

## POTENSI PROBIOTIK UNTUK MENCEGAH PENULARAN COVID-19 MELALUI PENINGKATAN KEKEBALAN TUBUH MANUSIA

### POTENCY OF PROBIOTICS TO PREVENT COVID-19 TRANSMISSION THROUGH THE INCREASE OF HUMAN IMMUNITY

#### ARTIKEL REVIEW

Emma Riftyan<sup>1</sup>, Usman Pato<sup>1\*</sup>, Dewi Fortuna Ayu<sup>1</sup>, Evy Rossi<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Teknologi Hasil Pertanian, Jurusan Teknologi Pertanian  
Fakultas Pertanian, Universitas Riau, Kode Pos 28293, Pekanbaru

<sup>2</sup>Pusat Studi Pangan dan Bioteknologi, Lembaga Penelitian dan Pengabdian kepada Masyarakat (LPPM) Universitas  
Riau, Kampus Bina Widya KM 12.5, Simpang baru, Pekanbaru 28293, Indonesia

#### ABSTRAK

Pandemi COVID-19 yang awalnya bermula di Wuhan Cina begitu cepat menyebar ke lebih dari 206 negara termasuk Indonesia. Penggunaan vaksin merupakan suatu tindakan preventif yang cukup efektif dalam pencegahan penularan COVID-19. COVID-19 disebabkan oleh SARS-CoV-2 yang merupakan hasil mutasi dari SARS-CoV yang memiliki sifat virulensi yang lebih tinggi dan menyebar lebih cepat. Terhitung pada tanggal 7 April 2020, jumlah orang yang terinfeksi telah mencapai lebih 1.352.045 orang di antaranya 76.328 orang meninggal dunia. Walaupun belum ada obat khusus untuk mengobati COVID-19, namun pemberian obat misalnya *remdesivir*, *fapilavir* dan *chloroquin fosfat* dapat menyembuhkan 293.665 orang pasien. Selain tindakan terapi, tindakan preventif seperti peningkatan kekebalan tubuh merupakan langkah yang penting untuk mencegah penularan berbagai jenis penyakit. Hasil penelitian menunjukkan bahwa probiotik dapat meningkatkan kekebalan tubuh melalui crosstalk antara probiotik dan mukosa usus. Interaksi antara probiotik dan mukosa usus dapat meningkatkan pembentukan limfosit yaitu sel B dan sel T, interleukin utamanya IL-10 dan IL-1 $\beta$ , immunoglobulin terutama IgA, sel NK dan sel Th-17. Pembentukan komponen ini secara langsung akan meningkatkan sistem kekebalan tubuh terhadap penularan berbagai penyakit termasuk COVID-19.

**Kata Kunci:** Probiotik, COVID-19, SARS-CoV-2, Kekebalan tubuh, Pandemi

#### ABSTRACT

The COVID-19 pandemic, which initially began in Wuhan, China, quickly spread to more than 206 countries, including Indonesia. The use of vaccines is a preventive measure that is quite effective in preventing transmission of COVID-19. COVID-19 is caused by SARS-CoV-2 which is the result of mutations from SARS-CoV which have higher virulence properties and spread faster. As of April 7, 2020, the number of infected people has reached more than 1,350,045 people including 76,328 people have died. Although there is no specific drug to treat COVID-19, administration of drugs such as *remdesivir*, *fapilavir* and *chloroquin phosphate* could cure 293,665 patients. In addition to therapeutic measures, preventive measures such as increased immunity are important steps to prevent transmission of various types of diseases. The results showed that probiotics could increase immunity through crosstalk between probiotics and intestinal mucosa. Interaction between probiotics and intestinal mucosa could increase the formation of lymphocytes (B and T cells), interleukin mainly IL-10 and IL-1 $\beta$ , immunoglobulins especially IgA, NK and Th-17 cells. The formation of this component will directly increase the body's immune system against transmission of various diseases including COVID-19

**Keywords:** Probiotics, COVID-19, SARS-CoV-2, Immunity, Pandemic

\* Penulis Korespondensi:  
[usmanpato@yahoo.com](mailto:usmanpato@yahoo.com)

## PENDAHULUAN

Sejarah peradaban manusia mencatat bahwa ada banyak contoh historis kepanikan tentang pandemi penyakit menular yang pernah ada misalnya influenza H1N1 pada tahun 1976, 2006, dan 2009 (Jones, 2020). Pandemi influenza pada tahun 1918 adalah yang paling mematikan dalam sejarah manusia yang menewaskan lebih dari 50 juta orang atau setara dengan proporsi 200 juta pada populasi global saat ini. Selama lebih dari satu abad, kejadian ini telah menjadi patokan untuk mengukur semua pandemi dan penyakit yang muncul. Perlu diingat pandemi yang terjadi pada tahun 1918 ketika berurusan dengan keadaan darurat penyakit menular seperti pandemi COVID-19 yang melanda dunia mulai akhir 2019–2020 (Morens *et al.*, 2020). Pandemi yang sedang berlangsung saat ini merupakan jenis virus corona baru yang dinamakan SARS-CoV-2 merupakan virus corona SARS (SARS-CoV) yang mengalami mutasi. Ada beberapa sebutan pada SARS-CoV-2 antara lain 2019-nCoV dan Badan Kesehatan Dunia (World Health Organization/WHO) menyebutnya COVID-19.

Data menunjukkan bahwa sampai tanggal 7 April 2020 jumlah yang terinfeksi sebanyak 1.352.045 orang dengan rincian 76.328 orang meninggal dunia dan sembuh sebanyak 293.665 orang serta masih dalam perawatan sebanyak 992.062 orang dengan kondisi sedang dan parah atau kritis yang tersebar di lebih dari 206 negara di dunia termasuk Indonesia dengan kasus terinfeksi 2.738 orang, meninggal 221 orang dan sembuh 204 orang. Kasus pandemi COVID-19 terbesar terjadi di Amerika Serikat disusul Spanyol, Italia, Jerman, Perancis dan Cina (Anonim, 2020a). Penularan COVID-19 diduga kuat melalui kelelawar di pasar lokal Wuhan, Cina yang menjual ikan dan produk perikanan (*seafood*) bersama dengan hewan liar dan unggas hidup (Li *et al.*, 2020).

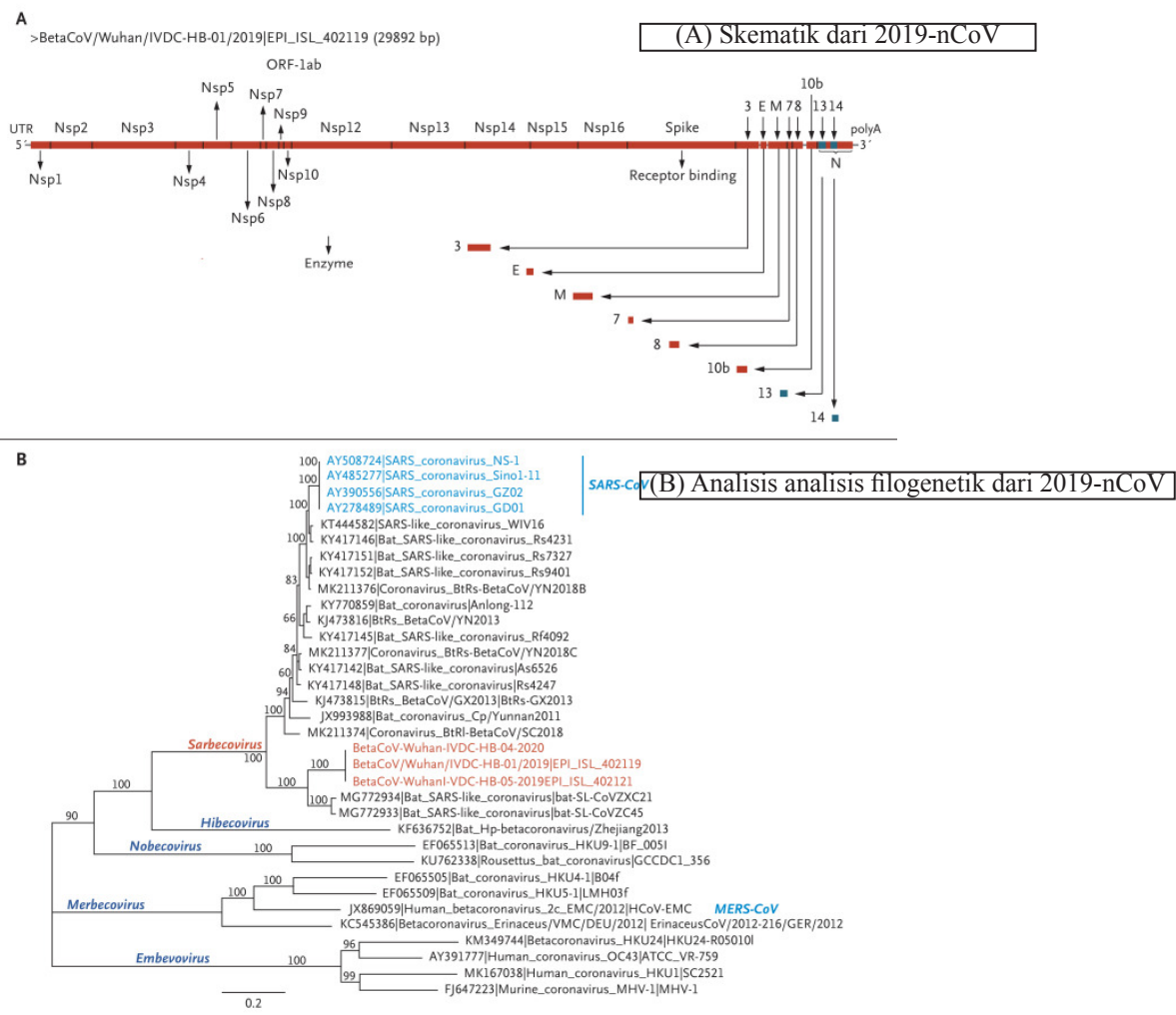
Corona virus merupakan virus RNA terbungkus (*enveloped RNA viruses*) yang tersebar luas pada manusia, mamalia, dan burung yang dapat menyebabkan penyakit pernapasan, penyakit saluran pencernaan, hati, dan neurologik (Weiss and Leibowitz, 2011; Masters and Perlman, 2013). Ada 6 spesies virus corona yang diketahui menyebabkan penyakit pada manusia terdiri atas

4 spesies yaitu 229E, OC43, NL63, dan HKU1 yang lazim dijumpai dan biasanya menyebabkan gejala pilek pada individu yang imunokompeten (Su *et al.*, 2016) dan 2 jenis lainnya yaitu virus corona sindrom pernapasan akut (SARS-CoV) dan virus corona sindrom pernapasan Timur Tengah (MERS-CoV) dimana penularannya melalui hewan (zoonosis) dan telah dikaitkan dengan penyakit fatal yang mematikan manusia (Cui *et al.*, 2019).

SARS-CoV adalah virus penyebab dari pandemi sindrom pernafasan akut yang parah pada tahun 2002 dan 2003 di Provinsi Guangdong, Cina yang ditularkan melalui musang dan kelelawar (Drosten *et al.*, 2003; Ksiazek *et al.*, 2003; Zhong *et al.*, 2003). Infeksi yang disebabkan oleh 2019-nCoV atau SARS-CoV-2 menghasilkan gejala yang mirip dengan yang disebabkan oleh SARS-CoV atau SARS-CoV-1, namun yang membedakan adalah tingginya kematian manusia dan penyebaran pandemi lebih luas mencakup hampir semua negara di dunia yang disebabkan SARS-CoV-2 (Chen *et al.*, 2020; Huang *et al.*, 2020). Virus corona baru ini termasuk ke dalam genus Betacoronavirus, famili *Coronaviridae*, dengan untai tunggal genom RNA, tetapi secara genetik berbeda dengan SARS-CoV-1 dan MERS-CoV. Mengingat prevalensi SARS-CoV-2 yang sangat tinggi dan distribusi yang luas, keragaman genetik dan rekombinasi genom yang besar, dan peningkatan interaksi antara manusia dan hewan, menyebabkan virus corona baru cenderung muncul secara periodik pada manusia (Wong *et al.*, 2015; Cui *et al.*, 2019). Penyebaran penularan SARS-CoV-2 (COVID-19) yang sangat cepat dan luas meliputi hampir semua negara di dunia diduga disebabkan oleh sifat-sifat virulensi (keganasan) COVID-19 yang jauh lebih dahsyat dibanding SARS-CoV-1 dan MERS-CoV. Obat dan vaksin untuk terapi COVID-19 belum ditemukan saat puncak pandemi berlangsung, COVID-19 mungkin lebih tahan terhadap kondisi lingkungan sekitar, pengetahuan, kepedulian, dan kesadaran manusia yang masih minim tentang SARS-CoV-2 dan menganggap remeh bahaya yang ditimbulkannya, lalu lintas orang dan barang yang semakin masif karena ditunjang oleh sarana transportasi udara, darat, dan laut yang sangat memadai dan murah serta berbagai faktor-faktor lainnya.

Para ilmuwan juga menemukan bahwa SARS-CoV-2 terdeteksi dalam aerosol (partikulat padat atau cair di udara) hingga 3 jam, 4 jam pada bahan logam (tembaga), 24 jam pada bahan kertas seperti karton, serta 2 – 3 hari pada bahan terbuat dari plastik dan *stainless steel*. Hasil penelitian ini memberikan informasi penting tentang stabilitas SARS-CoV-2, dimana penularan virus SARS-CoV-2 terjadi dengan cara menghirup udara dan benda yang telah terkontaminasi (van Doremalen *et al.*, 2020). Dalam beberapa tahun terakhir, evolusi virus corona manusia (*Human coronavirus* atau HCoV) juga telah dipercepat oleh faktor-faktor seperti urbanisasi dan peternakan unggas. Hal ini memungkinkan sering terjadi perkawinan antar spesies virus dan memfasilitasi terjadinya rekombinasi gen antar sesama virus-virus ini (Jones *et al.*, 2013).

Sampai saat ini, ada 6 HCoV yang telah diidentifikasi yaitu 1) HCoV-HKU1; 2) HCoV-OC43; 3) HCoV-229E; 4) HCoV-NL63; 5) SARS-CoV-1; dan 6) MERS-CoV. Virus MERS-CoV memiliki 4 jenis virus corona *alpha* yang aktif antara lain HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43 dan HCoV-HKU1 ditularkan secara global antar sesama manusia dan berkontribusi sekitar sepertiga dari infeksi flu biasa pada manusia (van der Hoek, 2007). Analisis filogenetik menunjukkan bahwa virus SARS-CoV dan kelelawar SARSr-CoV dalam cluster yang sama dikelompokkan ke dalam subgenus Sarbecovirus (Yu *et al.*, 2019; Wei *et al.*, 2020; Wu *et al.*, 2020; Xu *et al.*, 2020). Analisis genomik 2019-nCoV (SARS-CoV-2) dan 4 virus corona yang sering dijumpai pada kelelawar yaitu 1) SARS-CoV-Rp3; 2) CoV-ZC45; 3) CoV-ZXC21;



Gambar 1. Skematik dan analisis filogenetik dari 2019-nCoV bersama genom betacoronavirus (Sumber: Zhu *et al.*, 2020)

dan 4) SARS-CoV-Tor2, menunjukkan kemungkinan rekombinan gen yang mirip dan dikelompokkan subgenus yang sama (Wu *et al.*, 2020). Walaupun 2019-nCoV mirip dengan beberapa beta-coronavirus terdeteksi pada kelelawar, namun 2019-nCoV berbeda dengan SARS-CoV dan MERS-CoV (Gambar 1). Ada 3 galur 2019-nCoV virus corona dari Wuhan, bersama-sama dengan 2 galur seperti SARS yang berasal dari kelelawar, ZC45 dan ZXC21, membentuk *clade* yang berbeda. Strain SARS-CoV yang berasal dari manusia dan secara genetik mirip virus corona SARS dari kelelawar yang diperoleh dari Cina bagian barat daya membentuk *clade* lain dalam subgenus Sarbecovirus. Identitas sekuens (ORF 1ab) kurang dari 90% antara 2019-nCoV dan anggota betacoronavirus lainnya maka 2019-nCoV dikelompokkan ke dalam beta-coronavirus baru pada subgenus Sarbecovirus dan famili *Coronaviridae*. Oleh sebab itu berdasarkan analisis filogenetik maka 2019-nCoV atau SARS-CoV-2 tergolong betacoronavirus termasuk virus corona misalnya SARS-CoV, kelelawar SARS-CoV dan jenis virus lainnya yang berasal dari manusia, kelelawar, dan hewan liar lainnya (Tan *et al.*, 2020).

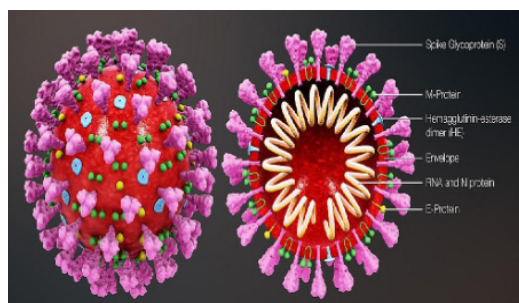
### VIRUS CORONA DAN VIRUS INFLUENZA

Virus influenza termasuk famili *Orthomyxoviridae*. Ada 3 protein permukaan dari virus influenza yaitu protein M2, hemagglutinin (HA) dan enzim sialidase (NA). Reaksi enzimatik dengan cara memutus linkage  $\alpha$ -ketosidik oleh Neuraminidase (NA) (Hughes *et al.*, 2000) yang mengarahkan virus untuk masuk ke dalam sel melalui endositosis. Virus influenza dibagi 3 yaitu virus tipe A, B, dan C yang dibedakan berdasarkan antigenik pada nukleoprotein (NP) dan matriks M (Payungporn *et al.*, 2004).

Ukuran virus corona bervariasi mulai dari 25 kb (kilo base) untuk virus corona manusia HCoV-229E dan HCoV-N163 sampai 31 kb untuk HCoV-OC43. Sedangkan ukuran SARS-CoV berukuran sekitar 30 kb (Lim *et al.*, 2016), virus yang merupakan bermutasi menjadi SARS-CoV-2 atau COVID-19 (Gambar 2).

Virus corona berbentuk seperti mahkota yang terdiri dari virus RNA yang terselubung (Gambar 2). Virion virus corona berbentuk partikel bulat hingga plemorfik yang terselubung. Amplop dipenuhi dengan glikoprotein yang mengelilingi inti yang terdiri dari protein matriks yang tertutup di dalamnya yang merupakan untai tunggal RNA ( $M_r 6 \times 10^6$ ) yang terkait dengan nukleoprotein. Amplop glikoprotein bertanggung jawab untuk melekat pada sel inang dan juga membawa epitop antigenik utama, khususnya epitop yang dikenali oleh antibodi penawar serta memiliki hemagglutinin (Spaan *et al.*, 1988).

Virus musiman virus influenza (tipe A dan B) dan virus SARS-CoV-2 merupakan virus meluas yang menimbulkan penyakit respirasi. Perbandingan keduanya dapat dilihat pada indikasi yang ditimbulkan. Tanda-tanda khas yang ditimbulkan oleh virus influenza meliputi demam, batuk, sakit kerongkongan, sakit otot, sakit kepala, pilek ataupun hidung tersumbat, keletihan, terkadang disertai muntah dan diare. Indikasi flu kerap terjadi secara spontan atau mendadak. Mayoritas orang yang terserang flu hendak sembuh dalam waktu kurang dari 2 minggu. Namun pada sebagian orang, flu menimbulkan komplikasi, seperti pneumonia. Selama indikasi flu terjadi, 1% orang di Amerika Serikat sudah hadapi indikasi flu yang lumayan parah sampai wajib dirawat di rumah sakit (CDC, 2020). Sebaliknya indikasi utama yang ditimbulkan oleh COVID-19 meliputi demam, batuk kering, keletihan ataupun perih otot serta napas (Wang *et al.*, 2020).



Gambar 2. Struktur dan Bentuk Virus Corona (Sumber: Anonim, 2020c)

## PROBIOTIK

Definisi probiotik yang saat ini dikeluarkan oleh WHO/ *Food and Agriculture Organization* (FAO) menyatakan bahwa probiotik adalah “mikroba hidup yang jika dikonsumsi dalam jumlah yang memadai akan memberikan manfaat kesehatan bagi host (manusia dan hewan)” (Chen & Sears, 2015; Sanders, 2008; Guarner & Schaafsma 1998). Keanekaragaman dan kelimpahan mikroba dalam usus memainkan peran penting dalam menjaga kesehatan manusia. Adesi, pertumbuhan, dan penetrasi mikroba patogen pada permukaan usus pada dasarnya bisa terjadi dicegah oleh probiotik. Resistensi patogen, baik melalui interaksi secara langsung antara bakteri probiotik dengan bakteri patogen maupun terhadap sistem kekebalan tubuh, sangat dipengaruhi oleh mikrobiota usus (Kamada *et al.*, 2013a; Tlaskalova-Hogenova *et al.*, 2004). Sejauh ini tidak ada konsensus tentang dosis optimal probiotik yang dikonsumsi untuk memberikan efek terapeutik. Dosis saat ini yang disepakati berkisar dari  $10^8$ – $10^{11}$  CFU/hari.

Jumlah mikroflora yang terdapat dalam feses dapat dijadikan sebagai indikator umum yang digunakan untuk menentukan probiotik yang melalui saluran pencernaan dapat bertahan hidup dalam lambung dan saluran pencernaan (Ndagijimana *et al.*, 2009; Rochet *et al.*, 2006). Namun, penemuan kembali (*recovery*) probiotik dalam feses bisa bervariasi. Sebuah studi menggunakan berbagai respon probiotik dengan jumlah  $10^8$ ,  $10^9$ ,  $10^{10}$  sampai  $10^{11}$  CFU/hari dari *L. paracasei* ssp. *paracasei* (CRL-431) dan *B. animalis* ssp. *lactis* (BB-12) pada orang sehat menunjukkan tidak ditemukan kembali *L. paracasei* pada feses untuk semua dosis yang diberikan. Sedangkan *B. animalis* ditemukan kembali pada feses tergantung pada dosis yang digunakan (Corthesy *et al.*, 2007). Studi lain yang menggunakan dosis  $10^8$  CFU/hari dari *L. paracasei* DN-114001 pada 12 orang sehat menunjukkan bahwa jumlah *L. paracasei* DN-114001 dalam feses meningkat 1.000 kali lipat setelah 10 hari pada semua orang yang terlibat dalam penelitian (Rochet *et al.*, 2006). Konsumsi probiotik pada dosis  $10^8$ – $10^{11}$  CFU/hari mampu mencegah translokasi (perpindahan) bakteri patogen dari saluran pencernaan ke organ tubuh lainnya

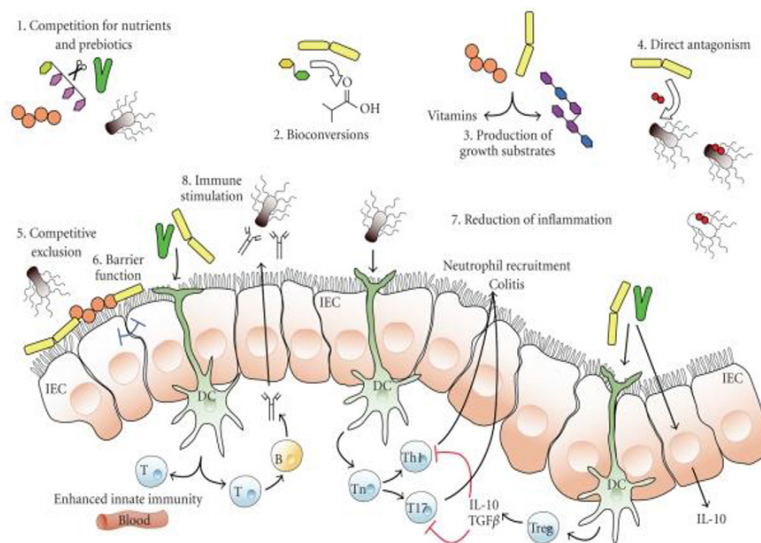
(Zareie *et al.*, 2006; Panpetch *et al.*, 2017). Bersumber pada hasil riset yang dilaporkan, spesies mikroba yang umumnya digunakan sebagai bakteri probiotik bagi manusia tergolong sebagai bakteri asam laktat (BAL), antara lain *Bifidobacterium*, *Saccharomyces boulardi*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Escherichia coli*, dan *Bacillus subtilis*. *Lactobacillus* serta *Bifidobacterium* ialah mikroba yang secara komersial luas digunakan sebagai probiotik dalam pangan fungsional (Yan & Polk, 2011; McKane *et al.*, 1986; Pato, 2012, Hawrelak, 2013). Sebagian besar probiotik dan produk probiotik dipasarkan sebagai bahan makanan yang diklaim dengan status GRAS (*Generally Recognized As Safe* atau umumnya dianggap aman).

## FUNGSI TERAPEUTIK DARI PROBIOTIK

Mekanisme kerja probiotik untuk melakukan fungsi terapeutiknya pada tubuh manusia dapat dilihat pada (Gambar 3). Probiotik melakukan fungsi terapeutiknya melalui 8 mekanisme antara lain (1) kompetisi mendapatkan nutrisi dengan mikroba patogen sebagai substrat pertumbuhan, (2) biokonversi dari gula sederhana menjadi produk fermentasi yang menghasilkan asam organik yang mempunyai efek penghambatan pertumbuhan mikroba patogen, (3) produksi substrat pertumbuhan, misalnya eksopolisakarida (EPS) dan vitamin untuk pertumbuhan bakteri lainnya, (4) antagonisme langsung terhadap mikroba patogen oleh bakteriosin yang dihasilkan oleh probiotik, (5) persaingan kompetitif untuk memperebutkan tempat penempelan (*adhesion*), (6) peningkatan fungsi penghalang (*barrier*) terhadap mikroba patogen (7) pengurangan peradangan sebagai akibat adanya kolonisasi saluran pencernaan oleh probiotik dan (8) menstimulasi respon imun pada tubuh (Shornikova *et al.*, 1997; Madsen *et al.*, 1999; Khalighi *et al.*, 2016; Pato *et al.*, 2017). Artikel ini akan mengulas lebih dalam mengenai mekanisme probiotik untuk mencegah infeksi virus terutama COVID-19 melalui peningkatan sistem kekebalan tubuh pada manusia.

## PROBIOTIK MENINGKATKAN KEKEBALAN TUBUH

Probiotik tidak mampu menghambat pertumbuhan atau replikasi virus secara langsung.



Gambar 3. Diagram Skematik yang Menggambarkan Mekanisme Probiotik Melakukan Fungsi Terapeutik pada Saluran Pencernaan. IEC: intra sel epitel, DC: sel dendritik, T: sel-T. (Sumber: Khalighi *et al.*, 2016).

Pencegahan infeksi virus secara umum khususnya virus corona oleh probiotik dilakukan secara tidak langsung dengan cara meningkatkan kekebalan tubuh *host* (manusia dan hewan). Modulasi sistem kekebalan tubuh adalah salah satunya mekanisme yang paling masuk akal yang mendasari efek menguntungkan probiotik pada kesehatan manusia. Kontribusi mikrobiota usus untuk pengembangan sistem kekebalan telah dipahami secara luas. Salah satu fakta menunjukkan bahwa inang mampu menoleransi sejumlah besar antigen yang ada dalam usus (Ndagijimana *et al.*, 2009), karena adanya *crossstalk* yang terkoordinasi antara mikrobiota usus dengan sistem kekebalan tubuh. Mungkin salah satu aspek terpenting dari probiotik adalah kemampuan untuk memodulasi sistem imun pada sel mukosa dalam saluran pencernaan manusia secara lokal dan sistemik. Interaksi antara probiotik dengan indigenous mikrobiota dalam usus, antara sel epitel saluran pencernaan dan sel imun usus untuk menghasilkan respon imunomodulator yang cukup kompleks dan telah diulas secara mendalam oleh beberapa peneliti terdahulu (Lebeer *et al.*, 2010; Bron *et al.*, 2011; Klaenhammer *et al.*, 2012; Selle & Klaenhammer, 2013).

Ekspresi gen sitokin dan kemokin dilakukan melalui aktivasi faktor nuklir  $\kappa$ -B (NF- $\kappa$ B) dan *cascade* pensinyalan enzim protein kinase (PTKs) yang diaktifkan oleh mitogen, yang dimediasi

oleh *Microbe-Associated Molecular Pattern* atau MAMP dan *Pattern Recognition Receptor* atau PRR yang terdiri dari 1) *NOD-like receptor*; 2) *Toll-like receptors*; dan 3) *C-type lectin receptors*. Asam lipoteikoik, peptidoglikan, dan protein lapisan-S sebagian besar ditemukan pada MAMP dari probiotik (Bron *et al.*, 2011; Yan & Polk, 2011) seperti terlihat pada Gambar 6. Beberapa penelitian telah menemukan efek imunomodulator MAMP ini menggunakan teknik genom fungsional. Hasilnya menunjukkan penurunan yang signifikan dalam produk ion sitokin pro-inflamasi dengan peningkatan secara simultan pada anti-inflamasi IL-10 dan penurunan pro-inflamasi IL-12 (Wang *et al.*, 2012; Mohamadzadeh *et al.*, 2011). Mikroflora di usus meningkatkan fungsi sawar mukosa, dan juga meningkatkan imunitas inang untuk infeksi enterik. Selama infeksi aktif, sitokin yang biasanya diproduksi adalah IL-1 $\beta$ , yang sangat penting untuk restorasi neutrofil dan pemberantasan mikroba patogen.

Bakteri asam laktat ini juga secara signifikan meningkatkan sekresi IgA dalam saliva dan mencegah penurunan aktivitas fagositik neutrofil selama musim dingin (Fujii *et al.*, 2017) yang disebabkan oleh virus influenza. Penelitian mengenai virus corona penyebab COVID-19 masih sangat terbatas. Sebuah studi baru-baru ini menarik perhatian komunitas medis, mengklaim bahwa bakteri asam laktat yaitu *Lactobacillus gasseri* yang diisolasi dari produk

fermentasi *sea buckthorn berry* dapat menghambat penyebaran virus corona baru ini dengan menekan aktivasi purin, sumber energi yang diperlukan untuk mutasi SAR-CoV-2 (Anonim 2020g).

Interaksi probiotik dengan sel epitel usus dan sel imun memunculkan perubahan fenotip sel, sekresi sitokin dan aktivasi jalur pensinyalan intraseluler, yang semuanya memodulasi resistensi *host*. Fungsi utama sistem kekebalan mukosa adalah mengendalikan respons terhadap antigen lumen untuk membatasi peradangan. Keadaan ini dapat tercapai dengan mengatur keseimbangan Th1:Th2 sitokin yang mendukung sitokin Th2, yang meliputi IL-2, IL-6, IL-10, dan TGF- $\beta$  (Delcenserie *et al.*, 2008; Salvi & Holgate, 1999). Suatu studi menemukan bahwa 2 dari 5 strain *L. plantarum* (BFE 5759 dan BRE 1685), dan 1 dari 2 strain *L. johnsonii* (BFE 6128) merangsang sel epitel usus HT29 untuk mengeluarkan IL-8. Sebaliknya, *L. rhamnosus* GG, dan *L. paracasei* menurunkan sekresi IL-8 (Vizoso-Pinto *et al.*, 2007), sedangkan *B. infantis*, *B. longum* Bar33, *L. salivarius*, dan *L. acidophilus* tidak mensekresi IL-8 dari sel HT-29 (O'Hara *et al.*, 2006).

Konsumsi yoghurt yang mengandung probiotik *L. gasseri* CECT5714 dan *L. coryniformis* CECT5711 dapat meningkatkan secara nyata jumlah sel NK dari pra-intervensi ke pasca-intervensi. Jumlah sel NK lebih tinggi 36% setelah suplementasi dibanding kelompok kontrol yang mengonsumsi yoghurt tanpa tambahan probiotik (Olivares *et al.*, 2006). Peningkatan sistem kekebalan tubuh yang diproduksi dalam saluran pencernaan yang mencapai hampir 50% dari keseluruhan sistem kekebalan tubuh diharapkan mampu mencegah tubuh dari berbagai serangan mikroba patogen termasuk virus korona khususnya SARS-CoV-2 atau COVID-19.

### **WAKSIN DAN OBAT UNTUK COVID-19**

Semenjak mewabahnya COVID-19 di Cina serta sebagian besar negara di dunia, para ilmuwan berlomba-lomba membuat obat dan vaksin. Beberapa negara telah sampai pada tahap pengujian dalam menghasilkan obat dan vaksin untuk dapat menyembuhkan penderita positif COVID-19. Sebagian obat dan vaksin yang telah lolos uji kemudian digunakan untuk dapat menanggulangi infeksi virus semakin meluas.

Tidak hanya itu, terdapat pula yang telah memperoleh hak paten dan telah dibuat secara massal, diantaranya adalah *Remdesivir* merupakan obat yang teruji efektif untuk menanggulangi virus corona. Obat ini diproduksi oleh *Gilead Sciences Inc.* yang sudah digunakan untuk pengobatan berbagai macam penyakit seperti Ebola dan SARS (*Severe Acute Respiratory Syndrome*). Selain itu, *Fapilavir*, juga merupakan salah satu obat yang sudah disetujui dan dipasarkan sebagai obat COVID-19 yang di produksi *National Medical Products Administration*. *Fapilavir* telah diproduksi secara massal oleh industri farmasi *Zhejiang Hisun* serta diharapkan dapat menolong serta menuntaskan pandemi ini. Selain itu, obat HIV untuk mengobati HIV/AIDS bisa juga digunakan untuk mengobati virus corona, bahkan di beberapa rumah sakit di dunia telah digunakan untuk menangani pasien COVID-19. Obat anti malaria *chloroquine phosphate* yang sudah digunakan selama 70 tahun juga memiliki efek penyembuhan pada penyakit COVID-19 setelah uji klinis pada lebih dari 10 rumah sakit di Beijing, Guangdong, China Selatan, dan Hunan, *chloroquine phosphate* efektif digunakan untuk mengobati pasien COVID-19 dengan cukup baik. Selanjutnya, obat racikan bernama Koktail Thailand juga digunakan sebagai obat untuk mengatasi virus corona, dimana obat ini merupakan campuran dari beberapa obat HIV dan flu (Anonim, 2020d; Anonim, 2020e).

Dengan merebaknya COVID-19, para ilmuwan serta industri farmasi berlomba membuat obat serta vaksin guna meredam perluasan infeksi COVID-19. Vaksin diharapkan dapat menekan penyebaran penyakit COVID-19. Saat ini, obat juga diperlukan untuk menanggulangi orang-orang yang terinfeksi COVID-19 serta menunjukkan indikasi berat; sedangkan vaksin berfungsi untuk mencegah infeksi COVID-19. Namun, proses riset untuk membuat vaksin memerlukan waktu yang panjang ( $\pm 18$  bulan) untuk tersedia bagi publik karena belum pernah ada vaksin untuk virus corona. Uji keamanan itu butuh waktu sekitar 3 bulan. Setelah itu, vaksin masih harus diuji lagi pada kelompok yang lebih besar untuk melihat efektifitasnya, terhadap imunitas pasien melawan COVID-19, dimana fase ini akan butuh waktu 3–8 bulan. Jika terbukti efektif, maka vaksin dapat diproduksi dalam skala besar (Anonim, 2020e).

**KESIMPULAN**

Tindakan preventif untuk meningkatkan sistem kekebalan tubuh manusia merupakan suatu solusi yang baik untuk menangkal tubuh dari serangan kuman penyakit termasuk SARS-CoV-2. Berdasarkan hasil penelitian bahwa probiotik berpotensi meningkatkan kekebalan tubuh melalui *crosstalk* antara probiotik dan mukosa usus. Interaksi antara probiotik mikroflora dan mukosa usus dapat membantu pembentukan limfosit (sel B dan sel T), IL-100, IL-1 $\beta$ , IgA, sel NK dan sel Th-17. Pembentukan komponen ini secara langsung akan meningkatkan sistem kekebalan tubuh berbagai penyakit menular termasuk COVID-19.

**DAFTAR PUSTAKA**

- Anonim, 2020a. COVID-19 Corona Virus Pandemic. Available at <https://www.worldometers.info/coronavirus/> (21 Maret 2020).
- Anonim, 2020a. COVID-19 Corona Virus Pandemic. Available at <https://www.worldometers.info/coronavirus/> (21 Maret 2020).
- Anonim. 2020b. Virus influenza. Available at [https://id.images.search.yahoo.com/yhs/search;\\_ylt=AwrwJUgRhIBePRIAimMeHYpQ;\\_ylu](https://id.images.search.yahoo.com/yhs/search;_ylt=AwrwJUgRhIBePRIAimMeHYpQ;_ylu) (20 Maret 2020).
- Anonim. 2020c. Virus corona. Available at [https://id.images.search.yahoo.com/yhs/search;\\_ylt=AwrwJRgwhYBedhkAeToeHYpQ;\\_ylu](https://id.images.search.yahoo.com/yhs/search;_ylt=AwrwJRgwhYBedhkAeToeHYpQ;_ylu) (20 Maret 2020).
- Anonim. 2020d. 9 Perusahaan Ini Berlomba Bikin Obat dan Vaksin Virus Corona. Available at <https://www.msn.com/id-id/berita/teknologidansains/9-perusahaan-ini-berlomba-bikin-obat-dan-vaksin-virus-corona/ar-BB10Vqvm> (25 Maret 2020).
- Anonim. 2020e. Deretan Obat yang Pernah Diklaim Bisa Sembuhkan Virus Corona COVID-19. Available at <https://health.detik.com/berita-detikhealth/d-4911691/deretan-obat-yang-pernah-diklaim-bisa-semuhkan-virus-corona-covid-19> (25 Maret 2020).
- Anonim. 2020f. Pembuatan Vaksin atau Obat Covid-19, Mana yang Akan Selesai Dulu?. Available at <https://sains.kompas.com/read/2020/03/03/180500523/pembuatan-vaksin-atau-obat-covid-19-mana-yang-akan-selesai-dulu-?page=1> (25 Maret 2020).
- Anonim. 2020g. Korean researchers found substance inhibiting COVID-19. Available at [www.koreabiomed.com/news/articleView.html?idxno=7744](http://www.koreabiomed.com/news/articleView.html?idxno=7744) (28 Maret 2020).
- Bron, P.A., van Baarlen, P., Kleerebezem, M. 2011. Emerging molecular insights into the interaction between probiotics and the host intestinal mucosa. *Nature Reviews Microbiology*, 10(1):66-78.
- CDC. 2020. COVID data tracker. Available at <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/index.html> (24 Maret 2020).
- China CDC. 2020. Chinese Centers for Disease Control and Prevention. Available at <http://www.chinacdc.cn/en/> (24 Maret 2020).
- Chen, L. A., Sears, C. L. 2015. Prebiotics, Probiotics, and Synbiotics. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 8th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; p. 19–25.
- Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., Han, Y., Qiu, Y., Wang, J., Liu, Y., Wei, Y., et al. 2020. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*, 395: 507–13.
- Corthesy, B., Gaskins, H. R., Mercenier, A. 2007. Cross-talk between probiotic bacteria and the host immune system. *Journal of Nutrition*, 137: 781S-790S.
- Cui, J., Li, F., Shi, Z. L. 2019. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nature Reviews Microbiology*, 17: 181-192.
- Delcenserie, V., Martel, D., Lamoureux, M., Amiot, J., Boutin, Y., Roy, D. 2008. Immunomodulatory effects of probiotics in the intestinal tract. *Current Issues in Molecular Biology*, 10: 37-54.
- Drosten, C., Gunther, S., Preiser, W., et al. 2003. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *The New England Journal of Medicine*, 348: 1967-1976.
- Dunne, C., O'Mahony, L., Murphy, L., Thornton, G., Morrissey, D., O'Halloran, S., et al. 2001. In vitro selection criteria for probiotic bacteria of human origin: correlation with in vivo findings. *American Journal of Clinical Nutrition*, 73 (2 Suppl):386s–392s.



- Fuji, T., Jounai, K., Horie, A., et al. 2017. Effects of heat-killed *Lactococcus lactis* subsp. *lactis* JCM 5805 on mucosal and systemic immune parameters, and antiviral reactions to influenza virus in healthy adults; A randomized controlled double-blind study. *Journal of Functional Foods*, 35: 513-21.
- Guarner, F., Schaafsma, G. J. 1998. Probiotics. *International Journal of Food Microbiology*, 39(3):237–238.
- Hancock, V., Vejborg, R. M., Klemm, P. 2010. Functional genomics of probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 and 83972, and UPEC strain CFT073: comparison of transcriptomes, growth and biofilm formation. *Molecular Genetics and Genomics*, 284:437–454.
- Hawrelak, J. 2013. Probiotics. In: Pizzorno JE, Murray MT, editors. *Textbook of Natural Medicine*. 4th ed. St. Louis, Missouri: Churchill Livingstone Elsevier. p. 979–994.
- Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., et al. 2020. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 395: 507–13.
- Hughes, T. R., Marton, M. J., Jones, A. R., Roberts, C. J., Stoughton, R., Armour, C. D., Bennett, H. A., Coffey, E., Dai, H., He, Y. D., Kidd, M. J., King, A. M., Meyer, M. R., Slade, D., Lum, P. Y., Stepaniants, S. B., Shoemaker, D. D., Gachotte, D., Chakraburty, K., Simon, J., Friend, S. H. 2000. Functional discovery via a compendium of expression profiles. *Cell*, 102(1), 109–126.
- Jones, B.A., Grace, D., Kock, R., Alonso, S., Rushton, J., et al. 2013. Zoonosis emergence linked to agricultural intensification and environmental change. *Proceeding of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 21, 8399–8340.
- Jones, D. S. 2020. History in a Crisis — Lessons for Covid-19. *The New England Journal of Medicine*, 382(18): 1681-1683.
- Kamada, N., Chen, G. Y., Inohara, N., Núñez, G. 2013. Control of pathogens and pathobionts by the gut microbiota. *Nature Immunology*, 14(7): 685-690.
- Khalighi, A., Behdani, R., and Kouhestani, S. (2016). Probiotics: a comprehensive review of their classification, mode of action and role in human nutrition. *Probiot. Prebiot. Hum. Nutr. Health* 10:63646.
- Klaenhammer, T. R., Kleerebezem, M., Kopp, M. V., Rescigno, M. (2012). The impact of probiotics and prebiotics on the immune system. *Nature Reviews Immunology*, 12(10):728-34.
- Ksiazek, T. G., Erdman, D., Goldsmith, C. S., et al. (2003). A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *The New England Journal of Medicine*, 348: 1953-66.
- Lebeer, S., Vanderleyden, J., De Keersmaecker, S. C. (2010). Host interactions of probiotic bacterial surface molecules: comparison with commensals and pathogens. *Nature Reviews Microbiology*, 8(3):171-84.
- Li, X., Song, Y., Wong, G., Cui, J. 2020. Bat origin of a new human coronavirus: there and back again. *Science China Life Sciences*, 1-2.
- Lim, C., Takahashi, E., Hongsuwan, M., Wuthiekanun, V., Thamlikitkul, V., Hinjoy, S., Day, N. P. J., Peacock, S. J., & Limmathurotsakul, D. 2016. Epidemiology and burden of multidrug-resistant bacterial infection in a developing country. *ELife*, 5, e18082.
- Madsen, K. L., Doyle, J. S., Jewell, L. D., Tavernini, M. M., Fedorak, R. N. 1999. *Lactobacillus* species prevents colitis in interleukin 10 gene-deficient mice. *Gastroenterology*, 116(5): 1107–1114.
- Masters, P. S., Perlman, S. 2013. Coronaviridae. In: Knipe DM, Howley PM, eds. *Fields virology*. 6th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 825-58.
- McKane, L., Kandel, J, eds. 1986. *Microbiology: Essentials and Applications*. New York: McGraw-Hill.
- Mohamadzadeh, M., Pfeiler, E. A., Brown, J. B., Zadeh, M., Gramarossa, M., Managlia, E., et al. 2011. Regulation of induced colonic inflammation by *Lactobacillus acidophilus* deficient in lipoteichoic acid. *Proceeding of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(Suppl 1):4623-30.
- Morens, D. M., Daszak, P., Taubenberger, J. K. 2020. Escaping pandora’s box — Another novel coronavirus. *The New England Journal of Medicine*, 1-3.
- Ndagijimana, M., Laghi, L., Vitali, B., Placucci, G., Brigidi, P., Guerzoni, M. E. 2009. Effect of a synbiotic food consumption on human gut metabolic profiles evaluated by Nuclear Magnetic Resonance spectroscopy. *International Journal of Food Microbiology*, 134(1-2):147-153.

- O'Hara, A. M., O'Regan, P., Fanning, A., O'Mahony, C., Macsharry, J., et al. 2006. Functional modulation of human intestinal epithelial cell responses by *Bifidobacterium infantis* and *Lactobacillus salivarius*. *Immunology*, 118: 202-215.
- Olivares, M., Paz Diaz-Ropero, M., Gomez, N., Sierra, S., Lara-Villoslada, F., et al. 2006. Dietary deprivation of fermented foods causes a fall in innate immune response. Lactic acid bacteria can counteract the immunological effect of this deprivation. *Journal of Dairy Research*, 73: 492-498.
- Paineau, D., Carcano, D., Leyer, G., Darquy, S., Alyanakian, M.A., et al. 2008. Effects of seven potential probiotic strains on specific immune responses in healthy adults: a double-blind, randomized, controlled trial. *FEMS Immunology and Medical Microbiology*, 53: 107-113.
- Panpetch, W., Chancharoentana, W., Bootdee, K., Nilgate, S., Finkelman, M., Tumwasorn, S., Leelahavanichkula, A. 2018. *Lactobacillus rhamnosus* L34 attenuates gut translocation-induced bacterial sepsis in murine models of leaky gut. *Infection and Immunity*, 86 (1): 1-17.
- Pato, U. 2012. Probiotik Lokal: Prospek dan Aplikasinya. Pusbangdik, Universitas Riau, Pekanbaru. p 1-76.
- Pato U, Johan VSD, Khairunnisa F, Hasibuan RDH. 2017. Antibiotic resistance and antibacterial activity of dadih originated *Lactobacillus casei* subsp. *casei* R-68 against food borne pathogens. *Asian J Microbiol Biotech Env Sci* 19(3): 577-587.
- Payungporn, S., Phakdeewirot, P., Chutinimitkul, S., Theamboonlers, A. 2004. Single-step multiplex reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) for influenza A virus subtype H5N1 detection. *Viral Immunology*, 588-593.
- Rochet, V., Rigottier-Gois, L., Sutren, M., Kremetski, M. N., Andrieux, C., et al. 2006. Effects of orally administered *Lactobacillus casei* DN-114 001 on the composition or activities of the dominant faecal microbiota in healthy humans. *British Journal of Nutrition*, 95: 421-429.
- Salvi, S., Holgate, S. T. 1999. Could the airway epithelium play an important role in mucosal immunoglobulin A production? *Clinical and Experimental Allergy*, 29: 1597-1605.
- Sanders, M. E. 2008. Probiotics: definition, sources, selection, and uses. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* 46 Supplement 2:S58-61; discussion S144-51.
- Selle, K., Klaenhammer, T. R. 2013. Genomic and phenotypic evidence for probiotic influences of *Lactobacillus gasseri* on human health. *FEMS Microbiology Reviews*, 37(6):915-35. DOI: 10.1111/1574-6976.12021.
- Shornikova, A. V., Casas, I. A., Isolauri, E., Mykkanen, H., Vesikari, T. 1997. *Lactobacillus reuteri* as a therapeutic agent in acute diarrhea in young children. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 24(4):399-404.
- Spaan, W., Cavanagh, D., Horzinek, M. C. 1988. Coronaviruses: structure and genome expression. *Journal of General Virology*, 69:2939.
- Su, R., Lough, J., & Sun, D. 2016. Variations in massive *Porites* growth rates at Hainan Island, northern South China Sea. *Marine Ecology Progress Series*, 546, 47-60.
- Tan, W.J., Zhao, X., Ma, X. J., et al. 2020. A novel coronavirus genome identified in a cluster of pneumonia cases — Wuhan, China 2019-2020. *China CDC Weekly* 2020; 2: 61-62.
- Tlaskalova-Hogenova, H., Stepankova, R., Hudcovic, T., Tuckova, L., Cukrowska, B., Lodinova-Zadnikova, R., et al. 2004. Commensal bacteria (normal microflora), mucosal immunity and chronic inflammatory and autoimmune diseases. *Immunology Letters*, 93(2-3):97-108.
- Usman, Hosono, A. 1999. Bile tolerance, taurocholate deconjugation, and binding of cholesterol by *Lactobacillus gasseri* strains. *Journal of Dairy Science*, 82:243-248.
- Usman, Hosono, A. 2000. Effect of Administration of *Lactobacillus gasseri* on serum lipids and fecal steroids in hypercholesterolemic rats. *Journal of Dairy Science*, 83:1705-1711.
- Van der hoek, L. 2007. Human coronaviruses: What do they cause? *Antiviral Therapy*, 12, 651-658.
- Vanderpool, C., Yan, F., Polk, D. B. 2008. Mechanisms of probiotic action: implications for therapeutic applications in inflammatory bowel diseases. *Inflammatory Bowel Diseases*, 14:1585-1596.

- Van Doremalen, N., Bushmaker, T., Morris, D. T., Holbrook, M. G., et al. 2020. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *The New England Journal of Medicine*, March 17, 2020.
- Vizoso-Pinto, M. G., Schuster, T., Briviba, K., Watzl, B., Holzapfel, W. H., Franz, C. M. 2007. Adhesive and chemokine stimulatory properties of potentially probiotic *Lactobacillus* strains. *Journal of Food Protection*, 70: 125-134.
- Wang, S., Zhu, H., Lu, C., Kang, Z., Luo, Y., Feng, L., et al. 2012. Fermented milk supplemented with probiotics and prebiotics can effectively alter the intestinal microbiota and immunity of host animals. *Journal of Dairy Science*, 95(9):4813-22.
- Wang, D., Hu, B., Hu, C., et al. 2020. Clinical Characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *The Journal of the American Medical Association*, 323 (11): 1061-1069.
- Weiss, S. R., Leibowitz, J. L. 2013. Coronavirus pathogenesis. *Advances in Virus Research*, 81: 85-164.
- Winkler, P., de Vrese, M., Laue, C., Schrezenmeir, J. 2005. Effect of a dietary supplement containing probiotic bacteria plus vitamins and minerals on common cold infections and cellular immune parameters. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 43: 318-326.
- Wong, G., Liu, W., Liu, Y., Zhou, B., Bi, Y., Gao, G. F. 2015. MERS, SARS, and Ebola: the role of super-spreaders in infectious disease. *Cell Host and Microbe*, 18: 398-401.
- Wu, J., Liu, J., Zhao, X., Liu, C., Wang, W., Wang, D., Xu, W., Zhang, C., Yu, J., Jiang, B., Cao, H., & Li, L. 2020. Clinical Characteristics of Imported Cases of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Jiangsu Province: A Multicenter Descriptive Study. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 71(15), 706–712.
- Xu, X.W., Wu, X.X., Jiang, X.G., Xu, K.J., Ying, L.J., Ma, C.L., Li, S.B., Wang, H.Y., Zhang, S., Gao, H.N., Sheng, J.F., Cai, H.L., Qiu, Y.Q., & Li, L. J. 2020. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. *BMJ*, 368, m606.
- Yan, F., and Polk, D. B. 2011. Probiotics and immune health. *Current opinion in gastroenterology*, 27(6), 496–501.
- Yu Fei, Du Lanying, Ojcius David M., Chungen Pan, Shibo Jiang. 2020. Measures for diagnosing and treating infections by a novel coronavirus responsible for a pneumonia outbreak originating in Wuhan, China. *Microbes Infect*.
- Zaki, A. M., van Boheemen, S., Bestebroer, T. M., Osterhaus, A. D., Fouchier, R. A. 2012. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *The New England Journal of Medicine*, 367: 1814-1820.
- Zareie, M., Johnson-Henry, K., Jury, J., Yang, P. C., Ngan B. Y. 2006. Probiotics prevent bacterial translocation and improve intestinal barrier function in rats following chronic psychological stress. *Gut*, 55: 1553–1560.
- Zhong, N. S., Zheng, B. J., Li, Y. M., et al. 2003. Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People's Republic of China, in February, 2003. *Lancet*, 362: 1353-1358.
- Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X., et al. 2020. A Novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *The New England Journal of Medicine*, 382(8): 727-73.