

Literatur Review RCTs: Pengaruh probiotik terhadap sistem kekebalan tubuh pada pasien penyakit infeksi saluran pernapasan

Literature Review RCTs: The effect of probiotics on the immune system in patients with respiratory infectious disease

SAGO: Gizi dan Kesehatan
2024, Vol. 5(3b) 889-895
© The Author(s) 2024



DOI: <http://dx.doi.org/10.30867/gikes.v5i3b.1916>
<https://ejournal.poltekkesaceh.ac.id/index.php/gikes>



Poltekkes Kemenkes Aceh

Dhiya Agis Ghazalah¹, A'immatul Fauziyah^{2*}

Abstract

Background: Probiotics are bacteria that can be immunomodulators and interact with the body's immune system. There is a lack of information regarding the relationship between probiotics and the immune system in individuals who experience illness, especially respiratory infections.

Objectives: This article complements the current information contained in several journals about the relationship between probiotics and the immune system in patients with respiratory tract infections.

Methods: This descriptive study used a systematic literature review method and was conducted from February to May 2024. Literature from publication years 2014–2024 was obtained from PubMed, Google Scholar, Research Gate, and ScienceDirect. Data collection and analysis used the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews (PRISMA) guidelines. A total of 71 articles were collected and selected in stages based on predetermined inclusion criteria. Four articles were successfully selected and then analyzed to find similarities, differences, and perspectives. The data was presented in the form of an extraction table for the population of all age ranges who experienced respiratory infectious diseases. The samples taken were those experiencing respiratory infectious diseases and taking probiotics.

Results: Probiotics affect the immune system in patients with respiratory infections by increasing the size and number of plasma cells that produce immunoglobulin-A (IgA) and T cells..

Conclusion: Probiotics affect the immune system of infectious disease patients by modulating the innate immune system as well as their antiviral properties. This is in line with previous research information where probiotics are effective in reducing the effects of respiratory infections and improving the immune system.

Keywords

Respiratory Infectious Diseases, Probiotics, and the Immune System

Abstrak

Latar Belakang: Probiotik merupakan bakteri yang dapat menjadi imunomodulator dan berinteraksi dengan sistem imun tubuh, terdapat informasi yang kurang terkait hubungan probiotik dengan sistem imun pada individu yang mengalami sakit, terutama sakit infeksi saluran pernapasan.

Tujuan: Melengkapi informasi terkini yang terkandung dari beberapa jurnal terkait dengan hubungan probiotik dengan sistem imun pada pasien penyakit infeksi saluran pernapasan.

Metode: Penelitian deskriptif ini menggunakan metode peninjauan literatur sistematis, dilakukan dari Februari hingga Mei 2024. Literatur dari tahun publikasi 2014–2024 diperoleh dari PubMed, Google Scholar, Research Gate, dan Sciedirect. Pengumpulan dan analisis data menggunakan pedoman *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews* (PRISMA). Sebanyak 71 artikel dikumpulkan dipilih secara bertahap berdasarkan kriteria inklusi yang telah ditetapkan. Empat artikel berhasil dipilih kemudian dianalisis untuk menemukan persamaan, perbedaan, dan perspektif. Data disajikan dalam bentuk tabel ekstraksi, populasi semua rentang umur dan mengalami penyakit infeksi saluran pernapasan. Sampel yang diambil adalah mereka mengalami penyakit infeksi saluran pernapasan dan mengonsumsi probiotik.

Hasil: Probiotik berpengaruh terhadap sistem kekebalan tubuh pada pasien penyakit infeksi saluran pernapasan dengan meningkatnya ukuran dan jumlah sel plasma yang menghasilkan imunoglobulin-A (IgA) dan sel T.

¹ Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta, Jakarta, Indonesia. E-mail: ghazalahagis02@gmail.com

² Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta, Jakarta, Indonesia. E-mail: aimmatulfauziyah@upnvi.ac.id

Penulis Koresponding:

A'immatul Fauziyah: Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta, Jakarta, Indonesia. E-mail: aimmatulfauziyah@upnvi.ac.id

Kesimpulan: Probiotik berpengaruh terhadap sistem kekebalan tubuh pasien penyakit infeksi dengan memodulasi sistem kekebalan tubuh bawaan serta sifat antivirus yang dimilikinya. Hal ini sejalan dengan informasi penelitian terdahulu dimana probiotik efektif dalam mengurangi efek dari infeksi saluran pernapasan dan memperbaiki sistem kekebalan tubuh.

Kata Kunci

Penyakit Infeksi Saluran Pernapasan, Probiotik, Sistem Kekebalan Tubuh

Pendahuluan

Probiotik merupakan mikroorganisme yang bermanfaat bagi tubuh seperti memperbaiki keseimbangan flora usus, kesehatan pencernaan, dan menjaga sistem imun. Awalnya probiotik dikenal sebagai makanan tambahan dalam bentuk yang dapat memperbaiki keseimbangan flora di dalam usus. Menurut *Food and Agriculture Organization of the United Nations* (FAO), probiotik lebih dikenal sebagai bakteri yang jika dikonsumsi dalam jumlah cukup akan memberikan manfaat kesehatan bagi inangnya (Komalasari et al., 2023). Probiotik dapat menjadi penyeimbang mikrobiota usus, menjaga imunitas, dan menjaga Kesehatan tubuh.

Bakteri dapat menjadi imunomodulator dan dapat berinteraksi dengan sistem imun tubuh. Prinsip respon imun terhadap molekul patogen adalah dengan mengaktifkan interaksi PRR (*Pattern recognition receptor*) dengan PAMP (*Pathogen-Associate Molecular Patterns*). Probiotik berinteraksi dengan sistem imun paling banyak dengan sel epitel usus. Melalui PRR (*Pattern recognition receptor*), sel epitel usus dan sel dendritik dapat berkomunikasi dengan mikroorganisme usus. Dengan adanya probiotik, sel dendritik akan aktif dan menginduksi respon imun yang sesuai. Sel dendritik akan menghambat respon inflamasi melalui perantara Th1, Th2, dan Th17 (Raheem et al., 2021).

Flora usus mengatur sistem kekebalan tubuh secara langsung dan tidak langsung dengan meningkatkan jumlah Sel T di luar usus, membuat asam lemak, dan mengendalikan peradangan (Li et al., 2019). Flora usus mengatur sistem kekebalan tubuh secara langsung dengan meningkatkan jumlah sel T, sel T CD8+ dapat membunuh sel yang terinfeksi secara langsung dan sel T CD4+ membantu dalam pembuatan antibodi (Nicholson, 2016). Adapun pengaturan secara tidak langsung salah satunya adalah dengan mengatur ekspresi mucin sehingga dapat mempengaruhi sifat-sifat lapisan mucus yang secara tidak langsung akan mengatur sistem kekebalan usus (La Fata et al., 2018).

Beberapa penelitian menunjukkan hasil yang signifikan antara penggunaan probiotik dengan risiko infeksi saluran pernapasan. Salah satunya adalah penelitian yang mengidentifikasi dampak probiotik oral terhadap infeksi saluran pernapasan dan mulut. Hasil menunjukkan bahwa adanya penurunan infeksi saluran pernapasan pada kelompok probiotik (Campanella et al., 2018).

Probiotik dapat mengurangi risiko infeksi saluran pernapasan dan akibat dari infeksi saluran pernapasan seperti batuk dan demam. Selain itu, probiotik juga berperan sebagai antiinflamasi. Probiotik berpengaruh pada interleukin, jumlah virus, dan produksi antibodi (Luminturahardjo, 2021). Probiotik dapat mempengaruhi sistem imun seseorang, terdapat beberapa penelitian yang sudah membuktikannya. Dimana probiotik secara signifikan berpengaruh terhadap sistem imun seseorang dan penyeimbangan respon inflamasi dalam tubuh (Margareth, 2017). Efek probiotik terhadap praktik klinis, pengendalian infeksi, pencegahan, pengobatan infeksi saluran pernapasan telah banyak dikaji (Darbandi et al., 2021; Rondanelli et al., 2017) terdapat informasi yang terbatas terkait efek probiotik yang diberikan terhadap sistem imun pada pasien penyakit infeksi saluran pernapasan.

Literature review ini dibuat dengan tujuan untuk melengkapi informasi terkini yang terkandung dari beberapa jurnal terkait dengan hubungan probiotik dengan sistem imun pada pasien penyakit infeksi saluran pernapasan.

Metode

Pedoman PRISMA (*Preferred Reporting Item for Systematic Review and Meta-Analysis*) untuk penelitian *Randomized Controlled Trials* (RCTs) adalah dasar dari metodologi review sistematis yang digunakan dalam penelitian ini. Artikel yang terpilih merupakan artikel yang menerapkan jenis penelitian RCTs terkait hubungan probiotik dengan sistem imun pada pasien infeksi saluran pernapasan.

Penelitian yang termasuk ke dalam inklusi pengkajian adalah semua penelitian RCTs yang terpublikasi, penelitian yang membahas terkait hubungan probiotik dengan sistem imun, subjek penelitian adalah orang yang mengalami penyakit infeksi saluran pernapasan, dan penelitian yang terpublikasi dalam kurun waktu 2014-2024. Untuk penelitian yang tidak terpublikasi, penelitian yang subjeknya orang sehat, penelitian yang tidak dalam kurun waktu 2014-2015, dan penelitian yang bersifat review tidak dimasukkan ke dalam pengkajian ini.

Peserta yang masuk ke dalam inklusi pengkajian adalah semua rentan umur, peserta yang mengalami penyakit infeksi saluran pernapasan, seseorang yang mengonsumsi probiotik, dan seseorang yang bersedia mengikuti penelitian. Jenis intervensi yang masuk ke dalam inklusi pengkajian adalah penelitian yang menyelidiki hubungan probiotik dengan sistem imun dan penelitian yang menggunakan intervensi kepada dua grup yang berbeda yang diberikan intervensi yang berbeda pula.

Pencarian judul atau abstrak pengkajian ini menggunakan Database PubMed, Google Scholar, Research Gate, dan Sciencedirect. Ditelusuri dalam rentan waktu 2014-2024. Kami menggunakan kombinasi kata kunci seperti "Probiotik" OR "Lactobacillus" AND "Immune System" AND "Infection" OR "Respiratory Tract Infection Patients" OR "Covid 19" OR "Asthma" OR "Pneumonia" AND "Randomized Controlled Trials" OR "Randomized Clinical Trials".

Seleksi awal pengkajian ini berdasarkan judul dan abstrak artikel. Selanjutnya, berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditentukan sebelumnya. Penelitian yang tidak relevan atau tidak memenuhi kriteria inklusi akan dikeluarkan dari proses pengkajian. Penulis secara independen menilai studi atau penelitian yang sudah terpilih untuk dilakukan pengkajian lebih lanjut. Tahapan seleksi dalam pengkajian ini akan disajikan pada grafik PRISMA.

Artikel ini merupakan pengkajian menggunakan metode *systematic review* dimana data diambil melalui penelitian yang telah dipublikasikan. Untuk menilai dan menganalisis lebih lanjut empat jurnal yang telah terpilih, analisis data dilakukan dengan teknik analisis tematik, statistik, dan konten. Selama pengkajian artikel ini kami mematuhi pedoman PRISMA untuk RCTs.

Kata kunci : Probiotik,
Immune System,
Respiratory Tract Infection
Patients
Periode : 2014-2024

Gambar 1. Diagram PRISMA pemilihan studi

Hasil

Systematic review ini mengkaji jurnal dengan uji coba *randomized controlled trials* (RCTs) yang melakukan penelitian terkait hubungan probiotik dengan sistem imun pada pasien penyakit infeksi saluran pernapasan. Jurnal yang dipilih adalah jurnal yang relevan berdasarkan judul dan abstrak, penelitian terhadap manusia, metode penelitian *Randomized Controlled Trials* (RCTs), dan kriteria inklusi dan eksklusi. Untuk jurnal-jurnal yang tidak relevan dan tidak sesuai dari kriteria inklusi maka akan dikecualikan.

Jurnal-jurnal yang tersisa kemudian ditinjau kembali dan melakukan penyesuaian, hasil akhir didapatkan empat jurnal dilakukan dalam proses pengkajian ini. (Tabel 1) berisi rangkuman dari

empat uji coba, penelitian dari empat jurnal ini menggunakan desain penelitian *Randomized Controlled Trials* (RCTs) berfokus pada subjek yang mengalami penyakit infeksi saluran pernapasan dan meneliti terkait hubungan probiotik dengan sistem imun.

Penggunaan metode *Randomized Clinical Trials* (RCTs) dengan harapan bias dapat berkurang, identifikasi hasil yang maksimal dari sebuah intervensi.

Tabel 1. Hasil review artikel

Penulis, tahun terbit	Tempat Penelitian	Tujuan Penelitian	Metode Penelitian	Kesimpulan Penelitian
(Wischmeyer et al., 2024)	Durham, Amerika Serikat.	Mengetahui efek probiotik dalam mengurangi risiko Covid-19 dan infeksi saluran pernapasan.	Randomized, double-blind, placebo-controlled trial	Pemberian LGG memberikan dampak pengembangan penyakit yang lebih rendah dan perubahan mikrobioma usus sebagai bentuk pencegahan terpaparnya Covid-19.
(Zhang et al., 2018)	Beijing, China	Mengetahui efek dari probiotik terhadap individu yang tertular flu empat kali atau lebih dalam satu tahun terakhir	Randomized, double-blind, controlled, prospective trial.	Probiotik efektif untuk melawan flu dan infeksi saluran pernapasan dengan cara meningkatkan sistem kekebalan tubuh. Adanya peningkatan IFN- γ dan sekitori Imunoglobulin A (Sig A) pada kelompok probiotik.
(Gutiérrez-Castrellón et al., 2022)	Kota Meksiko, Meksiko	Menguji efektivitas dan keamanan formula probiotik pada pasien dengan gejala Covid-19.	Randomized, parallel, quadruple-blinded, placebo-controlled study	Suplementasi probiotik dapat mengurangi nasofaring viral load, infiltrate paru, dan durasi gejala pencernaan. Kelompok probiotik juga memiliki titer serum IgG dan IgM yang lebih tinggi.
(Lee et al., 2021)	Pohang, Selatan Korea	Menyelidiki efektivitas klinis dari probiotik pada pasien pneumonia.	Open-label, randomized controlled trial	Probiotik dapat memperbaiki gejala klinis dan Tingkat biomarker inflamasi pada pasien pneumonia menjadi normal. Kelompok yang menerima probiotik mengalami durasi demam yang lebih pendek dan populasi sel CD4+, Foxp3 sel dan CD4+ CD25+, Foxp3+ secara signifikan lebih tinggi

Pembahasan

Peran Probiotik pada Sistem Kekebalan Tubuh

Probiotik lebih dikenal sebagai mikroorganisme yang dapat bermanfaat bagi tubuh. FAO/WHO mendefinisikan probiotik sebagai mikroorganisme hidup yang ketika diberikan dalam jumlah yang

cukup dapat memberikan manfaat kesehatan bagi inangnya (Iqbal et al., 2014).

Peran probiotik pada sistem kekebalan tubuh adalah dengan mengatur sel yang berperan pada sistem kekebalan tubuh seperti sel T regulator, efektor limfosit, sel T *natural killer*, sel B, sel dendritik, dan sel epitel. Suplementasi probiotik

dapat memperbaiki komposisi mikroba usus dengan mendorong perkembangan sel epitel usus dan jaringan limfoid. Baiknya komposisi mikroba usus dapat meningkatkan ukuran dan jumlah sel plasma yang menghasilkan imunoglobulin-A, sel T CD4+, dan sel T (Begum et al., 2021).

Wischmeyer (2024) mengidentifikasi efek probiotik dalam mengurangi risiko Covid-19 dan infeksi saluran pernapasan pada 182 responden yang terpapar virus Covid-19. Responden diberikan pengobatan kapsul probiotik dan kapsul plasebo secara acak dan didapatkan hasil bahwa kelompok yang diberikan kapsul probiotik mengalami perkembangan gejala Covid-19 yang lebih rendah. Penelitian lainnya mengidentifikasi 136 responden yang pernah mengalami flu atau influenza sebanyak empat kali dalam setahun diberikan yogurt dengan ekstrak probiotik berupa *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus casei*, dan *Lactobacillus fermentum PCC* dan yogurt yang tidak diberikan probiotik tambahan pada starternya secara acak. Didapatkan hasil bahwa probiotik terbukti aman dan efektif dalam melawan flu dan penyakit infeksi saluran pernapasan.

Probiotik seperti *Lactobacillus* dan *Bifidobacteria* dapat merangsang pelepasan zat antimikroba seperti MUC (mucin) yang mengaktifkan gen MUC 2 dan MUC 3 dengan tujuan untuk mencegah penempelan patogen pada epitel dan menghambat perkembangan patogen (Yeşilyurt et al., 2021). Probiotik dapat menginduksi Imunoglobulin A pada lumen usus dan membatasi mikrobiota usus. Probiotik mempunyai kemampuan untuk mengubah komposisi lendir viskoelastik pada mukosa dengan mempengaruhi ekspresi musin. Probiotik juga dapat mencegah adhesi dan perkembangbiakan patogen pada mukosa sehingga dapat melindungi enterosit usus dan lamina propria (Mazziotta et al., 2023).

Strain probiotik yang biasa digunakan untuk fermentasi makanan atau suplemen adalah genus *Lactobacillus* dan *Bifidobacterium*. Penambahan probiotik dalam makanan fermentasi terbukti dapat meningkatkan manfaat dari makanan tersebut dengan memberikan keseimbangan mikrobioma di dalam usus manusia (Singh & Rao, 2021). Bakteri yang terdapat di sel epitel usus memiliki hubungan yang menguntungkan dengan manusia. Dimana pada sel epitel usus mereka menghambat penempelan dan perkembangan bakteri dengan cara memproduksi bahan yang dapat menghambat

penempelan dan perkembangan bakteri (Iqbal et al., 2014).

Peran Probiotik pada Penyakit Infeksi Saluran Pernapasan

Probiotik memperkuat sistem kekebalan tubuh dengan cara mengirimkan sinyal informasi kepada sel untuk menyeimbangkan proinflamasi sitokin dan antiinflamasi. Strain probiotik dari genus *Lactobacillus* dan *Bifidobacterium* dapat menjebak virus dan mengganggu perkembangbiakannya pada tubuh inangnya (Singh & Rao, 2021). Zhang (2018) mengidentifikasi campuran probiotik pada pasien yang terkena flu biasa dan infeksi saluran pernapasan. Didapatkan hasil bahwa kelompok probiotik menurunkan prevalensi gejala flu sebanyak 50-60%, kadar interferon gamma (IFN- γ) pada serum lebih tinggi, dan tingginya kadar imunoglobulin A (IgA) pada usus. Tingginya kadar imunoglobulin A (IgA) dapat menginduksi kadar makrofag yang dapat mengurangi gejala dari flu.

Probiotik memiliki efek antivirus dimana ia akan menyesuaikan hubungan antara mikroba dengan kekebalan mukosa. Dalam infeksi saluran pernapasan bagian atas, probiotik menunjukkan efek perlindungan dan terapeutik anti-virus dengan mengurangi tingkat keparahan dan tingkat kerusakan jaringan akibat infeksi dan peradangan (Baindara et al., 2021). Reaksi probiotik terhadap infeksi virus terutama *coronavirus* adalah dengan menstimulasi sel Th2 dan ekspresi interleukin-17 (IL17) serta membunuh *Transmissible Gastroenteritis Coronavirus* (TGEV), menurunkan viral load atau kadar virus, meningkatkan produksi antibodi, dan menghambat enzim ACE-2 dimana enzim tersebut merupakan pintu awal masuknya virus terutama virus SARS-Cov-2 (Luminturahardjo, 2021).

Hubungan Probiotik dengan Sistem Kekebalan Tubuh pada Pasien Penyakit Infeksi Saluran Pernapasan

Probiotik banyak terkandung di bahan makanan dan suplemen, probiotik dapat bekerja secara maksimal di saluran Gastrointestinal (GI). Hubungan probiotik dengan sistem kekebalan tubuh pada pasien penyakit infeksi saluran pernapasan melalui usus halus. Karena konsumsi probiotik secara oral dapat menstimulasi sistem kekebalan usus, dimana usus terpapar probiotik akibat konsumsi oral dan secara tidak langsung dapat menstimulasi sistem kekebalan tubuh (Lehtoranta et al., 2020).

Odintsova (2021) mengidentifikasi efek fortifikasi yogurt menggunakan probiotik dan vitamin terhadap frekuensi infeksi saluran pernapasan bagian atas. Didapatkan hasil bahwa durasi sakit infeksi saluran pernapasan bagian atas lebih pendek pada kelompok probiotik laki-laki maupun perempuan. Lee (2021) mengidentifikasi efektivitas klinis dari probiotik pada pasien pneumonia. Terdapat 80 responden yang terdiagnosa pneumonia diberikan pengobatan antibiotik intravena di minggu pertama dan kapsul probiotik di minggu kedua dengan pemberian antibiotik intravena di minggu pertama dan kapsul antibiotik di minggu kedua. Didapatkan hasil bahwa probiotik dapat memperbaiki gejala klinis pada pasien pneumonia dan terjadi peningkatan pada sel T, CD+, Foxp3 sel dan CD4+ CD25+, FoxP3+ pada responden yang diberikan.

Mekanisme probiotik dalam menangani virus pada saluran pernapasan adalah dengan memodulasi sistem kekebalan tubuh bawaan dan meningkatkan respons kekebalan tubuh (Olaimat, et al., 2020). Probiotik bermanfaat dalam mencegah dan mengobati infeksi saluran pernapasan yang disebabkan oleh virus dengan mengaktifkan sekresi imunoglobulin A (IgA) dan meningkatkan aktivitas makrofag, sel *natural killer*, dan limfosit *intraepithelial* (Khan et al., 2019). Bakteri probiotik dapat berikatan langsung dengan virus dan menghambat virus melekat pada reseptor inang dengan cara adhesi. Lalu probiotik dapat menginduksi regenerasi mukosa dan memproduksi zat antimikroba. Probiotik mengirim sinyal aktivasi respon imun melalui sel epitel melalui makrofag dan sel dendritik. Sel limfosit T CD4+ yang aktif berubah menjadi sel limfosit T sitotoksik, yang membunuh virus (Lehtoranta et al., 2014).

Kesimpulan

Probiotik berpengaruh terhadap sistem kekebalan tubuh pasien penyakit infeksi dengan memodulasi sistem kekebalan tubuh bawaan. Probiotik memperbaiki mikrobiota usus dan meningkatkan ukuran serta jumlah sel plasma yang menghasilkan imunoglobulin-A (IgA) dan sel T.

Saran, sangat diperlukan untuk memberikan edukasi kepada Masyarakat terkait manfaat konsumsi probiotik dalam jumlah yang cukup untuk membantuk mengatasi masalah penyakit infeksi saluran pernapasan.

Deklarasi Konflik Kepentingan

Tidak ada konflik kepentingan penulis dan potensi konflik kepentingan pihak lainnya pada penelitian ini yang berkaitan dengan proses penulisan dan publikasi.

Daftar Rujukan

- Baindara, P., Chakraborty, R., Holliday, Z. M., Mandal, S. M., & Schrum, A. G. (2021). Oral probiotics in coronavirus disease 2019: connecting the gut-lung axis to viral pathogenesis, inflammation, secondary infection and clinical trials. *New Microbes and New Infections*, *40*, 100837. <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2021.100837>
- Begum, J., Buyamayum, B., Lingaraju, M. C., Dev, K., & Biswas, A. (2021). Probiotics: Role in immunomodulation and consequent effects. *Letters In Animal Biology*, *1*(1), 01–06. <https://doi.org/10.62310/liab.v1i1.53>
- Campanella, V., Syed, J., Santacroce, L., Saini, R., Ballini, A., & Inchingolo, F. (2018). Probiotics and oral and RTIs: a randomized double-blinded trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, *22*(22), 8034–8041.
- Chahyanto, B. A., Pandiangan, D., Aritonang, E. S., & Laruska, M. (2019). Pemberian informasi dasar Posyandu melalui kegiatan penyegaran kader dalam meningkatkan pengetahuan kader di Puskesmas Pelabuhan Sambas Kota Sibolga. *AcTion: Aceh Nutrition Journal*, *4*(1), 7–14. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.30867/action.v4i1.119>
- Darbandi, A., Asadi, A., Ghanavati, R., Affirad, R., Emamie, A. D., Kakanj, M., & Talebi, M. (2021). Corrigendum to 'The effect of probiotics on respiratory tract infection with special emphasis on COVID-19: Systemic review 2010–20' [International Journal of Infectious Diseases 105 (April 2021) 91–104] (International Journal of Infectious Diseases (2021). *International Journal of Infectious Diseases*, *110*, 337. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.08.002>
- Gutiérrez-Castrellón, P., Gandara-Martí, T., Abreu Y Abreu, A. T., Nieto-Rufino, C. D., López-Orduña, E., Jiménez-Escobar, I., Jiménez-Gutiérrez, C., López-Velazquez, G., & Espadaler-Mazo, J. (2022). Probiotic improves symptomatic and viral clearance in Covid19 outpatients: a randomized, quadruple-blinded, placebo-controlled trial. *Gut Microbes*, *14*(1), 1–16. <https://doi.org/10.1080/19490976.2021.2018>

- 899
- Iqbal, M. Z., Qadir, M. I., Hussain, T., Janbaz, K. H., Khan, Y. H., & Ahmad, B. (2014). Review: probiotics and their beneficial effects against various diseases. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 27(2), 405–415.
- Khan, R., Petersen, F. C., & Shekhar, S. (2019). Commensal bacteria: An emerging player in defense against respiratory pathogens. *Frontiers in Immunology*, 10(MAY), 1–9. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01203>
- Komalasari, H., Putri, D. A., Arzani, L. D. P., Naufali, M. N., Hidayah, N., & Heldiyanti, R. (2023). Sosialisasi Mengenai Gut Microbiota dan Probiotik Serta Perannya Bagi Kesehatan Saluran Cerna Pada Anak Gizi Kurang. *ADMA: Jurnal Pengabdian Dan Pemberdayaan Masyarakat*, 4(1), 117–126. <https://doi.org/10.30812/adma.v4i1.2290>
- La Fata, G., Weber, P., & Mohajeri, M. H. (2018). Probiotics and the Gut Immune System: Indirect Regulation. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*, 10(1), 11–21. <https://doi.org/10.1007/s12602-017-9322-6>
- Lee, C. H., Choi, Y., Seo, S. Y., Kim, S. H., Kim, I. H., Kim, S. W., Lee, S. T., & Lee, S. O. (2021). Addition of probiotics to antibiotics improves the clinical course of pneumonia in young people without comorbidities: a randomized controlled trial. *Scientific Reports*, 11(1), 1–9. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-79630-2>
- Lehtoranta, L., Latvala, S., & Lehtinen, M. J. (2020). Role of probiotics in stimulating the immune system in viral respiratory tract infections: A narrative review. *Nutrients*, 12(10), 1–19. <https://doi.org/10.3390/nu12103163>
- Lehtoranta, L., Pitkäranta, A., & Korpela, R. (2014). Probiotics in respiratory virus infections. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 33(8), 1289–1302. <https://doi.org/10.1007/s10096-014-2086-y>
- Li, K. L., Wang, B. Z., Li, Z. P., Li, Y. L., & Liang, J. J. (2019). Alterations of intestinal flora and the effects of probiotics in children with recurrent respiratory tract infection. *World Journal of Pediatrics*, 15(3), 255–261. <https://doi.org/10.1007/s12519-019-00248-0>
- Luminturahardjo, W. (2021). Peranan Probiotik dalam Penanganan Infeksi COVID-19. *Cermin Dunia Kedokteran*, 48(5), 273. <https://doi.org/10.55175/cdk.v48i5.1371>
- Margareth, H. (2017). No Title *طرق تدريس اللغة العربية*. *Экономика Региона*, 32.
- Mazziotta, C., Tognon, M., Martini, F., Torreggiani, E., & Rotondo, J. C. (2023). Probiotics Mechanism of Action on Immune Cells and Beneficial Effects on Human Health. In *Cells* (Vol. 12, Issue 1). <https://doi.org/10.3390/cells12010184>
- Nicholson, L. B. (2016). The immune system. *Essays in Biochemistry*, 60(3), 275–301. <https://doi.org/10.1042/EBC20160017>
- Raheem, A., Liang, L., Zhang, G., & Cui, S. (2021). Modulatory Effects of Probiotics During Pathogenic Infections With Emphasis on Immune Regulation. *Frontiers in Immunology*, 12(April), 1–32. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.616713>
- Rondanelli, M., Faliva, M. A., Perna, S., Giacosa, A., Peroni, G., & Castellazzi, A. M. (2017). Using probiotics in clinical practice: Where are we now? A review of existing meta-analyses. *Gut Microbes*, 8(6), 521–543. <https://doi.org/10.1080/19490976.2017.1345414>
- Singh, K., & Rao, A. (2021). Probiotics: A potential immunomodulator in COVID-19 infection management. *Nutrition Research*, 87, 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2020.12.014>
- Wischmeyer, P. E., Tang, H., Ren, Y., Bohannon, L., Jiang, D., Bergens, M., Ramirez, Z. E., Andermann, T. M., Messina, J. A., Sung, J. A., Jensen, D., Jung, S. H., Artica, A., Britt, A., Bush, A., Johnson, E., Lew, M. V., Winthrop, H., Pamanes, C., ... Sung, A. D. (2024). Efficacy of probiotic treatment as post-exposure prophylaxis for COVID-19: A double-blind, Placebo-Controlled Randomized trial. *Clinical Nutrition*, 43(1), 259–267. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2023.11.043>
- Yeşilyurt, N., Yılmaz, B., Ağagündüz, D., & Capasso, R. (2021). Involvement of Probiotics and Postbiotics in the Immune System Modulation. *Biologics*, 1(2), 89–110. <https://doi.org/10.3390/biologics1020006>
- Zhang, H., Yeh, C., Jin, Z., Ding, L., Liu, B. Y., Zhang, L., & Dannelly, H. K. (2018). Prospective study of probiotic supplementation results in immune stimulation and improvement of upper respiratory infection rate. *Synthetic and Systems Biotechnology*, 3(2), 113–120. <https://doi.org/10.1016/j.synbio.2018.03.001>