3):264–75.
13. Hadjadj J, Yatim N, Barnabei L, Corneau A, Boussier J, Smith N, et al. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science*. 2020 Aug 7;369(6504):718–24.
14. Akour A. Probiotics and COVID-19: is there any link? *Lett Appl Microbiol* [Internet]. 2020 Jun 4 [cited 2020 Sep 20]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7300613/>
15. Yu H-S, Lee N-K, Choi A-J, Choe J-S, Paik CHB and H-D. Anti-Inflammatory Potential of Probiotic Strain *Weissella cibaria* JW15 Isolated from Kimchi through Regulation of NF- κ B and MAPKs Pathways in LPS-Induced RAW

- 264.7 Cells. 2019 Jul 28;29(7):1022–32.
16. Mahooti M, Miri SM, Abdolalipour E, Ghaemi A. The immunomodulatory effects of probiotics on respiratory viral infections: A hint for COVID-19 treatment? *Microbial Pathogenesis*. 2020 Nov 1;148:104452.
 17. 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* [Internet]. 2018 Feb 14 [cited 2020 Oct 4];13(2). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5812581/>
 18. Lee J, Yang W, Hostetler A, Schultz N, Suckow MA, Stewart KL, et al. Characterization of the anti-inflammatory *Lactobacillus reuteri* BM36301 and its probiotic benefits on aged mice. *BMC Microbiol* [Internet]. 2016 Apr 19 [cited 2020 Oct 4];16. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4837529/>
 19. Lebeer S, Vanderleyden J, De Keersmaecker SCJ. Host interactions of probiotic bacterial surface molecules: comparison with commensals and pathogens. *Nat Rev Microbiol*. 2010 Mar;8(3):171–84.
 20. Yousefi B, Eslami M, Ghasemian A, Kokhaei P, Salek Farrokhi A, Darabi N. Probiotics importance and their immunomodulatory properties. *J Cell Physiol*. 2019;234(6):8008–18.
 21. Ménard S, Candalh C, Bambou JC, Terpend K, Cerf-Bensussan N, Heyman M. Lactic acid bacteria secrete metabolites retaining anti-inflammatory properties after intestinal transport. *Gut*. 2004 Jun;53(6):821–8.
 22. Enaud R, Prevel R, Ciarlo E, Beaufils F, Wieërs 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* [Internet]. 2020 Feb 19 [cited 2020 Sep 20];10. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7042389/>
 23. Villena J, Salva S, Barbieri N. Immunobiotics for the Prevention of Bacterial and Viral Respiratory Infections. In: Alvarez S, editor. *Probiotics* [Internet]. CRC Press; 2013 [cited 2020 Oct 4]. p. 129–68. Available from: <http://www.crcnetbase.com/doi/abs/10.1201/b15532-7>
 24. Sugimura T, Jounai K, Ohshio K, Tanaka T, Suwa M, Fujiwara D. Immunomodulatory effect of *Lactococcus lactis* JCM5805 on human plasmacytoid dendritic cells. *Clin Immunol*. 2013 Dec;149(3):509–18.
 25. Takeda S, Takeshita M, Kikuchi Y, Dashnyam B, Kawahara S, Yoshida H, et al. Efficacy of oral administration of heat-killed probiotics from Mongolian dairy products against influenza infection in mice: alleviation of influenza infection by its immunomodulatory activity through intestinal immunity. *Int Immunopharmacol*. 2011 Dec;11(12):1976–83.
 26. Waki N, Yajima N, Suganuma H, Buddle BM, Luo D, Heiser A, et al. Oral administration of *Lactobacillus brevis* KB290 to mice alleviates clinical symptoms following influenza virus infection. *Lett Appl Microbiol*. 2014 Jan;58(1):87–93.
 27. Eguchi K, Fujitani N, Nakagawa H, Miyazaki T. Prevention of respiratory syncytial virus infection with probiotic lactic acid bacterium *Lactobacillus gasseri* SBT2055. *Scientific Reports*. 2019 Mar 18;9(1):4812.
 28. d'Ettorre G, Ceccarelli G, Marazzato M, Campagna G,

Pinacchio C, Alessandri F, et al. Challenges in the Management of SARS-CoV2 Infection: The Role of Oral Bacteriotherapy as Complementary Therapeutic Strategy to Avoid The Progression of COVID-19 *Front Med (Lausanne)* [Internet]. 2020 Jul 7 7 [cited 2020 Sep 6];7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7358304>