PENGARUH PROBIOTIK PADA RESPON IMUN

EFFECTS OF PROBIOTICS ON IMMUNE RESPONSE

Djoni Djunaedi

Laboratorium Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Unibraw / RSU dr. Saiful Anwar Malang

ABSTRACT

Probiotics ("for life") is a live microbial feed supplement or defined as mono- or mixed cultures of live microorganisms which when administered in adequate amounts confer a health benefit to the host by improving its microbial balance. Common descriptives for probiotics include "friendly", "beneficial" or "healthy" bacteria. Under natural conditions a protective gut microflora develops and there is no need for probiotics supplement, but under rather un-natural conditions such like intestinal infections, post antibiotic treatment syndromes, pseudomembranous colitis, the probiotics preparations are needed. The beneficial effects of probiotics in the host are promotion of the gut maturation and integrity, antagonisms against pathogens and immune modulation. Beyond those, the microflora seems to play a significant role in diet induced superinflammation, mucosal immune system, neuroendocrine regulation, immunoglobulin production, macrophages factor restoration, apoptosis stimulation, lymphocyte function modulation, cytokine release, mucin production, intestinal immune homeostasis and inflammation prevention. However, many studies proved that probiotics have "upregulation and down-regulation" effects on immune system of the host. This review article will summarize the increasing scientific attention to mechanisms of the immune response of the host towards different components of the microflora and suggest a potential role for selected probiotic bacteria in the regulation of intestinal inflammation and other diseases. Although many clinical studies with probiotics daily products demonstrating positive therapeutic effect, there is still a core question: "how regular consumption of probiotics will affect the health and the risk of infection of healthy consumers", cannot be answered at this point in time. Longterms, prospective studies are still needed.

Key words: probiotics, intestinal microflora, immune response

PENDAHULUAN

Sel-sel yang membatasi saluran gastrointestinal mempunyai suatu sistem detektor yang kompleks yang mampu mengidentifikasi bakteri asing dan berperan sebagai mekanisme pertahanan pertama dalam menghadapi serangan mikro-organisme yang masuk melalui makanan dan minuman yang ditelan oleh individu yang bersangkutan. Sekali tergugah akan terjadi serangkaian peristiwa metabolisme yang memproduksi sel dan bahan kimia (respons imun) yang sangat poten untuk membunuh bakteri asing tersebut dan menjaga individu yang bersangkutan untuk tetap dalam kondisi sehat (1,2).

Dalam saluran gastrointestinal juga ditemukan sejumlah besar mikro-organisme (mikroflora) yang dalam keadaan *eubiosis* (status seimbang antar populasi bakteri di dalam saluran gastrointestinal) mampu menjalankan berbagai fungsi penting yang bermuara pada menjaga kesehatan tubuh secara keseluruhan. Namun dalam kondisi *dysbiosis* (kondisi ketidakseimbangan antar populasi

mikroflora dalam saluran gastrointestinal, kondisi disfungsi mikroflora gastrointestinal), mikroflora tersebut dapat menyebabkan munculnya berbagai gangguan kesehatan (3). Ini berarti, agar tetap sehat maka keseimbangan populasi mikroflora gastrointestinal harus terjaga.

Temuan dari sejumlah besar penelitian menunjukkan adanya hubungan antara penggunaan probiotik dan perbaikan gejala klinik seperti diare, *irritable bowel syndrome*, penyakit inflamasi usus, kanker, sistem imun yang tertekan, hiperlipidemia, dan penyakit hati (4). Juga ditemukan sejumlah laporan mengenai khasiat probiotik dalam mencegah terjadinya AAD (*Antibiotic-Associated Diarrhea*) (5,6,7,8,9,10). Salah satu cara kerja probiotik adalah melalui perannya terhadap sistem imun – meningkatkan respons terutama yang berkaitan dengan peningkatan kerja makrofag dan pelepasan antibodi (11). Bagaimanapun juga sejumlah temuan penelitian lain juga membuktikan bahwa selain pengaruh "*upregulation*" terhadap sistem imun, probiotik juga mempunyai pengaruh "*down-regulation*" terhadap sistem imun. Oleh karena itu tingkat keamanan dan kemanfaatan pemberian suatu galur probiotik tidak dapat digeneralisasikan kepada semua kasus. Sehubungan dengan terjadinya peningkatan perhatian ilmiah terhadap kinerja dan manfaat probiotik

Jurnal Kedokteran Brawijaya, Vol. XXIII, No. 1, April 2007
Korespondensi: Djoni Djunaedi; Laboratorium Ilmu Penyakit Dalam FK Unibraw/ RSU dr. Saiful Anwar Malang; Jl. Jaksa Agung Duprpto No. 2 Malang; 0341-357663

maka tulisan ini bertujuan untuk merangkum berbagai artikel mengenai jenis, cara kerja dan pengaruh probiotik pada berbagai kondisi gangguan kesehatan.

Definisi

Ketika awal diperkenalkan, probiotik dimaknai sebagai makanan tambahan (*food supplements*) yang bermanfaat untuk memperbaiki kesehatan seseorang dan didefinisikan sebagai suatu mikro-organisme dan substansi yang bertujuan memperbaiki keseimbangan mikro-organisme dalam usus. Pada perkembangan selanjutnya, probiotik didefinisikan sebagai mikro-organisme hidup dalam bentuk makanan tambahan yang memberikan keuntungan melalui kemampuan memodulasi mukosa, aktivitas imun sistemik dan fungsi epitel (12,13). FAO (*the Food Agriculture Organization*) dan WHO (*World Health Organization*) mendefinisikan probiotik sebagai mikro-organisme hidup yang apabila diberikan dalam jumlah cukup bermanfaat memperbaiki kesehatan inang (4).

Cara kerja probiotik:

1. Produksi bahan-bahan anti-mikrobal

Produk probiotik menekan jumlah, metabolisme dan produksi toksin oleh bakteri usus. Temuan penelitian menunjukkan bahwa pemberian probiotik pada tikus tidak berhasil mengeliminasi *Clostridium difficile* namun dapat mencegah timbulnya kolitis dan mungkin juga menekan produksi toksin bakteri tersebut. Selain itu ditemukan bahwa *volatile fatty acids* yang diproduksi oleh *Lactic Acid Bacteria* (LAB) mampu mengendalikan kolonisasi *Shigella sonnei* dan *Enteropathogenic Echeriella Coli* (EPEC) (14,15).

2. Kompetisi pada reseptor adhesi

Bakteri patogen harus mempunyai kemampuan untuk melakukan adesi sehingga dapat menghasilkan kolonisasi dan menimbulkan penyakit. Temuan penelitian menunjukkan bahwa hewan coba yang diberi galur *E. coli* non-patogen lebih resisten terhadap infeksi *E. coli* patogen dibandingkan dengan kontrol. Selain itu juga dilaporkan bahwa pemberian probiotik mampu mencegah tikus dalam status imunodefisiensi dari serangan *candidiasis* dan pemberian *heat-killed L. acidophilus* (*lacteol strain*) mampu menghambat adesi *E. coli* pada dinding usus penderita (*in vivo*) maupun pada media *in vitro* (14,16-19). Laporan lain menunjukkan bahwa pemberian *heat-killed L. acidophilus* kepada penderita diare anak yang memperoleh terapi rehidrasi oral dan antibiotik bermuara pada durasi diare yang lebih pendek dibandingkan dengan mereka yang diberi plasebo (20). Ini berarti galur non-patogen juga terikat pada reseptor adesi yang sama dengan galur patogen sehingga galur patogen tidak mempunyai kesempatan untuk melakukan adesi, membentuk kolonisasi dan menimbulkan penyakit (15,21). Probiotik nampaknya berperan sebagai pesaing (*competitor*) bagi galur patogen untuk mengikat diri pada reseptor adesi sehingga galur patogen tak

mampu membentuk koloni dan dengan demikian tidak mampu menimbulkan penyakit.

3. Kompetisi terhadap zat makanan

Meskipun usus merupakan sumber makanan yang berlimpah sehingga teori mengenai persaingan antar mikro-organisme nampaknya tidak dapat diterima, namun perlu diingat bahwa keberlangsungan mekanisme persaingan dengan mikro-organisme patogen hanya memerlukan pelibatan satu jenis *nutrient*. Temuan penelitian *in vitro* menunjukkan mikro-organisme usus dalam bentuk koloni bersaing secara lebih efisien terhadap *C. difficile* berkaitan dengan *monomeric glucose*, *N-acetyl-glucosamine* dan asam salisilat (14,21).

4. Stimulasi imunitas

Cara kerja bakteri probiotik dalam mendesak pertumbuhan bakteri penyebab penyakit nampaknya diawali dari pengaruh kerjanya terhadap sistem imun. Pada dekade belakangan ditemukan bahwa *lactobacilli* yang dimakan dapat menstimulasi aktivitas makrofag terhadap beberapa spesies bakteri yang berbeda. Hal tersebut mungkin disebabkan oleh absorpsi antigen atau translokasi *lactobacilli* melalui dinding usus langsung ke peredaran darah untuk kemudian menstimulasi makrofag. Penelitian membuktikan bahwa *lactobacilli* yang disuntikkan intravena ditemukan hidup dalam hati, limpa dan paru disertai aktivitas *NK cell* yang meningkat (14,15,21).

Pengaruh probiotik pada sistem imun

1. Sistem imun dalam usus.

Sekitar 80% dari total sel yang memproduksi imunoglobulin dalam tubuh manusia berada dalam lamina propria usus. Enterosit (*intestinal epithelial cells*, IEC) merupakan sel imunokompeten yang berperan pada berbagai reaksi lokal terhadap mikro-organisme patogen (22). Interaksi enterosit dengan faktor-faktor sekitar selain mengaktivasi proses enzimatik terhadap antigen makanan juga mengaktivasi ekspresi molekul adesi, MHC kelas I dan II, presentasi antigen terhadap limfosit, produksi sitokin, transportasi slg (*secretory immunoglobulins*) dan kompleks imun dengan slgA (22). Sel imunokompeten yang lain adalah makrofag dan sel dendrit yang memegang peran penting dalam melindungi tubuh terhadap antigen di tingkat mukosa. Ini berarti, sistem imun seluler yang teraktivasi oleh kehadiran mikro-organisme probiotik akan meningkatkan produksi IgA (imunoglobulin A) yang berperan pada sistem imun mukosa. Sintesis IgA tergantung pada sel T dan sitokin yang diproduksi oleh limfosit yang teraktivasi (22,23).

Faktor yang mempengaruhi kerja limfosit dan produksi imunoglobulin yang bertanggungjawab terhadap timbulnya penyakit antara lain adalah nutrisi, aktivitas fisik, tidur, emosi, umur, jenis kelamin, ritme sirkadian, temperatur tubuh, obat-obatan dan penyakit yang sedang diderita (22). Laporan penelitian dalam sejumlah literatur mengemukakan

adanya hubungan antara perbaikan nafsu makan, pola tidur, emosi dan ritme sirkadian dengan pemberian pre-mupun pro- biotik. Nampaknya hal tersebut diperankan oleh kerja produk metabolit yang dihasilkan dari proses fermentasi mikro-organisme dalam usus. Dilaporkan bahwa penderita defisiensi laktase memiliki toleransi yang lebih baik pada laktose dalam yoghurt dibandingkan laktose dalam susu. Nampaknya yoghurt memproduksi enzim laktase yang membantu mencernakan laktose. Berbagai tingkat toleransi yang berbeda ditemukan pada penelitian dengan pemberian berbagai galur *Lactobacillus*. Juga dilaporkan bahwa pemberian yoghurt kepada anak yang mengalami infeksi *Giardia lamblia* dapat memperbaiki aktivitas laktase dalam usus. Pemberian LAB juga secara signifikan dapat menurunkan konsentrasi toksin (seperti endotoksin) dalam serum (24).

2. Regulasi neuroendokrin pada respons fase akut.

Stresor bekerja mempengaruhi fungsi imun dan respons inflamasi melalui sistem syaraf simpatis dan aksis HPA (*hypothalamic-pituitary-adrenal axis*) (23). Stresor akut secara umum menstimulasi imunitas sedangkan stresor kronis (seperti lingkungan, sosial, fisiologis, pola dan jenis makanan) mengakibatkan *down-regulation* sistem imun (25). Homeostasis pada epitel usus dan proteksi terhadap kerusakan epitel diatur oleh sistem signal TLR ("Toll Like Receptor") yang diperankan oleh mikro-organisme komensal usus. Nampaknya TLR juga menginduksi produksi faktor "repair". TLR diaktivasi oleh adanya molekul-molekul LPS (*lipopolysaccharide*), flagelin dan *lipoteichoic acid* melalui jalur *intracellular signaling* yang selanjutnya mengaktivasi transkripsi *nuclear factor* κ B (NF- κ B). Diduga efek inhibisi ("down regulation") jalur NF- κ B yang mempunyai potensi anti-inflamasi berperan dalam mengatur proses inflamasi dalam usus (26).

Nutrisi enteral (NE) memegang peran penting dalam mengontrol reaksi fase akut dan respons imun di samping sebagai pemasok kalori. Temuan penelitian menunjukkan adanya peningkatan parameter imun seperti aktivitas sel NK (*natural killer*), jumlah limfosit, respons terhadap PHA (*phytohemagglutinin*) pada kelompok yang memperoleh nutrisi enteral (kelompok NE) dibandingkan dengan kelompok yang memperoleh nutrisi parenteral (kelompok NP). Secara klinis, kelompok NE juga menunjukkan perbaikan dalam kasus seperti SIRS (*systemic inflammatory response syndrome*), sepsis, MOF (*multi organs failure*) dan durasi rawat di ICU (*intensive care unit*) (26,27).

Konsumsi asam lemak jenuh terbukti mempengaruhi respons imun, menghambat fungsi makrofag dan lebih mengaktivasi respons Th2 dibandingkan dengan respons Th1. Dilaporkan bahwa pemberian probiotik dapat membantu menurunkan kolesterol melalui peningkatan aktivitas hidrolase garam empedu yang diikuti oleh peningkatan ekskresi kolesterol (4,28). Selain itu, temuan penelitian *in*

vitro dengan stimulasi LPS (*lipopolysaccharide*) terhadap makrofag peritoneum menunjukkan peningkatan signifikan IL-6 (interleukin-6), TNF α (*tumor necrosis factor alpha*) dan PGE₂ (prostaglandin E2) pada kelompok diet tinggi lemak.

Jelas akut seperti luka bakar, syok, perdarahan, iskemia dan trauma terbukti meningkatkan permeabilitas usus dan translokasi bakteri. Selama kondisi tersebut belum dapat diatasi, usus merupakan sumber utama penyebab sepsis sebab lumen usus mengandung banyak bakteri yang potensial menjadi patogen dan toksik. Laporan penelitian menunjukkan bahwa pemberian probiotik dapat memperbaiki kondisi pasien secara umum melalui peningkatan kekuatan barier usus dan pengurangan translokasi bakteri dengan memanipulasi mikro-ekosistem. Selain itu peningkatan populasi sel penghasil IgA juga memperbaiki gangguan transportasi makro-molekuler dan membantu degradasi antigen oleh mukosa sehingga dapat mencegah terjadinya MOF. Dilaporkan bahwa pemberian *Lactobacillus* dan *oat fibers* (kombinasi pro- dan pre- biotik) kepada 5 pasien yang sedang dirawat di ICU dengan indikasi MOF pasca tindakan operasi gastrointestinal, menunjukkan keberhasilan penyembuhan yang menakjubkan (22).

3. Peran LAB dalam mekanisme sistem imun

In vitro telah dibuktikan kemampuan *bifidobacteria* dalam menginduksi secara signifikan produksi IgA oleh *Peyer's patches*. Di antara 120 galur *bifidobacteria* yang telah dikenal, hanya 3 galur saja yang mampu menginduksi produksi IgA dan 2 di antaranya adalah *B. breve* dan *B. longum*. Selain itu, juga dilaporkan bahwa *Lactobacillus GG* mampu meningkatkan secara signifikan respons imun IgA pada *Crohn's disease* dan infeksi rotavirus, sedangkan *L. acidophilus* mampu meningkatkan produksi IgA sebanyak 4x lipat pada stimulasi oleh *Salmonella typhi*. Terbukti bahwa *B. longum* dan *L. acidophilus* secara signifikan meningkatkan daya fagosit terhadap *Salmonella*, namun tidak demikian halnya dengan *L. fermentum*, sementara *L. casei* terbukti meningkatkan aktivitas makrofag pada percobaan intraperitoneal tikus (21).

Uji coba 4 jenis probiotik kepada hewan coba memberikan hasil yang menarik, yaitu: *L. acidophilus* meningkatkan proliferasi limfosit hingga 43%, sedangkan *L. casei* (yakult), *L. gasseri*, dan *L. thamnosis* menghambat proliferasi basal (14-51%) dan *mitogen-stimulated* oleh *mitogen concanavalin A* (43-68%) dan oleh LPS (23-63%). Berbagai temuan penelitian juga menunjukkan kemampuan *Lactobacillus species* dalam menstimulasi produksi IFN γ (*interferon gamma*) dan IL-12 yang selanjutnya meningkatkan peran *Th1-type response* dan memperbaiki keseimbangan Th1-Th2 (29). Temuan lain menunjukkan bahwa pemberian probiotik *L. rhamnosus GG* menurunkan kejadian "atopic eczema" dan alergi makanan. Nampaknya selain efek "down regulating inflammation" yang berhubungan dengan kejadian reaksi hipersensitivitas, juga terjadi efek

"upregulate anti-inflammatory cytokines" seperti IL-4 dan IL-10 pada kasus atopik anak (27,30,31). Bertolak dari berbagai temuan penelitian sebagaimana diuraikan tersebut, nampak bahwa galur LAB mempunyai efek imun yang berbeda dan bahwa berbagai uji coba tersebut tidak dapat diekstrapolasi dari satu galur ke galur yang lain meskipun masing-masing galur tersebut berikatan sangat erat.

Pemberian LAB cenderung menentukan arah respons imun humoral yang bervariasi antar galur LAB. Selain itu, pemberian LAB juga mempengaruhi ekspresi sitokin sejalan dengan variasi antar galur. Contoh: pada manusia, LAB golongan bakteri yoghurt yang meningkatkan aktivitas ekspresi sitokin (TNF α , IFN γ dan IL-1 β) pada sel mononuklear dibandingkan dengan kontrol adalah *L. bulgaricus* dan *S. thermophilus* baik secara individual maupun secara bersama. Sedangkan jenis LAB yang paling kuat dalam menstimulasi makrofag adalah *S. thermophilus* jika dibandingkan dengan *B. adoloscensis* dan *B. bifidum*. Selain itu, *heat-killed L. acidophilus* juga meningkatkan ekspresi IL-1 α (300%) dan TNF α (1000%) pada makrofag tikus dibandingkan dengan galur lain *lactobacillus* dan *bifidobacteria*. Mekanisme bakteri nonpatogen termasuk golongan LAB dalam mencegah beberapa jenis infeksi nampaknya berlangsung melalui pelepasan *bacteriokines* (cytokine like molecules), NO, radikal bebas, pH rendah, *receptor blocking*, dan penghambatan adesi sel epitel dengan bantuan musin intestinal.

Bertolak dari cara kerja probiotik sebagaimana diuraikan di depan, nampaknya penelitian penggunaan probiotik sebagai profilaksis lebih perlu dikerjakan daripada penelitian penggunaan probiotik untuk pengobatan sebab probiotik diformulasikan tidak untuk menggantikan peran antibiotik melainkan untuk memperbaiki defisiensi flora akibat diet dan stres lingkungan. Probiotik mendorong inang lebih resisten terhadap penyakit dan mengurangi frekuensi penggunaan antibiotik. Gabungan antara probiotik dan prebiotik (disebut sinbiotik) menunjukkan kemampuan seperti antibiotik dalam hal mengontrol infeksi di daerah colon. Penggunaan *Eco immunonutrition* yang menawarkan pre-, pro- dan sinbiotik bermuara pada rawat tinggal yang lebih pendek bagi penderita di ICU sehingga preparat ini merupakan pilihan utama nutrisi *oral-enteral* (22). Temuan lain menunjukkan bahwa pemberian *synbiotics* pada penderita hepatitis B fase akut meningkatkan IFN γ dan IL-12, menurunkan SGOT, SGPT, GLDH, gamma GT dan bilirubin secara signifikan (32).

Temuan penelitian *in vitro* menunjukkan bahwa probiotik meningkatkan respons imun spesifik maupun non-spesifik dengan cara meregulasi makrofag, meningkatkan jumlah sitokin, sel NK dan kadar imunoglobulin. Pemberian *L. plantarum* 299v kepada anak yang menderita infeksi HIV disertai episode diare dan malabsorpsi terbukti menunjukkan peningkatan respons imun. Ini berarti, *L. plantarum*

299v dapat diberikan dengan aman terhadap "*immunocompromised host*". Respons imun tersebut nampak lebih meningkat apabila diberikan kombinasi *Lactobacillus* dan *Bifidobacteria* (33).

Preparat probiotik

Preparat probiotik yang beredar di pasaran terutama dari golongan LAB seperti *lactobacilli*, *streptococci*, dan *bifidobacteria* yang juga merupakan komponen mikroflora gastrointestinal dan relatif tidak memberikan pengaruh merugikan. Kemasan probiotik dapat mengandung satu atau beberapa galur bakteri yang berbeda. Galur LAB seperti *Lactobacillus acidophilus*, *L. casei*, *L. gasseri*, *Enterococcus faecium* dan *Bifidobacterium bifidum* yang dipakai dalam probiotik terutama diisolasi dari intestinal. Penggunaan *non-human derived organisms* dalam yoghurt (*yoghurt starter bacteria*) antara lain *L. bulgaricus* dan *Streptococcus thermophilus* juga memberikan perbaikan di bidang kesehatan meskipun kemampuan bakteri yoghurt untuk membentuk koloni dalam usus sangat diragukan (11,21). Beberapa peneliti di USA membuktikan adanya penurunan secara signifikan aktivitas enzim bakteri seperti *glucuronidase*, *nitroreductase* dan *azoreductase* dengan pemberian *L. acidophilus*. Nampak bahwa aktivitas enzim-enzim tersebut menurun selama *lactobacillus supplement* dikonsumsi untuk kemudian aktivitas enzim berangsur-angsur pulih kembali seperti semula apabila pemberian *lactobacillus supplement* dihentikan (24,27,29).

Sejumlah industri farmasi telah memproduksi dan memasarkan probiotik dengan tujuan yang sama yaitu meningkatkan kualitas hidup manusia. Berbagai kombinasi bakteri dengan mineral, vitamin dan prebiotik telah beredar di pasaran baik sebagai kemasan bebas maupun sebagai kemasan yang diresepsikan. Untuk mencegah timbulnya reaksi yang mengurangi bahkan menghilangkan tujuan kombinasi (bakteri, vitamin dan mineral) nampaknya diperlukan proses pelapisan masing-masing bahan tersebut dengan bahan pelapis yang tahan terhadap asam lambung. Kelebihan kemasan semacam ini adalah jumlah bakteri hidup yang sampai ke usus tetap terjamin dalam jumlah besar, tidak memerlukan penyimpanan khusus, bebas kalori, tanpa rasa dan praktis. Sedangkan makanan probiotik umumnya tidak stabil, membutuhkan penyimpanan khusus, dibatasi masa kadaluarsa, dosis rendah vitamin dan mineral, mengandung kalori dan memiliki rasa khas (29).

Kondisi yang membutuhkan konsumsi probiotik

1. *Chronic bowel problems* atau adanya infeksi berkepanjangan seperti *candidiasis*
2. Sebagai prevensi terhadap keracunan makanan ketika sedang berwisata (*bifidobacteria* dan *acidophillus* mampu membunuh sebagian besar *food poisoning bacteria*)
3. Wanita dalam status premenopause dan menopause untuk mereduksi osteoporosis, individu dengan

hiperkholesterolemia, individu dengan masalah kesehatan kronis (seperti *acne*, masalah kulit, alergi, artritis, kanker), individu yang memperoleh pengobatan radiasi, individu dengan infeksi vagina atau saluran kemih berulang

Bagaimanapun juga, pemberian atau konsumsi probiotik dianjurkan di bawah pengawasan tenaga profesional (dokter) (34).

PENUTUP

1. Probiotik adalah mikro-organisme hidup yang memberikan keuntungan dengan cara memperbaiki keseimbangan mikro-organisme usus dan aktivitasnya dapat mempertahankan keutuhan "membran mukosa usus"
2. Cara kerja probiotik berlangsung melalui mekanisme produksi bahan anti-mikrobal, kompetisi pada reseptor adhesi, kompetisi zat makanan dan stimulasi imunitas (menginduksi produksi IgA, mengontrol reaksi fase akut, meningkatkan peran *Th1-type response*) dalam kadar yang seimbang
3. Meskipun pemberian probiotik pada umumnya aman, namun pemberian preparat tersebut kepada pasien dengan sepsis berat harus dilakukan secara hati-hati

4. Temuan penelitian klinis menunjukkan bahwa keberhasilan (efek positif) pemberian suatu galur probiotik pada situasi tertentu tidak dapat digeneralisasi pada galur lain ataupun pada populasi yang berbeda
5. Preparat probiotik yang beredar di pasaran terdiri dari berbagai kombinasi bakteri terutama kombinasi *Lactobacilli* dan *Bifidobacteria* dengan berbagai jenis vitamin dan mineral
6. Kemasan yang menjamin ketercapaian manfaat maksimal (tujuan) kombinasi probiotik-vitamin-mineral adalah kemasan yang menggunakan konsep inovatif 3 lapis dari bahan selaput salut enterik
7. Masih diperlukan usaha besar dan waktu yang panjang untuk meneliti spesies (galur) probiotik yang memiliki tingkat keamanan tinggi dan bermanfaat terhadap kesehatan manusia pada umumnya.

Probiotik dianjurkan diberikan kepada mereka yang mengalami penyakit kronis dan/atau berulang, sedang memperoleh pengobatan radiasi, kondisi premenopause dan menopause, sedang bepergian (melakukan perjalanan).

DAFTAR KEPUSTAKAAN

1. Farnworth E. *Food to Stimulate The Immune System*. www.medicinalfoodnews.com/vol08/issue3/immunity. diakses tanggal 20 Agustus 2004
2. Chin J, Turner B, Barchia I, Mullbacher A. *Immune response to orally consumed antigens and probiotic bacteria*. Immunol Cell Biol. 2000;78(1): 55-66
3. Rolfe RD. *The Role of Probiotic Cultures In The Control Of Gastrointestinal Health*. J of Nutr 2000; 130:S396-402
4. Brown AC, Valiere A. *Probiotics and medical nutrition therapy*. Nutrition in Clinical Care 2004; 7(2):56-68
5. Broussard EK, Surawicz CM. *Probiotics and Prebiotics in Clinical Practice*. Nutrition in Clinical Care 2004; 7(3):104-113
6. Goossens DJ, Jonker D, Stobberingh E, et.al. *Probiotics in Gastroenterology: Indications and Future Perspectives*. Scandinavian Journal of Gastroenterology – Supplement 2003; 239:15-23
7. Gotz V, Romankiewicz JA, Moss J, et.al. *Prophylaxis against Ampicillin-Associated Diarrhea with a Lactobacillus Preparation*. American Journal of Hospital Pharmacy 1979; 36:754-756
8. Marignani M, Angeletti S, Fave GD. *Acute Infectious Diarrhea*. N Engl J Med 2004;350(15):1576-1577
9. Meier R, Burri E, Steuerwald M. *The Role of Nutrition in Diarrhoea Syndromes*. Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care 2003; 6(5):563-567
10. Sullivan A, Nord CE. *Probiotics and Gastrointestinal Diseases*. Journal of Internal Medicine 2005; 257(1):78-92
11. Katelaris PH. *Probiotic Control of Diarrhoeal Disease*. Asia Pacific J Clin Nutr 1996; 5:39-43
12. Fedorack RN, Madsen KL. *Probiotics as Modulators of the Gut Flora*. Br J Nutr 2004; 88-Suppl 1:S39-49
13. Matsuguchi T, Takagi A, Matsuzaki T, et.al. *Lipoteichoic Acids from Lactobacillus Strains Elicit Strong Tumor Necrosis Factor Alpha-Inducing Activities in Macrophages through Toll-Like Receptor 2*. Clinical & Diagnostic Laboratory Immunology 2003; 10(2):259-266
14. Coconnier MH, Bernet MF, Chauviere G. *Adhering Heat-Killed Human Lactobacillus Acidophilus, Strain LB, Inhibits the Process of Pathogenicity of Diarrhoeagenic Bacteria in Cultured Human Intestinal Cells*. J Diarrhoeal Dis Res 1993; 11(4):235-242
15. Fooks LJ, Gibson GR. *Probiotics as Modulators of the Gut Flora*. Br J Nutr 2002; 88-Suppl 1:S39-49
16. Chauviere G, Conconier MH, Kerners S, et.al. *Competitive Exclusion of Diarrheagenic Escherichia coli (ETEC) from Human Enterocyte-Like Caco-2 Cells by Heat-Killed Lactobacillus*. FEMS Microbiology Letters. 1992; 91:213-218
17. Fourniat J. *Heat-killed Lactobacillus acidophilus inhibits adhesion of Escherichia coli B41 to HeLa cells*. Ann Rech Vet. 1992; 23:361-370

18. Wagner RD, Pierson C, Warner T, et.al. *Probiotic effects of feeding heat-killed Lactobacillus acidophilus and Lactobacillus casei to Candida albicans-colonized immunodeficient mice.* Journal of Food Protection 2000; 63(5):638-644
19. Xiao SD, Zhang Z, Lu H, et.al. *Multicenter, randomized, controlled trial of heat-killed Lactobacillus acidophilus LB in patients with chronic diarrhea.* Advances in Therapy 2003;20(5):253-260
20. Simakachorn N. *Clinical evaluation of the addition of lyophilized, heat-killed lactobacillus acidophilus LB to oral rehydration therapy in the treatment of acute diarrhea in children.* J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000;30(1):68-72
21. Fuller R. *Probiotics in Human Medicine.* Gut. 1991; 32:439-442
22. Herich R, Levkut M. *Lactic acid bacteria, prbiotics and immune system.* Vet.Med 2002; 47(6):169-180
23. Bertini R, Bianci M, Ghezzi P. *Adrenalectomy sensitizes mice to lethal effects of interleukin-1 and tumor-necrosis factor.* J Exp Med 1988; 167:1702-1712
24. Bengmark S, Lorenzo G, Culebras JM. *Use of pro-, pre- and synbiotics in the ICU: future options.* Nutr Hosp 2001; 16(6):239-256
25. Olf M. *Stress, depression and immunity: the role of defense and coping styles.* Psychiatry Res 1999; 85:7-15
26. Hooper LV, Wong MH, Thelin A, et.al. *Molecular analysis of commensal host-microbial relationships in the intestine.* Science 2001; 291:881-884
27. Boyle RJ, Robins-Browne RM, Tang MLK. *Probiotic use in clinical practice: what are the risk?* Am J Clin Nutr 2006; 83:1256-1264
28. deRoos NM, Katan MB. *Effects of probiotic bacteria on diarrhea, lipid metabolism, and carcinogenesis: a review of papers published between 1988 and 1998.* Am J Clin Nutr 2000;71:405-411
29. Parvez S, Malik KA, Kang SA, Kim HY. *Probiotics and their fermented food products are beneficial for health.* Journal of Applied Microbiology 2006; 100:1171-1185
30. Haghighi HR, Gong J, Gyles CL, et.al. *Modulation of antibody-mediated immune response by probiotics in chickens.* Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology 2005; 12(12):1387-1392
31. Mohamadzadeh M, Olson S, Kalina WV, Ruthel G, Demmin GL, Warfield KL, Bavari S, Klaenhammer TR. *Lactobacilli activate human dendritic cells that skew T cells toward T helper 1 polarization.* Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA 2005;102(8):2880-2885
32. Trihadi D, Harjalukita R. *The effect of synbiotic treatment with interferon-gamma, interleukin-12 in acute hepatitis B.* FK UNDIP. 2004
33. Cunningham-Ryndles S, Ahrne S, Bengmark S, et.al. *Probiotics and immune response.* Am J Gastroenterol 2000; 95:S22-S25
34. Anonymous. *Antibiotics, probiotics and the gut flora.* <http://www.liferesearchuniversal.com/probiotics>. diakses tanggal 20 Agustus 2004.