

Membangun Kekebalan Tubuh: Pengetahuan tentang Peran Prebiotik dan Probiotik dalam Kesehatan Anak

Crafting Paediatric Immunity: The Science of Prebiotic, Probiotic, and Synbiotic Roles in Child Health

Luciana Budiati Sutanto¹, Charisma Dilantika², Dessy Pratiwi^{3*}, Irma Rahayu Latarissa⁴

¹Department of Nutrition, Faculty of Medicine, Krida Wacana Christian University, Jakarta, Indonesia

²Health Collaborative Center, Jakarta, Indonesia

³Indonesia Health Development Center, Jakarta, Indonesia

⁴PT Dienggo Kreasi Nusantara, Jakarta, Indonesia

INFO ARTIKEL

Received: 20-12-2024

Accepted: 11-11-2025

Published online: 21-11-2025

*Koresponden:

Dessy Pratiwi

pratiwi.dessy@gmail.com



10.20473/amnt.v9i4.2025.747-766

Tersedia secara online:

<https://ejournal.unair.ac.id/AMNT>

Kata Kunci:

Anak-Anak, Imunitas, Prebiotik, Probiotik, Sinbiotik

ABSTRAK

Latar Belakang: Mikrobiota usus mempengaruhi sistem kekebalan tubuh anak. Prebiotik dan probiotik, serta kombinasinya dalam bentuk sinbiotik, telah terbukti memiliki potensi besar dalam meningkatkan kesehatan kekebalan pada anak.

Tujuan: Artikel ini bertujuan mengulas peran prebiotik, probiotik, dan sinbiotik dalam mendukung kekebalan anak dengan membahas mekanisme, bukti klinis manfaat, dan dampaknya dalam mengurangi risiko infeksi, meningkatkan kesehatan usus, dan meningkatkan efektivitas vaksin.

Metode: Tinjauan literatur yang komprehensif berdasarkan studi terbaru dan uji klinis tentang efek prebiotik, probiotik, dan sinbiotik pada kesehatan kekebalan anak.

Diskusi: Prebiotik, probiotik, dan sinbiotik memainkan peran penting dalam mendukung kesehatan kekebalan anak dengan meningkatkan keseimbangan mikrobiota usus dan menghasilkan metabolit bermanfaat seperti SCFA, yang meningkatkan fungsi penghalang usus dan memodulasi respons kekebalan tubuh. Prebiotik menyediakan nutrisi penting untuk bakteri menguntungkan, probiotik berinteraksi langsung dengan sel-sel kekebalan tubuh, dan sinbiotik secara sinergis menggabungkan manfaat ini, yang menunjukkan keefektifan dalam mengurangi infeksi, meningkatkan respons vaksin, dan mencegah alergi. Studi klinis menyoroti potensi mereka untuk meningkatkan kesehatan saluran cerna, mengurangi peradangan, dan memperkuat kekebalan tubuh, menekankan pentingnya mereka sebagai intervensi yang aman dan efektif untuk kesehatan anak.

Kesimpulan: Prebiotik, probiotik, dan sinbiotik menunjukkan potensi signifikan dalam mendukung kesehatan kekebalan anak melalui mekanisme yang meningkatkan keseimbangan mikrobiota usus dan meningkatkan fungsi kekebalan. Meskipun menjanjikan, penelitian lanjutan sangat penting untuk menentukan dosis optimal, keamanan jangka panjang, dan strategi individual untuk penggunaannya.

PENDAHULUAN

Sistem kekebalan tubuh anak berperan penting dalam mendukung pertumbuhan dan perkembangannya. Sistem imun yang kuat dapat melindungi tubuh dari berbagai infeksi serta memastikan tubuh berkembang secara optimal¹. Dalam beberapa tahun terakhir, pengetahuan mengenai peran mikrobiota usus dalam menjaga kesehatan manusia berkembang pesat. Mikrobiota usus, yang terdiri dari miliaran mikroorganisme, memiliki pengaruh besar terhadap sistem kekebalan anak. Mikrobiota ini tidak hanya membantu melindungi tubuh dari patogen, tetapi juga melatih sistem imun agar mampu merespons ancaman secara tepat². Oleh karena itu, upaya menjaga kesehatan imun anak melalui pengelolaan mikrobiota usus, seperti

penggunaan prebiotik dan probiotik, semakin dipandang sebagai solusi yang menjanjikan³.

Meskipun keduanya berperan penting dalam menjaga kesehatan mikrobiota usus, prebiotik dan probiotik bekerja dengan cara yang berbeda. Prebiotik merupakan zat yang tidak dapat dicerna, tetapi menjadi sumber makanan bagi bakteri baik di dalam usus⁴. Sementara itu, probiotik adalah mikroorganisme hidup yang memberikan manfaat kesehatan ketika dikonsumsi dalam jumlah yang cukup⁵. Saat prebiotik dan probiotik dikonsumsi secara bersamaan, keduanya dapat bekerja secara sinergis dalam mendukung kesehatan saluran pencernaan dan memperkuat sistem kekebalan tubuh⁶. Kombinasi ini, yang dikenal sebagai sinbiotik, memiliki potensi lebih besar dalam meningkatkan keseimbangan

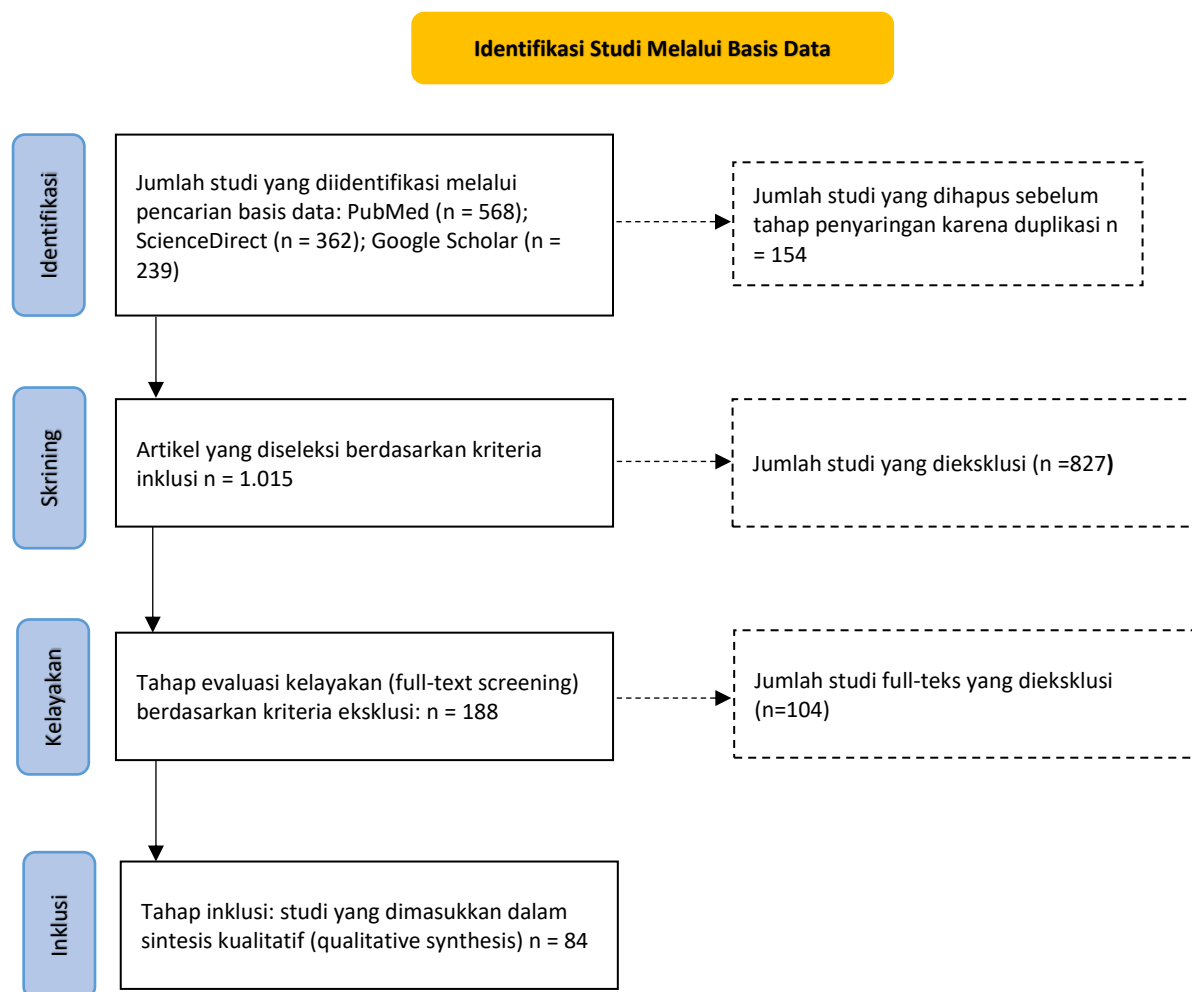
mikrobiota usus serta memperkuat daya tahan tubuh secara keseluruhan⁷.

Berbagai penelitian yang dilakukan pada anak menunjukkan bahwa prebiotik dan probiotik memberikan manfaat kesehatan yang signifikan. Probiotik terbukti efektif dalam mengurangi risiko infeksi saluran pencernaan dan pernapasan serta berperan dalam meningkatkan respons imun anak terhadap vaksin⁵. Di sisi lain, prebiotik memperkuat kesehatan sistem pencernaan dengan meningkatkan produksi Asam Lemak Rantai Pendek (*Short-Chain Fatty Acids/SCFAs*), yang juga berperan dalam mengurangi peradangan yang dapat memengaruhi kinerja sistem imun⁴. Dengan bekerja bersama, keduanya menciptakan lingkungan usus yang lebih sehat dan memperkuat daya tahan anak terhadap infeksi dan penyakit.

Meskipun manfaat penggunaan prebiotik, probiotik, dan sinbiotik bagi kesehatan anak telah terbukti dalam berbagai penelitian klinis, masih banyak tantangan yang perlu diatasi dalam pengembangan dan penerapannya. Penelitian lanjutan sangat diperlukan untuk menentukan dosis yang tepat, pemilihan strain probiotik yang sesuai, serta memahami efek jangka panjang dari penggunaan intervensi ini terhadap sistem kekebalan tubuh. Ke depannya, pendekatan yang lebih personal berdasarkan profil mikrobiota individu berpotensi memberikan solusi yang lebih efektif dalam mendukung kesehatan imun anak dan pencegahan penyakit, dengan mempertimbangkan kondisi unik setiap anak.

METODE

Metode yang digunakan dalam artikel ini adalah *literature review*, dengan mengumpulkan dan menganalisis penelitian terkini mengenai peran prebiotik, probiotik, dan sinbiotik dalam kesehatan anak. Sumber data diidentifikasi melalui pencarian terstruktur pada basis data ilmiah seperti PubMed, ScienceDirect, dan Google Scholar dengan menggunakan kata kunci seperti "*prebiotics*," "*probiotics*," "*synbiotics*," "*gut immunity*," dan "*child health*." Operator Boolean (AND, OR) diterapkan untuk mempersempit hasil pencarian. Artikel yang terpilih mencakup studi eksperimental, uji klinis, tinjauan pustaka, tinjauan sistematis, dan meta-analisis yang relevan dengan mekanisme kerja, manfaat klinis, serta implikasi imunologis dari prebiotik, probiotik, dan sinbiotik. Untuk memastikan relevansi dan kualitas sumber, diterapkan kriteria inklusi berupa penelitian yang diterbitkan dalam lima tahun terakhir dan berfokus pada kata kunci tersebut. Adapun kriteria eksklusi mencakup *grey literature* (seperti tesis yang tidak dipublikasikan, artikel opini, dan sumber yang tidak melalui *peer review*). Analisis komparatif terhadap studi yang terpilih dilakukan untuk menyoroti area kesepakatan, perbedaan, dan kemajuan teoretis yang ada. Sintesis ini bertujuan menghasilkan narasi yang koheren dengan mengontekstualisasikan kumpulan pengetahuan yang sudah ada serta mengidentifikasi arah penelitian masa depan yang potensial. Data yang diperoleh kemudian disintesis untuk memberikan gambaran menyeluruh mengenai kontribusi prebiotik, probiotik, dan sinbiotik dalam mendukung sistem kekebalan tubuh anak.



Gambar 1. Diagram alur identifikasi studi

DISKUSI

The Gut-Immune Axis: Dasar-dasar imunitas Anak

Usus, yang menjadi tempat tinggal bagi mikrobioma yang sangat beragam, berfungsi sebagai “lapangan latihan imun,” di mana mikrobiota usus berinteraksi langsung dengan sistem kekebalan tubuh untuk membentuk dan mengarahkan perkembangan respons imun tubuh. Interaksi ini sangat penting pada masa kanak-kanak karena sistem kekebalan masih dalam tahap perkembangan dan pembentukan⁸⁻⁹. Mikrobiota usus menghasilkan berbagai molekul bioaktif, seperti Asam Lemak Rantai Pendek (*Short-Chain Fatty Acids/SCFAs*), yang berperan penting dalam mengatur peradangan dan mendukung diferensiasi sel imun, termasuk sel T regulator (*Treg*), yang berfungsi menjaga keseimbangan respons imun¹⁰. Oleh karena itu, usus tidak hanya berfungsi sebagai organ pencernaan, tetapi juga sebagai pusat pengendali penting dalam perkembangan sistem kekebalan pada anak¹¹.

Konsep *gut-immune axis* menekankan hubungan yang sangat erat antara mikrobiota usus dan fungsi imun yang optimal pada anak¹². Jalur komunikasi dua arah antara usus dan sistem kekebalan memungkinkan tubuh merespons ancaman patogen sambil tetap menoleransi antigen non-patogen seperti komponen makanan atau mikroorganisme bersahabat¹³. Proses ini penting untuk

menjaga keseimbangan sistem imun, yang pada akhirnya berperan dalam mencegah reaksi berlebihan terhadap zat yang seharusnya tidak membahayakan tubuh. Namun, *dysbiosis* atau ketidakseimbangan mikrobiota dapat mengganggu kekebalan anak dengan meningkatkan risiko alergi, infeksi, dan penyakit peradangan¹⁴. Oleh karena itu, menjaga keberagaman dan keseimbangan mikrobiota sangat penting dalam mendukung kesehatan imun anak, terutama pada tahun-tahun awal kehidupannya¹⁵. Salah satu cara efektif untuk mencapai hal ini adalah melalui pendekatan suplementasi prebiotik dan probiotik, yang dapat membantu memperbaiki komposisi mikrobiota usus. Suplementasi ini mendukung pertumbuhan bakteri baik, meningkatkan produksi SCFA, dan mengatur peradangan dalam tubuh, sehingga membantu sistem kekebalan anak berfungsi dengan lebih baik dan efisien¹⁶.

Usus sebagai Organ Imunologi

Usus merupakan pusat utama sistem imunologis dalam tubuh manusia, dengan lebih dari 70% sel imun berperan dalam mengenali, mentoleransi, dan melawan berbagai antigen¹⁷. Dalam lingkungan mikrobiota usus, paparan terhadap bakteri komensal (bakteri baik) maupun patogen memainkan peran penting dalam proses “pendidikan” sel imun. Sel-sel imun belajar

membedakan antara hal-hal yang harus ditoleransi, seperti makanan dan mikrobiota normal, serta hal-hal yang harus dilawan, yaitu patogen atau benda asing yang berpotensi merusak¹⁸. Proses ini memiliki peran penting dalam membentuk sistem kekebalan yang toleran namun tetap mampu merespons ancaman dengan tepat.

Interaksi antara mikrobiota dan sistem imun ini mendukung perkembangan toleransi imun terhadap antigen non-patogen sekaligus mempersiapkan pertahanan tubuh terhadap patogen berbahaya¹⁸. Melalui proses pelatihan ini, usus membantu menyeimbangkan respons imun yang efektif dan mengendalikan peradangan berlebih. Hal ini sangat penting untuk mencegah gangguan imun seperti alergi dan penyakit peradangan yang dapat berdampak buruk bagi kesehatan anak¹⁹. Dengan demikian, mikrobiota usus berperan fundamental dalam membentuk dan mempertahankan sistem kekebalan yang sehat, terutama selama masa perkembangan anak.

Kemampuan usus dalam mendukung *immunological memory* sangat penting untuk melindungi tubuh dari ancaman berulang²⁰. Paparan awal terhadap mikroba, baik yang komensal (menguntungkan) maupun patogen (berbahaya), berperan dalam mengajarkan sistem imun mengenali pola-pola spesifik sekaligus memperkuat respons adaptif terhadap paparan mikroba serupa di masa mendatang²¹⁻²³. *Immunological memory* ini memungkinkan tubuh untuk merespons infeksi serupa dengan lebih cepat dan efektif, sehingga mengurangi risiko penyakit berulang yang disebabkan oleh patogen²⁴. Dalam konteks ini, menjaga kesehatan mikrobiota usus melalui dukungan prebiotik dan probiotik merupakan langkah strategis untuk meningkatkan fungsi imun. Pendekatan ini tidak hanya berpotensi mengurangi risiko infeksi, tetapi juga membantu mencegah penyakit autoimun dan peradangan yang dapat terjadi akibat gangguan keseimbangan imun di kemudian hari.

Metabolit Mikroba: Kunci Penghubung Menuju Kesehatan Imun

Asam lemak rantai pendek (*Short-Chain Fatty Acids/SCFAs*) seperti butirat, asetat, dan propionat yang dihasilkan oleh mikrobiota usus memiliki peran penting dalam mengatur respons imun tubuh. SCFA tidak hanya memperkuat integritas penghalang usus dengan meningkatkan fungsi lapisan epitel, tetapi juga mengurangi permeabilitas usus yang dapat menyebabkan kebocoran toksin dan mikroba pemicu respons peradangan²⁵. Dengan mendukung jalur antiinflamasi, SCFA melindungi tubuh dari infeksi sistemik dan menjaga keseimbangan imun, yang sangat penting untuk mencegah penyakit terkait peradangan.

Dalam konteks kesehatan anak, produksi SCFA yang optimal oleh mikrobiota sehat merupakan salah satu komponen penting dalam membangun sistem kekebalan yang kuat. SCFA juga meningkatkan aktivitas sel imun seperti sel T regulator (*regulatory T cells*). Sel-sel ini memodulasi respons imun terhadap antigen non-patogen seperti makanan dan mikrobiota normal usus²⁶.

Selain itu, SCFA berinteraksi langsung dengan sistem kekebalan tubuh melalui pengaturan aktivitas sel imun seperti makrofag, sel T regulator, dan sel dendritik. SCFA dapat mengaktifkan sel-sel ini untuk menghasilkan

sitokin antiinflamasi yang menekan respons imun berlebih²⁷⁻²⁸. Hal ini sangat penting untuk mencegah peradangan kronis atau gangguan autoimun yang muncul akibat reaksi imun berlebihan. Dengan cara ini, SCFA membantu menyeimbangkan reaksi tubuh terhadap ancaman tanpa menimbulkan kerusakan akibat peradangan yang berlebihan. Oleh karena itu, upaya mendukung produksi SCFA melalui asupan prebiotik dan probiotik menjadi hal penting dalam menjaga kesehatan imun anak²⁹. Prebiotik yang berfungsi sebagai sumber makanan bagi bakteri baik dan probiotik yang meningkatkan jumlah bakteri menguntungkan, keduanya membantu menciptakan lingkungan mikrobiota yang optimal³⁰. Strategi ini tidak hanya mendukung terbentuknya mikrobiota yang seimbang, tetapi juga berpotensi mencegah berbagai gangguan peradangan serta meningkatkan kemampuan tubuh anak dalam melawan infeksi, sehingga berkontribusi pada kekebalan yang lebih kuat dan tahan terhadap penyakit.

Prebiotik: Menyuburkan Mikroba yang Menguntungkan

Prebiotik, yang terdiri dari serat-serat yang tidak dapat dicerna oleh tubuh, berperan penting dalam mendukung pertumbuhan bakteri baik di usus dan memengaruhi fungsi sistem kekebalan tubuh. Penelitian terkini menunjukkan bahwa prebiotik berkontribusi terhadap pembentukan mikrobiota usus yang sehat dan seimbang, yang berperan penting dalam meningkatkan ketahanan imun pada anak. Prebiotik menyediakan substrat yang diperlukan untuk proses fermentasi oleh mikrobiota, yang menghasilkan metabolit penting seperti asam lemak rantai pendek (*Short-Chain Fatty Acids/SCFAs*) yang memiliki efek antiinflamasi dan mendukung fungsi kekebalan yang seimbang³¹.

Jenis dan Sumber Probiotik

Prebiotik merupakan jenis serat yang tidak dapat dicerna oleh tubuh, tetapi penting dalam mendukung kesehatan. Prebiotik berfungsi sebagai sumber makanan bagi mikroorganisme baik di dalam usus³². Beberapa jenis prebiotik yang umum dikenal meliputi inulin, fruktooligosakarida (*Fructooligosaccharides/FOS*), dan galaktooligosakarida (*Galactooligosaccharides/GOS*). Senyawa-senyawa ini dapat ditemukan dalam makanan seperti pisang, bawang putih, dan bawang merah³³. Melalui perannya, prebiotik membantu perkembangan bakteri baik seperti *Bifidobacterium*, yang berperan dalam menjaga sistem kekebalan tubuh agar tetap optimal. Asupan prebiotik yang memadai juga berkontribusi terhadap keseimbangan mikrobiota usus, sehingga menghasilkan tubuh yang lebih sehat secara keseluruhan³⁴⁻³⁵.

Bakteri seperti *Bifidobacterium* memiliki peran penting dalam mengatur sistem kekebalan melalui mekanisme toleransi dan perlindungan terhadap mikroorganisme berbahaya³⁶. Prebiotik mendukung proses ini dengan menyediakan nutrisi yang dibutuhkan oleh bakteri baik, sekaligus membantu menjaga kekuatan dinding usus sebagai lapisan pertahanan pertama tubuh terhadap patogen³⁷. Selain itu, prebiotik juga membantu mengurangi peradangan dan meningkatkan respons imun, yang sangat penting terutama bagi anak-anak dengan sistem kekebalan yang masih berkembang³⁸.

Mengonsumsi makanan kaya prebiotik dalam pola makan sehari-hari dapat menjadi langkah sederhana untuk mendukung kesehatan anak³⁹. Meskipun prebiotik dapat diperoleh secara alami dari berbagai makanan, penelitian lebih lanjut masih diperlukan untuk menentukan dosis dan kombinasi yang paling efektif dalam mendukung kesehatan mikrobiota usus serta sistem kekebalan tubuh. Dengan memahami sumber dan jenis prebiotik, orang tua dan tenaga kesehatan dapat memilih makanan yang tepat untuk menunjang pertumbuhan dan perkembangan optimal anak.

Mekanisme Peningkatan Imun

Prebiotik memberikan manfaat besar bagi sistem kekebalan tubuh melalui pengaruhnya terhadap keseimbangan mikrobiota usus dan zat-zat yang dihasilkan selama proses pencernaan. Salah satu mekanisme pentingnya adalah membantu produksi asam lemak rantai pendek (*Short-Chain Fatty Acids/SCFAs*) seperti butirat, asetat, dan propionat⁴⁰. Senyawa-senyawa ini terbentuk ketika bakteri usus memfermentasi serat prebiotik. SCFA berperan dalam memperkuat lapisan pelindung usus dengan meningkatkan produksi protein seperti okludin (*occludin*) dan klaudin (*claudin*), yang berfungsi memperlambat sambungan antar sel pada dinding usus⁴¹⁻⁴². Penguatan ini mencegah risiko perpindahan patogen dan toksin ke dalam aliran darah, sehingga mencegah tubuh mengalami reaksi peradangan yang berlebihan⁴³. Selain itu, SCFA juga memiliki sifat antiinflamasi yang membantu menekan produksi sitokin pemicu peradangan seperti interleukin-6 (IL-6) dan *Tumor Necrosis Factor-α* (TNF-α), serta mendorong pelepasan interleukin-10 (IL-10) yang berfungsi meredakan peradangan⁴⁴.

Lebih lanjut, dalam kaitannya dengan efek terhadap SCFA, prebiotik juga berperan dalam menstimulasi pembentukan dan peningkatan sel T regulator (*Treg*). Melalui metabolit yang dihasilkan selama proses fermentasi, prebiotik membantu sel *Treg* mengontrol hiperaktivitas sel imun seperti *T helper 1* (Th1) dan *T helper 17* (Th17), yang jika tidak terkontrol dapat memicu peradangan atau penyakit autoimun⁴⁵⁻⁴⁶. Sel *Treg* ini mendukung toleransi sistem kekebalan tubuh, yang sangat penting untuk mencegah alergi dan gangguan imun lainnya⁴⁷. Tidak hanya itu, prebiotik juga mendorong pertumbuhan bakteri baik seperti *Bifidobacterium* dan *Lactobacillus*. Bakteri-bakteri ini menghasilkan zat bioaktif yang memperkuat lapisan pelindung usus dan mendukung fungsi sel imun⁴⁸. Dengan berbagai cara kerja tersebut, prebiotik merupakan elemen penting dalam menjaga dan meningkatkan kesehatan sistem kekebalan tubuh, terutama pada anak-anak yang masih dalam masa pertumbuhan.

Bukti Klinis dalam Kesehatan Anak

Penelitian klinis menunjukkan bahwa suplementasi prebiotik dapat membantu mengurangi risiko infeksi saluran pernapasan pada anak-anak. Sebuah studi prospektif acak, tersamar ganda, dan terkontrol plasebo pada bayi sehat dengan riwayat atopik dalam keluarganya menemukan bahwa suplementasi *short-*

chain Galacto Oligosaccharides (scGOS) dan *long-chain Fructo Oligosaccharides* (lcFOS) secara signifikan menurunkan kejadian infeksi saluran pernapasan atas (p -value=0,07). Selain itu, insidensi kumulatif infeksi berulang dan infeksi saluran pernapasan berulang pada kelompok scGOS/lcFOS juga lebih rendah, masing-masing sebesar 3,9% dan 2,9%, dibandingkan dengan kelompok plasebo sebesar 13,5% dan 9,6% (p -value<0,05)⁴⁹. Studi lain, berupa *retrospective cohort study* di Indonesia yang melibatkan anak usia 18-38 bulan, menunjukkan bahwa konsumsi susu formula harian yang difortifikasi dengan scGOS/lcFOS dan asam lemak tak jenuh ganda rantai panjang n-3 (*n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids* / n-3 LCPUFAs) selama minimal enam bulan memberikan perlindungan yang lebih baik terhadap Infeksi Saluran Pernapasan Akut (ISPA) dalam tiga bulan terakhir dibandingkan kelompok plasebo (RR=0,62; 95% CI=0,41-0,92; p -value<0,05)⁵⁰. Mekanisme ini diyakini terkait dengan stimulasi produksi imunoglobulin A (IgA) di usus, yang merupakan komponen penting dari respons imun mukosa terhadap patogen⁵⁰.

Selain manfaatnya dalam pencegahan infeksi, prebiotik juga terbukti meningkatkan kesehatan usus anak. Studi jangka panjang menunjukkan bahwa suplementasi prebiotik dapat meningkatkan populasi *Bifidobacterium* dan *Lactobacillus*, yang berperan dalam menekan pertumbuhan bakteri patogen seperti *Clostridium difficile*⁵¹. Studi lain mengevaluasi efek GOS dibandingkan plasebo pada 20 anak usia 4-16 tahun dengan konstipasi fungsional kronis melalui uji *double-blind crossover placebo-controlled*. Hasilnya menunjukkan perubahan signifikan, termasuk peningkatan frekuensi buang air besar (p -value<0,0001), perbaikan konsistensi feses (p -value=0,014), dan penurunan upaya mengejan saat buang air besar (p -value<0,001)⁵². Selain itu, prebiotik juga diketahui memperkuat integritas penghalang epitel usus dengan meningkatkan produksi protein *tight junction*, sehingga mencegah kondisi seperti *leaky gut* yang dapat memicu peradangan sistemik⁵³.

Lebih jauh lagi, selain memberikan manfaat kesehatan langsung, prebiotik juga berpotensi meningkatkan efektivitas vaksin. Sebuah studi pada penerima vaksin influenza melaporkan bahwa konsumsi formula yang mengandung dua jenis prebiotik berbeda (*bifidogenic growth stimulator* dan *galacto-oligosaccharides*) serta produk susu fermentasi sebelum imunisasi meningkatkan titer antibodi terhadap A/H1N1 dalam periode yang lebih lama dibandingkan kelompok kontrol. Jumlah *Bifidobacterium* juga meningkat secara signifikan dibandingkan kelompok kontrol⁴⁵. Temuan ini menegaskan bahwa prebiotik tidak hanya mendukung kesehatan sehari-hari, tetapi juga berkontribusi terhadap keberhasilan program imunisasi anak.

Menambahkan Mikroorganisme yang Menguntungkan

Probiotik, yaitu mikroorganisme hidup yang memberikan manfaat kesehatan ketika dikonsumsi dalam jumlah yang cukup, semakin mendapat perhatian karena perannya dalam meningkatkan sistem kekebalan tubuh. Dalam konteks kesehatan anak, probiotik berperan penting melalui interaksi langsung dengan sel-sel imun di usus seperti makrofag, sel dendritik, dan

limfosit T⁵⁴. Interaksi ini membantu mengatur respons imun dengan meningkatkan produksi sitokin antiinflamasi seperti IL-10, sekaligus menekan sitokin proinflamasi seperti TNF- α ⁵⁵⁻⁵⁶. Beberapa strain probiotik, seperti *Lactobacillus rhamnosus* dan *Bifidobacterium longum*, juga diketahui mendukung pematangan sel T regulator yang berfungsi mencegah reaksi alergi dan gangguan autoimun pada anak⁵⁷. Dengan kemampuannya menjaga keseimbangan mikrobiota usus dan memperkuat perlindungan tubuh terhadap patogen, probiotik menjadi pilihan potensial untuk mendukung kesehatan imun anak secara menyeluruh.

Mekanisme Kerja Probiotik

Probiotik bekerja melalui mekanisme yang kompleks dan terintegrasi, berinteraksi langsung dengan sel epitel usus serta sistem kekebalan tubuh. Salah satu mekanisme utamanya adalah menstimulasi produksi imunoglobulin A (IgA) pada lapisan mukosa usus⁵⁸. IgA membentuk penghalang alami di permukaan usus dan mencegah patogen menempel pada dinding usus, sehingga mengurangi risiko infeksi⁵⁹⁻⁶¹. Probiotik juga berinteraksi dengan sel dendritik yaitu sel yang menghubungkan kekebalan bawaan dan adaptif dengan meningkatkan kemampuannya dalam mendeteksi antigen patogen dan menyampaikannya kepada limfosit T⁵. Proses ini menghasilkan respons imun yang lebih terarah tanpa memicu peradangan berlebihan.

Strain seperti *Lactobacillus rhamnosus* GG dan *Bifidobacterium breve* juga diketahui memperkuat penghalang epitel usus dengan meningkatkan ekspresi protein pengikat antarsel, seperti kladin (*claudin*), okcludin (*occludin*), dan zonula okkludens-1 (*zonula occludens-1/ZO-1*)⁶²⁻⁶³. Protein-protein ini berperan penting dalam menjaga kekuatan penghalang usus dan mencegah terjadinya *leaky gut*, yang dapat memungkinkan toksin atau mikroba patogen masuk ke aliran darah⁶⁴. Probiotik juga mengatur jalur pensinyalan imun dengan menekan produksi sitokin proinflamasi seperti TNF- α , IL-6, dan interleukin (IL-1 β) melalui penghambatan jalur *Nuclear Factor Kappa-B* (NF- κ B)⁶⁵. Pada saat yang sama, probiotik menstimulasi produksi sitokin antiinflamasi seperti IL-10, yang membantu mengurangi peradangan dan menjaga toleransi imun⁶⁶. Melalui berbagai mekanisme ini, probiotik membantu mempertahankan keseimbangan imun, meningkatkan pertahanan tubuh terhadap patogen, serta mencegah gangguan autoimun dan alergi pada anak-anak.

Manfaat Berbasis Bukti dalam Imunitas Anak

Penelitian berbasis bukti menunjukkan bahwa probiotik dapat menurunkan risiko infeksi saluran pencernaan dan pernapasan pada anak-anak. Sebuah *systematic review* dan *meta-analysis* terhadap 12 studi mengungkapkan bahwa pemberian probiotik dalam terapi diare akut pada anak dapat memperpendek durasi diare, meningkatkan efektivitas terapi setelah dua hari, dan memperpendek masa rawat inap (*p-value*<0,001)⁶⁷. *Systematic review* lain menunjukkan bahwa probiotik dapat menurunkan jumlah kasus ARI terdiagnosis, mengurangi insidensi ARI, memperpendek rata-rata durasi episode ARI akut, serta mengurangi penggunaan

antibiotik yang diresepkan untuk ARI akut⁶⁸. Hasil ini menegaskan bahwa probiotik berperan penting dalam memperkuat sistem kekebalan tubuh sekaligus mengurangi risiko dan dampak penyakit infeksi.

Beberapa strain tertentu, seperti *Lactobacillus rhamnosus* GG dan *Bifidobacterium lactis*, juga menunjukkan potensi dalam menurunkan respons alergi pada anak. Sebuah *systematic review-meta-analysis* terhadap 11 uji klinis menunjukkan bahwa suplementasi *Lactobacillus rhamnosus* GG selama kehamilan dan menyusui secara signifikan menurunkan risiko terjadinya dermatitis atopik⁶⁹. Studi lain oleh Enomoto *et al.* (2014) melaporkan bahwa suplementasi prenatal dan postnatal dengan dua spesies *Bifidobacterium* dapat mengurangi risiko eksim dan dermatitis atopik pada bayi⁷⁰. Namun, efek ini tidak lagi terlihat setelah bayi berusia 10 bulan, yang menekankan pentingnya peran mikrobiota pada tahap awal kehidupan dalam mengatur respons alergi pada anak⁷⁰. Hasil-hasil ini menunjukkan bahwa probiotik tidak hanya mendukung kekebalan tubuh, tetapi juga berpotensi mencegah atau mengurangi tingkat keparahan gangguan imunologis seperti alergi pada anak-anak.

Penerapan dan Efek Spesifik Probiotik Berdasarkan Strain

Berbagai strain probiotik memiliki manfaat spesifik yang unik, sehingga dapat digunakan sesuai dengan kebutuhan klinis. Sebagai contoh, *Lactobacillus reuteri* efektif dalam mengurangi kolik pada bayi, terutama dengan menurunkan frekuensi menangis berlebihan akibat gangguan pencernaan. Selain itu, strain ini juga dikaitkan dengan penurunan risiko infeksi saluran cerna melalui kemampuannya menghambat patogen dan memperkuat pertahanan mukosa usus⁷¹. Sementara itu, *Bifidobacterium infantis* berperan penting dalam mengurangi peradangan gastrointestinal dan meningkatkan integritas fungsi penghalang usus, yang merupakan komponen penting dalam mencegah infeksi sistemik dan gangguan peradangan lainnya⁷².

Beberapa probiotik berbasis strain tertentu sering direkomendasikan oleh dokter anak untuk mendukung fungsi kekebalan secara lebih terarah. *Lactobacillus reuteri*, misalnya, direkomendasikan untuk bayi yang berisiko mengalami gangguan kolik atau infeksi saluran pencernaan⁷³, sedangkan *Bifidobacterium infantis* lebih banyak digunakan pada anak dengan gangguan peradangan kronis atau sensitivitas usus⁷⁴⁻⁷⁵. Pendekatan berbasis strain ini menekankan pentingnya memahami perbedaan fungsi tiap jenis probiotik untuk memastikan efektivitasnya dalam mendukung kesehatan anak baik dalam pencegahan penyakit maupun mempercepat proses pemulihan secara optimal.

Sinbiotik: Sinergi antara Prebiotik dan Probiotik

Sinbiotik merupakan kombinasi antara prebiotik dan probiotik yang bekerja bersama untuk meningkatkan kesehatan tubuh, terutama dalam mendukung sistem kekebalan. Prebiotik berfungsi sebagai sumber nutrisi yang mendorong pertumbuhan probiotik di usus, sedangkan probiotik memanfaatkan prebiotik untuk menghasilkan asam lemak rantai pendek (*Short-Chain Fatty Acids/SCFAs*) dan metabolit lain yang bermanfaat

bagi sistem imun⁷⁶. Kolaborasi ini menciptakan efek sinergis yang lebih kuat dibandingkan penggunaan keduanya secara terpisah. Sinbiotik membantu menjaga keseimbangan mikrobioma, memperkuat penghalang usus, serta mengurangi peradangan, sehingga menciptakan lingkungan usus yang stabil dan sehat. Dengan berbagai manfaat ini, sinbiotik secara efektif mendukung sistem kekebalan anak dan menjaga kesehatan jangka panjang⁷⁷.

Mekanisme Kerja Sinbiotik

Sinbiotik bekerja dengan meningkatkan kolonisasi probiotik melalui penyediaan lingkungan yang mendukung pertumbuhan bakteri menguntungkan dari prebiotik⁷⁷. Prebiotik seperti inulin, FOS, dan GOS bertindak sebagai substrat yang menjadi sumber makanan bagi probiotik seperti *Lactobacillus* dan *Bifidobacterium*. Kehadiran prebiotik tersebut mempercepat pertumbuhan dan proliferasi bakteri probiotik di usus, sehingga memperbaiki keseimbangan mikrobiota usus⁷⁸. Peningkatan jumlah probiotik di usus menyebabkan peningkatan produksi SCFA seperti asetat, propionat, dan butirat⁷⁹. SCFA ini memiliki berbagai manfaat penting, termasuk menjaga integritas dinding usus, mengurangi peradangan, dan memperbaiki fungsi penghalang usus yang dapat mencegah masuknya patogen maupun toksin ke dalam tubuh⁸⁰. Selain itu, SCFA yang dihasilkan oleh mikrobiota probiotik juga memiliki dampak imunomodulator yang signifikan. SCFA mendorong diferensiasi dan aktivasi sel T regulator (Treg), yang berperan penting dalam mengendalikan respons imun serta mencegah reaksi alergi dan autoimunitas²⁵. SCFA juga menstimulasi sel imun pada lapisan epitel usus untuk menghasilkan molekul antimikroba yang lebih kuat, sehingga meningkatkan pertahanan lokal terhadap infeksi⁸¹. Dengan memperbaiki fungsi penghalang usus, sinbiotik mengurangi permeabilitas usus dan meningkatkan respons imun sistemik, memberikan perlindungan tambahan terhadap infeksi sistemik. Melalui mekanisme ini, sinbiotik meningkatkan kapasitas tubuh dalam merespons patogen secara efektif, mengurangi peradangan, dan memperkuat kekebalan secara menyeluruh yang sangat penting bagi perkembangan sistem imun anak^{6,76,82}.

Bukti Klinis Manfaat Sinbiotik

Penelitian klinis menunjukkan bahwa sinbiotik dapat membantu memperpendek durasi infeksi pada anak sekaligus mengurangi penggunaan antibiotik yang berlebihan. Sebuah systematic review dan meta-analysis menemukan bahwa intervensi menggunakan sinbiotik dan probiotik secara signifikan memperpendek durasi diare dan lama rawat inap, menurunkan frekuensi buang air besar pada hari ketiga, serta mengurangi kejadian diare yang berlangsung lebih dari tiga hari dibandingkan dengan kelompok kontrol. Selain itu, analisis subkelompok menunjukkan bahwa sinbiotik lebih efektif dibandingkan probiotik dalam menurunkan durasi diare dan lama rawat inap⁸³. Studi tersebut juga menemukan bahwa anak-anak yang mengonsumsi sinbiotik mengalami penurunan penggunaan antibiotik yang umumnya diberikan untuk mengatasi infeksi terkait

diare. Temuan ini menunjukkan bahwa sinbiotik dapat mempercepat proses pemulihan sekaligus membantu mengurangi ketergantungan terhadap antibiotik, yang pada akhirnya dapat mencegah terjadinya resistansi antibiotik⁸⁴.

Sinbiotik juga bermanfaat dalam menurunkan risiko penyakit alergi pada anak. Sebuah uji klinis menunjukkan bahwa anak yang menerima suplementasi α -lactalbumin yang diperkaya sinbiotik memiliki risiko lebih rendah mengalami dermatitis atopik dibandingkan kelompok kontrol (2,6% vs 17,8%; p -value<0,05)⁸⁵. Penurunan ini dikaitkan dengan peningkatan keseimbangan mikrobiota usus dan penguatan respons imun yang membantu mengatur peradangan. Selain itu, penelitian lain menunjukkan bahwa penggunaan sinbiotik secara signifikan menurunkan gejala seperti mengi (wheezing) dan napas berbunyi (noisy breathing) yang tidak disebabkan oleh flu pada anak. Jumlah anak yang mulai menggunakan obat asma selama penelitian juga secara signifikan lebih rendah pada kelompok sinbiotik dibandingkan kelompok plasebo⁸⁶. Temuan ini menegaskan peran sinbiotik dalam mendukung respons imun anak terhadap alergen sekaligus membantu mencegah dan mengurangi tingkat keparahan gangguan alergi.

Secara keseluruhan, bukti klinis ini menunjukkan bahwa sinbiotik tidak hanya meningkatkan kesehatan saluran cerna, tetapi juga berperan penting dalam memperkuat sistem kekebalan tubuh serta melindungi anak dari penyakit alergi. Kombinasi prebiotik dan probiotik dalam sinbiotik memberikan manfaat sinergis yang lebih besar terhadap dukungan imun secara menyeluruh, menjadikannya intervensi yang berharga untuk mendukung kesehatan imunologis selama masa kanak-kanak⁷⁶. Keseimbangan mikrobiota yang dihasilkan oleh sinbiotik juga berpotensi menjadi langkah pencegahan efektif terhadap berbagai penyakit peradangan dan alergi di masa depan.

Keamanan dan Pertimbangan dalam Penggunaan pada Anak

Dalam penggunaan prebiotik, probiotik, atau sinbiotik pada anak, dosis yang tepat, pemilihan strain, serta faktor individual harus menjadi pertimbangan utama untuk memastikan manfaat optimal sekaligus mencegah efek samping yang tidak diinginkan. Prebiotik dan probiotik perlu disesuaikan dengan usia anak, kondisi kesehatan, dan respons individu terhadap terapi. Misalnya, dosis probiotik yang terlalu tinggi dapat menyebabkan gangguan pencernaan atau efek samping lainnya, sementara strain yang tidak sesuai mungkin memberikan dampak yang kurang efektif terhadap sistem kekebalan⁸⁷. Oleh karena itu, penting untuk berkonsultasi dengan tenaga medis dalam memilih strain yang tepat misalnya *Lactobacillus rhamnosus* GG untuk meningkatkan kekebalan tubuh atau *Bifidobacterium infantis* untuk mendukung kesehatan usus. Selain itu, meskipun umumnya aman, penggunaan sinbiotik pada anak dengan kondisi medis tertentu seperti gangguan sistem imun atau penyakit kronis harus dilakukan dengan hati-hati dan di bawah pengawasan dokter⁸⁸. Panduan yang tepat dan praktik penggunaan yang aman dapat

membantu memaksimalkan manfaat kesehatan dari prebiotik, probiotik, dan sinbiotik bagi anak-anak.

Dosis dan Penggunaan Sesuai Usia

Dosis prebiotik dan probiotik pada anak harus disesuaikan dengan usia, berat badan, dan kondisi kesehatannya masing-masing. Penyesuaian dosis ini penting untuk mencapai manfaat terapeutik secara aman dan efektif. Misalnya, anak dengan berat badan lebih rendah atau usia lebih muda mungkin memerlukan dosis yang lebih kecil dibandingkan anak yang lebih besar atau lebih tua. Selain itu, anak yang memiliki masalah pencernaan atau gangguan kesehatan tertentu mungkin memerlukan perhatian lebih dalam pemilihan dosis serta jenis strain yang digunakan⁸⁹. Penelitian oleh Huang *et al.* (2021) menunjukkan bahwa penggunaan probiotik dengan dosis yang tepat pada anak dapat membantu mengurangi durasi diare infeksius tanpa menimbulkan efek samping yang merugikan⁶⁷.

Lebih lanjut, disarankan untuk memperkenalkan prebiotik dan probiotik secara bertahap, terutama bagi anak yang baru pertama kali mengonsumsinya, karena sebagian anak mungkin mengalami gejala pencernaan ringan seperti kembung atau ketidaknyamanan perut pada awal penggunaan. Sebagai contoh, studi yang diterbitkan oleh Garcia *et al.* (2023) menunjukkan bahwa anak-anak yang diberikan probiotik secara bertahap mengalami penurunan efek samping gastrointestinal dan menunjukkan toleransi terapi yang lebih baik⁹⁰. Hal ini menegaskan pentingnya memulai pemberian dengan dosis rendah dan meningkatkannya secara perlahan seiring waktu untuk memaksimalkan manfaat terapeutik sekaligus mengurangi potensi efek samping.

Profil Keamanan dan Kontraindikasi

Secara umum, prebiotik dan probiotik dianggap aman untuk anak-anak, meskipun dalam kasus yang jarang dapat menimbulkan efek samping seperti kembung atau ketidaknyamanan perut. Efek samping ini biasanya bersifat ringan dan sementara, sering muncul pada awal penggunaan ketika tubuh beradaptasi terhadap perubahan mikrobiota usus. Dalam beberapa studi, persentase kecil anak yang mengonsumsi probiotik melaporkan gejala ringan seperti perut kembung atau gas, namun gejala ini cenderung hilang setelah beberapa hari^{88,91}. Meskipun demikian, efek samping ini tetap perlu dimonitor dan dosis yang diberikan harus disesuaikan dengan kondisi masing-masing anak untuk meminimalkan ketidaknyamanan.

Namun, pada anak dengan kondisi kesehatan tertentu seperti anak dengan sistem imun yang lemah (misalnya anak imunokompromais atau yang sedang menjalani terapi imunosupresif) penggunaan prebiotik dan probiotik harus dilakukan dengan hati-hati. Pada anak dengan status imun yang terganggu, pemberian probiotik dapat meningkatkan risiko infeksi sistemik seperti sepsis yang disebabkan oleh strain bakteri probiotik tertentu. Sebuah studi melaporkan beberapa kasus infeksi berat pada anak imunokompromais yang mengonsumsi probiotik, meskipun kejadiannya sangat jarang⁹². Oleh karena itu, sangat penting untuk berkonsultasi dengan dokter atau dokter anak sebelum memulai terapi prebiotik atau probiotik, terutama bagi

anak dengan kondisi medis yang dapat memengaruhi sistem kekebalan tubuh.

Arah Penelitian Masa Depan pada Prebiotik, Probiotik, dan Sinbiotik

Meskipun temuan saat ini menunjukkan hasil yang menjanjikan, penelitian lebih lanjut mengenai dampak jangka panjang, pendekatan personalisasi, serta dosis optimal untuk berbagai populasi anak masih terus dilakukan. Penelitian di masa depan perlu berfokus pada pemahaman yang lebih mendalam tentang efek spesifik tiap strain serta bagaimana mikrobiota usus berperan dalam pencegahan penyakit kronis seperti alergi, obesitas, dan gangguan metabolik. Penelitian juga perlu menelaah interaksi antara prebiotik, probiotik, dan sinbiotik, serta faktor genetik dan lingkungan yang memengaruhi perkembangan sistem imun anak. Dengan demikian, studi yang lebih mendalam akan memberikan wawasan komprehensif untuk meningkatkan terapi berbasis mikrobiota agar lebih efektif dan terarah dalam mendukung kesehatan anak.

Intervensi Mikrobiota yang Terpersonalisasi

Dengan kemajuan teknologi dalam mempelajari mikrobiota usus, pendekatan yang dipersonalisasi sesuai kondisi mikrobiota masing-masing anak dapat memberikan dukungan imun yang lebih optimal⁹³. Setiap anak memiliki komposisi mikrobiota yang berbeda, dan pemahaman terhadap kondisi tersebut dapat membantu menentukan jenis prebiotik dan probiotik yang paling sesuai. Misalnya, jika seorang anak memiliki jumlah bakteri baik seperti *Bifidobacterium* yang rendah, pemberian prebiotik yang tepat dapat membantu mendukung pertumbuhannya, sehingga meningkatkan kesehatan pencernaan dan kekebalan tubuh⁹⁴.

Pendekatan ini dapat membantu meminimalkan efek samping yang tidak diinginkan serta memastikan hasil yang lebih optimal. Dengan mempertimbangkan faktor seperti usia, berat badan, kondisi kesehatan, dan faktor individu lainnya⁸⁹, terapi yang diberikan dapat lebih tepat sasaran untuk setiap anak. Meskipun masih diperlukan lebih banyak penelitian, pendekatan yang disesuaikan ini memiliki potensi besar dalam mendukung kesehatan anak, khususnya dalam memperkuat sistem kekebalan tubuh dan mencegah penyakit.

Potensi untuk Pencegahan Penyakit dan Pelatihan Imun

Penelitian di masa depan perlu mengeksplorasi bagaimana intervensi dini dengan prebiotik dan probiotik dapat membentuk memori imun pada anak-anak. Memori imun yang baik sejak masa kanak-kanak dapat memberikan perlindungan jangka panjang terhadap penyakit kronis dan kondisi autoimun di kemudian hari⁹⁵. Dengan memodulasi respons imun sejak dini, kita dapat mengoptimalkan kemampuan tubuh anak untuk mengenali dan melawan patogen secara lebih efisien, sekaligus menurunkan risiko gangguan imun di masa mendatang. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa intervensi probiotik sejak usia dini dapat meningkatkan daya tahan tubuh terhadap infeksi, yang pada akhirnya membantu menurunkan perkembangan penyakit jangka panjang⁹⁶.

Selain itu, penelitian juga perlu menelaah lebih lanjut bagaimana prebiotik dan probiotik berperan dalam “melatih” sistem imun agar dapat merespons patogen secara tepat, mencegah peradangan berlebih, dan menghindari terbentuknya penyakit autoimun. Dengan memberikan intervensi yang sesuai sejak tahap awal kehidupan, prebiotik dan probiotik dapat membantu anak mengembangkan sistem kekebalan yang lebih seimbang dan tangguh, yang bertahan hingga dewasa. Pendekatan ini menawarkan potensi besar untuk menurunkan prevalensi penyakit terkait imun dan meningkatkan kualitas hidup di masa depan.

Kekuatan dan Keterbatasan Penelitian

Penelitian ini memberikan gambaran luas mengenai bagaimana prebiotik, probiotik, dan sinbiotik mendukung kesehatan imun anak berdasarkan hasil penelitian terkini. Kekuatan utamanya terletak pada kemampuannya menggabungkan mekanisme biologis dengan temuan klinis untuk memberikan pemahaman yang komprehensif. Namun, penelitian ini masih bergantung pada studi yang sudah ada dan belum menyertakan data klinis asli, sehingga kesimpulan mengenai dosis, keamanan, serta penerapan yang terpersonalisasi masih terbatas.

Tabel 1. Ringkasan Studi yang Termasuk dalam Analisis

Penulis (Tahun)	Tujuan	Desain Studi	Metode	Hasil Utama
Li <i>et al.</i> (2023)	Mengevaluasi efek sinbiotik pada penanda imun dan mikrobiota usus pada orang dewasa sehat.	RCT double-blind	Sinbiotik vs plasebo; profil imun; sekuensing 16S rRNA.	Sinbiotik meningkatkan taksa menguntungkan, menaikkan sitokin anti-inflamasi, dan meningkatkan keragaman mikrobiota.
Okolie <i>et al.</i> (2024)	Merangkum hubungan antara mikrobiota usus dan sistem imun.	Tinjauan naratif	Sintesis literatur.	Mikrobiota mengatur imun bawaan/adaptif; disbiosis terkait inflamasi kronis dan kerentanan penyakit.
Mpakosi <i>et al.</i> (2025)	Mengkaji peran virom usus bayi dalam imun dan autoimunitas.	Tinjauan naratif	Tinjauan literatur virus–mikrobiota–imunitas.	Komposisi virom awal membentuk pematangan imun; gangguan terkait risiko autoimunitas.
Duan <i>et al.</i> (2023)	Menilai efek SCFA pada aktivitas makrofag.	Tinjauan mekanistik	Sintesis bukti seluler, molekuler, imunologis.	SCFA memodulasi polarisasi makrofag, menekan sinyal inflamasi, dan berpotensi terapeutik.
Dera <i>et al.</i> (2025)	Mengeksplorasi dampak mikrobiota pada perkembangan imun dan alergi.	Tinjauan	Sintesis bukti.	Pajanan mikroba awal memodulasi keseimbangan Th1/Th2; disbiosis meningkatkan risiko alergi.
Yuan <i>et al.</i> (2023)	Meninjau poros usus–otak dan imun bawaan pada infeksi/inflamasi.	Tinjauan	Sintesis ilmiah.	Mikrobiota memengaruhi jalur neuroimun; disbiosis meningkatkan inflamasi dan kerentanan infeksi.
Kasarello <i>et al.</i> (2023)	Menjelaskan komunikasi imun dan neuroendokrin dalam poros usus–otak.	Tinjauan	Sintesis mekanistik.	Menunjukkan sinyal dua arah mikrobiota–otak melalui sitokin, nervus vagus, dan mediator endokrin.
Pantazi <i>et al.</i> (2023)	Menilai hubungan mikrobiota usus dengan alergi pada anak.	Tinjauan literatur	Tinjauan data pediatrik.	Keragaman mikroba rendah dan kehilangan taksa tertentu terkait asma, eksim, dan alergi makanan.
Yao <i>et al.</i> (2021)	Meninjau peran mikrobiota sepanjang kehidupan.	Tinjauan	Analisis perkembangan mikroba multistage.	Menyoroti periode kritis masa bayi untuk imun, metabolisme, risiko infeksi, dan kesehatan jangka panjang.
Kim & Mills (2024)	Meninjau probiotik, prebiotik, sinbiotik, dan postbiotik.	Tinjauan	Sintesis klinis dan mekanistik.	Intervensi biotik memodulasi jalur imun, mediator inflamasi, dan integritas sawar usus.
Wiertsema <i>et al.</i> (2021)	Merangkum interaksi mikrobioma–imunitas sepanjang hidup.	Tinjauan	Sintesis fokus penyakit infeksi.	Mikrobiota memengaruhi hasil infeksi melalui priming imun; nutrisi dan terapi mikroba meningkatkan pertahanan tubuh.
Zheng <i>et al.</i> (2020)	Meninjau interaksi mikrobiota–imunitas.	Tinjauan mekanistik	Sintesis multi-omik & imunologi.	Mengidentifikasi jalur penghubung disbiosis dengan autoimunitas, penyakit metabolik, dan inflamasi kronis.
Heravi (2024)	Mengeksplorasi hubungan mikrobiota–penyakit autoimun.	Tinjauan	Sintesis mekanistik & terapeutik.	Disbiosis memicu aktivasi imun abnormal; terapi berbasis mikrobioma menjanjikan.
Zhang <i>et al.</i> (2025)	Menjelaskan hubungan usus–otak–imun dalam penurunan kognitif.	Tinjauan	Sintesis literatur neuroimun	Disbiosis meningkatkan neuroinflamasi dan gangguan kognitif melalui metabolit mikroba & sinyal imun.
Al Nabhani & Eberl (2020)	Menyelidiki imprinting imun oleh mikrobiota awal kehidupan.	Tinjauan	Sintesis imunologi perkembangan.	Pajanan mikroba awal membentuk toleransi imun; gangguan meningkatkan inflamasi kronis.
Fadlyana <i>et al.</i> (2022)	Menilai dampak polusi udara pada mikrobiota usus anak.	Konsensus pakar	Tinjauan bukti.	Polusi mengganggu komposisi mikroba usus, meningkatkan risiko alergi & disfungsi metabolik.
Endaryanto <i>et al.</i> (2023)	Menggambarkan triad polusi–alergi–infeksi.	Tinjauan pakar	Sintesis mekanistik & epidemiologis.	Polusi memperburuk penyakit pernapasan melalui disbiosis, gangguan imun mukosa, dan peningkatan infeksi.
Bugya <i>et al.</i> (2021)	Menguraikan level memori imun dan relevansinya dengan vaksin.	Tinjauan	Sintesis imunologis.	Mengidentifikasi berbagai lapisan memori (innate, trained, adaptive) penting untuk optimasi vaksin.
Ney <i>et al.</i> (2023)	Menilai peran SCFA dalam inflamasi lokal & sistemik.	Tinjauan	Sintesis imunologi molekuler.	SCFA mengatur produksi sitokin, diferensiasi sel T, dan fungsi sawar epitel.

Penulis (Tahun)	Tujuan	Desain Studi	Metode	Hasil Utama
McBride <i>et al.</i> (2023)	Menguji modulasi epigenetik oleh SCFA pada sel T.	Studi in-vitro	Kultur sel T inflamasi; pajanan SCFA; uji epigenetik.	SCFA menginduksi asetilasi histon dan menekan ekspresi gen pro-inflamasi.
Liu <i>et al.</i> (2023)	Merangkum regulasi imun oleh SCFA.	Tinjauan	Sintesis klinis & mekanistik.	SCFA memodulasi imun bawaan/adaptif, meningkatkan toleransi, dan menurunkan inflamasi.
Liu <i>et al.</i> (2024)	Menilai efek SCFA pada imunitas mukosa usus bayi.	Tinjauan	Sintesis imunologi nutrisi hewan.	SCFA meningkatkan integritas epitel, imunitas mukosa, dan ketahanan terhadap patogen.
Hsu <i>et al.</i> (2024)	Meninjau peran SCFA dalam kesehatan anak.	Tinjauan	Sintesis bukti perkembangan & neuroimun.	SCFA mengatur pematangan usus, neuroproteksi, dan inflamasi; defisiensi terkait gangguan pediatrik.
Ji <i>et al.</i> (2023)	Meninjau probiotik, prebiotik & postbiotik.	Tinjauan	Sintesis klinis & mekanistik.	Semua kelas biotik memengaruhi homeostasis imun dan fungsi sawar; postbiotik sangat menjanjikan.
Holmes <i>et al.</i> (2022)	Menilai respons mikrobiota terhadap prebiotik yang berbeda.	Intervensi manusia	Pemberian prebiotik; sekuensing mikrobioma.	Respons prebiotik sangat konsisten dalam individu; asupan serat menentukan perubahan mikroba.
Bevilacqua <i>et al.</i> (2024)	Memperbarui bukti prebiotik dan kesehatan.	Tinjauan	Sintesis data manusia & hewan.	Prebiotik meningkatkan komposisi mikrobiota, penanda imun, dan kesehatan metabolik.
Kaewarsar <i>et al.</i> (2023)	Mengoptimalkan campuran inulin+FOS+GOS untuk stimulasi probiotik.	Optimasi eksperimental	Pemodelan campuran; uji pertumbuhan probiotik.	Prebiotik campuran meningkatkan pertumbuhan dan aktivitas metabolik probiotik secara sinergis.
Yoo <i>et al.</i> (2024)	Menjelaskan peran prebiotik dalam modulasi mikrobiota.	Tinjauan	Bukti molekuler & klinis.	Prebiotik mendukung taksa menguntungkan, meningkatkan produksi SCFA, dan memodulasi jalur inflamasi.
Pujari & Banerjee (2021)	Mengkaji efek imun prebiotik.	Tinjauan	Sintesis <i>bench-to-clinic</i> .	Prebiotik meningkatkan imun mukosa, aktivitas sel T regulator, dan respons vaksin.
Gavzy <i>et al.</i> (2023)	Menyelidiki mekanisme Bifidobacterium dalam toleransi imun.	Tinjauan	Analisis imunologis & mikroba.	Bifidobacteria meningkatkan toleransi imun melalui produksi SCFA, modulasi sel dendritik, dan induksi Treg.
Simon <i>et al.</i> (2021)	Menilai peran probiotik, prebiotik, sinbiotik pada IBS.	Tinjauan naratif	Sintesis klinis & mekanistik.	Intervensi ini memodulasi mikrobiota usus, mengurangi inflamasi, memperbaiki sawar usus, dan meredakan gejala IBS.
Pujari & Banerjee (2021)	Menilai dampak prebiotik pada respons imun.	Tinjauan	Evaluasi studi interaksi prebiotik–imun.	Prebiotik meningkatkan imun bawaan/adaptif melalui jalur SCFA, menguatkan pertahanan tubuh dan menurunkan inflamasi.
Selvamani <i>et al.</i> (2023)	Meninjau efek prebiotik pada kesehatan bayi & anak.	Tinjauan	Analisis intervensi pediatrik.	Prebiotik meningkatkan pematangan usus, perkembangan imun, menurunkan infeksi, dan mendukung homeostasis metabolik.
Mirzaei <i>et al.</i> (2021)	Merangkum peran SCFA terkait gangguan neurologis.	Tinjauan	Integrasi bukti poros mikrobioma–otak.	SCFA memengaruhi neuroinflamasi, permeabilitas sawar darah–otak, dan progresi penyakit neurodegeneratif.
Ma <i>et al.</i> (2022)	Mengeksplorasi interaksi mikroba usus, sawar usus, dan SCFA.	Tinjauan	Sintesis bukti molekuler & fisiologis.	SCFA menjaga integritas epitel, memodulasi imun, dan mencegah gangguan terkait disbiosis.
Facchin <i>et al.</i> (2024)	Merangkum jalur metabolik dan penggunaan terapeutik SCFA.	Tinjauan	Pemeriksaan biosintesis SCFA & data klinis.	SCFA memiliki potensi terapeutik untuk penyakit metabolik, inflamasi, dan perbaikan sawar usus.
Fusco <i>et al.</i> (2023)	Mengidentifikasi taksa bakteri penghasil SCFA kunci.	Tinjauan	Tinjauan taksonomi & fungsional mikrobioma.	Penghasil SCFA (<i>Faecalibacterium</i> , <i>Roseburia</i>) penting untuk homeostasis usus dan berkurang pada banyak penyakit.

Penulis (Tahun)	Tujuan	Desain Studi	Metode	Hasil Utama
Du <i>et al.</i> (2024)	Menjelaskan peran SCFA dalam inflamasi & kesehatan.	Tinjauan	Sintesis studi imunologi & metabolik.	SCFA mengurangi inflamasi sistemik melalui aktivasi GPCR, regulasi epigenetik, dan modulasi sitokin.
Zhou <i>et al.</i> (2024)	Menilai peran terapeutik gabungan pro-, pre-, dan postbiotik.	Tinjauan	Sintesis temuan klinis/molekuler.	Modulasi sinergis pada imun usus, integritas sawar, dan komposisi mikrobioma.
Liu <i>et al.</i> (2022)	Menilai modulasi mikrobiota & imunitas oleh biotik.	Tinjauan	Sintesis mekanisme probiotik/prebiotik/postbiotik.	Biotik mengatur sitokin, memperbaiki sawar usus, dan menyeimbangkan inflamasi terkait disbiosis.
Goswami <i>et al.</i> (2022)	Meninjau potensi terapeutik Treg pada penyakit autoimun	Tinjauan	Analisis literatur imunologis dan terapeutik	Treg memulihkan toleransi dan mengurangi inflamasi autoimun, namun tantangan klinis tetap ada.
Pedrosa <i>et al.</i> (2024)	Menghubungkan keragaman struktural prebiotik dengan hasil imunitas dan barrier usus	Tinjauan	Analisis literatur pemetaan struktur–fungsi	Struktur prebiotik tertentu meningkatkan bakteri menguntungkan, barrier usus, dan toleransi imun.
Gulliver <i>et al.</i> (2022)	Menggambarkan masa depan terapi berbasis mikrobioma	Tinjauan	Analisis literatur mikroba, FMT, probiotik generasi berikutnya	Terapi mikrobioma personal berkembang; desain presisi lebih efektif.
Dewi <i>et al.</i> (2024)	Menilai efek susu fortifikasi terhadap risiko ISPA anak Indonesia	Kohort retrospektif	Telaah rekam medis	Konsumsi rutin susu fortifikasi menurunkan kejadian ISPA.
Dou <i>et al.</i> (2022)	Menilai efek FOS pada mikrobiota usus manusia	Tinjauan sistematis & meta-analisis	Analisis gabungan RCT	FOS meningkatkan <i>Bifidobacterium</i> dan frekuensi BAB tanpa efek samping signifikan.
Deng <i>et al.</i> (2024)	Membandingkan efektivitas probiotik, prebiotik, sinbiotik untuk konstipasi kronis	Meta-analisis	Analisis jaringan Bayesian RCT	Sinbiotik paling efektif, kemudian probiotik; prebiotik memberi manfaat sedang.
Wongkrasant <i>et al.</i> (2020)	Menyelidiki efek FOS pada perakitan tight junction	In vitro	Uji monolayer Caco-2, uji AMPK	FOS meningkatkan protein tight junction melalui aktivasi AMPK.
Liang <i>et al.</i> (2022)	Menilai potensi anti-alergi probiotik asal bayi	Eksperimental / in vivo	Model tikus, profil imunologis	Dua strain <i>Lactobacillus</i> menurunkan IgE, aktivasi mast-cell, dan respons alergi.
Carlini <i>et al.</i> (2023)	Meninjau biologi IL-10 dan relevansinya pada penyakit	Tinjauan	Analisis jalur imunologis	IL-10 mengatur homeostasis imun; disfungsi terkait kanker & COVID-19.
Mann <i>et al.</i> (2024)	Menelaah peran SCFA yang menghubungkan diet, mikrobioma, dan imunitas	Tinjauan komprehensif	Sintesis data mekanistik & klinis	SCFA memediasi interaksi diet–imunitas dan mengatur inflamasi.
Ma <i>et al.</i> (2021)	Menilai efek probiotik terhadap kolitis dan kognisi	Studi hewan	Model kolitis DSS, profil sitokin	<i>L. rhamnosus</i> & <i>B. longum</i> memperbaiki kolitis dan kognisi via rasio sitokin.
Mei <i>et al.</i> (2022)	Meneliti efek <i>L. fermentum</i> pada sekresi IgA	Eksperimental	Pengukuran IgA mukosa	Stimulasi IgA bervariasi antar individu, dipengaruhi latar belakang inang.
Ramos <i>et al.</i> (2022)	Meninjau peran IgA pada infeksi cacing (helminth)	Tinjauan sistematis	Evaluasi bukti manusia & hewan	IgA membantu pengusiran parasit dan modulasi imun.
Takeuchi & Ohno (2022)	Menilai IgA sebagai pengatur mikrobiota komensal	Tinjauan	Analisis imunologi host–mikrobiota	IgA membentuk komposisi mikroba dan menjaga homeostasis.
Lisicka <i>et al.</i> (2024)	Menyelidiki peran IgA dalam kolonisasi virus enterik	Imunologi eksperimental	Uji kolonisasi virus model tikus	IgA membatasi kolonisasi virus dan menjaga keseimbangan imun mukosa.
Zheng <i>et al.</i> (2022)	Menilai efek <i>L. rhamnosus</i> CY12 pada fungsi barrier	In vitro	Model cedera Caco-2 akibat LPS	CY12 meningkatkan tight junction, menurunkan stres oksidatif & inflamasi.

Penulis (Tahun)	Tujuan	Desain Studi	Metode	Hasil Utama
López-Almada <i>et al.</i> (2024)	Menganalisis efek probiotik/postbiotik <i>L. rhamnosus</i> pada obesitas	Tinjauan	Tinjauan data metabolik & imunologis	<i>L. rhamnosus</i> menurunkan inflamasi & memperbaiki parameter metabolik.
Matar <i>et al.</i> (2024)	Pembaruan mekanisme perbaikan barier usus	Tinjauan	Sintesis multifaktorial	Peran diet, biotik, dan jalur sinyal ditekankan.
Li <i>et al.</i> (2025)	Meneliti modulasi imun oleh miRNA yang dipengaruhi probiotik	Tinjauan	Analisis interaksi probiotik–miRNA	Probiotik mengatur miRNA inang yang mempengaruhi inflamasi & fungsi epitel.
Virk <i>et al.</i> (2024)	Menilai manfaat antiinflamasi & sistemik probiotik	Tinjauan	Sintesis literatur organ-spesifik	Probiotik memberi perlindungan multi-organ dan manfaat metabolik.
Huang <i>et al.</i> (2021)	Menilai efektivitas probiotik untuk diare akut anak	Tinjauan sistematis & meta-analisis	Analisis uji klinis	Probiotik mengurangi durasi & frekuensi diare.
Zhao <i>et al.</i> (2022)	Menilai probiotik untuk pencegahan ISPA akut	Tinjauan Cochrane	Analisis RCT	Probiotik menurunkan kejadian, durasi, dan penggunaan antibiotik.
Voigt & Lele (2022)	Menilai apakah <i>L. rhamnosus</i> mencegah dermatitis atopik	Tinjauan sistematis & meta-analisis	Analisis RCT	<i>L. rhamnosus</i> prenatal–postnatal menurunkan risiko dermatitis atopik.
Pirker & Vogl (2024)	Meninjau perkembangan imun dini & kaitannya dengan alergi	Tinjauan naratif	Sintesis imunologi perkembangan	Disbiosis awal mengganggu toleransi imun & meningkatkan risiko alergi.
Peng <i>et al.</i> (2023)	Meninjau efektivitas klinis <i>L. reuteri</i> untuk penyakit pencernaan	Tinjauan	Ringkasan uji klinis	<i>L. reuteri</i> efektif untuk kolik, diare, <i>H. pylori</i> , konstipasi.
Dargenio <i>et al.</i> (2024)	Menilai manfaat <i>B. longum</i> subsp. infantis untuk kesehatan usus anak	Tinjauan naratif	Evaluasi bukti klinis & mekanistik	Meningkatkan maturasi usus & modulasi imun.
Liu <i>et al.</i> (2024)	Meninjau manfaat <i>L. reuteri</i> untuk kesehatan oral & sistemik	Tinjauan	Analisis temuan eksperimental & klinis	Memberikan efek antiinflamasi dan imunomodulasi.
Yadav <i>et al.</i> (2022)	Meninjau peran pro/pre/sinbiotik dalam terapi generasi berikutnya	Tinjauan	Sintesis literatur	Aman dan bermanfaat bagi imunitas & metabolisme.
Phavichitr <i>et al.</i> (2021)	Menilai efek sinbiotik pada mikrobiota awal kehidupan	RCT double-blind	Intervensi sinbiotik bayi	Sinbiotik meningkatkan Bifidobacteria dan biomarker feses.
You <i>et al.</i> (2022)	Menjelaskan bagaimana prebiotik mendukung pertumbuhan probiotik	Tinjauan	Sintesis mekanistik	Prebiotik meningkatkan kolonisasi probiotik melalui fermentasi selektif & SCFA.
Markowiak-Kopeć & Śliżewska (2020)	Menilai efek probiotik pada produksi SCFA	Tinjauan	Ringkasan interaksi mikrobioma–SCFA	Probiotik meningkatkan asetat, propionat, butirat.
Portincasa <i>et al.</i> (2022)	Mengkaji peran SCFA pada homeostasis glukosa	Tinjauan	Sintesis data metabolik	SCFA meningkatkan sensitivitas insulin & regulasi glukosa.
Liu <i>et al.</i> (2023)	Meninjau regulasi SCFA dalam imunitas	Tinjauan	Sintesis bukti imunologis	SCFA mendorong diferensiasi Treg & mengurangi inflamasi.
Martinez Guevara <i>et al.</i> (2024)	Menilai efektivitas pro/pre/sinbiotik untuk PCOS	Tinjauan sistematis RCT	Meta-analisis	Meningkatkan resistensi insulin & menurunkan androgen.
Rozé <i>et al.</i> (2012)	Membandingkan formula α -lactalbumin + sinbiotik vs standar	RCT multicenter	Intervensi nutrisi bayi	Formula sinbiotik memperbaiki mikrobiota & gejala GI.
Kim & Mills (2024)	Ikhtisar pro/pre/sin/postbiotik dalam kesehatan manusia	Tinjauan	Sintesis mikrobioma	Memberikan manfaat metabolik, imun, GI, neuro-behavioral.

Penulis (Tahun)	Tujuan	Desain Studi	Metode	Hasil Utama
Hojdak & Kolaček (2024)	Meninjau peran probiotik pada kondisi GI anak	Tinjauan	Sintesis bukti klinis	Efektif untuk diare akut & kondisi GI lain.
Schnadower <i>et al.</i> (2020)	Menilai dosis, usia, berat terhadap respons probiotik AGE	Analisis sekunder RCT	Analisis respons terapi	Usia lebih muda & dosis adekuat memberi respons lebih baik.
García-Santos <i>et al.</i> (2023)	Ringkasan probiotik untuk pencegahan/terapi GI anak	Tinjauan	Sintesis bukti uji klinis	Probiotik menurunkan diare & meningkatkan barier usus.
Paiandeh <i>et al.</i> (2024)	Menilai pro/pre/sinbiotik pada anak malnutrisi	Tinjauan sistematis & meta-analisis	Analisis komprehensif	Meningkatkan berat, tinggi, & menurunkan ISPA.
Guamán <i>et al.</i> (2024)	Meninjau molekul bioaktif probiotik bagi anak	Tinjauan	Sintesis literatur	Postbiotik memberi efek antiinflamasi & imunomodulasi.
Abeltino <i>et al.</i> (2024)	Menjelajahi peran mikrobiota dalam nutrisi presisi	Tinjauan	Sintesis multi-omik	Modulasi diet personal meningkatkan metabolisme & imunitas.
Saeed <i>et al.</i> (2022)	Meringkas perubahan mikrobiota pada gangguan anak	Tinjauan	Sintesis bukti pediatrik	Disbiosis terkait alergi, obesitas, dan GI.
Pieren <i>et al.</i> (2022)	Meninjau perkembangan imun adaptif awal kehidupan	Tinjauan	Analisis maturasi imunitas	Mikrobiota awal membentuk keseimbangan Th1/Th2.

KESIMPULAN

Secara keseluruhan, prebiotik dan probiotik berperan penting dalam mendukung kesehatan imun anak, dengan dampak positif berupa penurunan infeksi, perbaikan kesehatan saluran cerna, penguatan respons imun, serta peningkatan kesejahteraan anak. Kombinasi keduanya yang dikenal sebagai sinbiotik menunjukkan potensi lebih besar dalam memperbaiki keseimbangan mikrobiota usus dan meningkatkan imunitas. Meskipun temuan studi saat ini menjanjikan, penelitian lebih lanjut masih diperlukan untuk memahami mekanisme secara mendalam, menentukan dosis optimal, dan mengevaluasi manfaat jangka panjang penggunaan prebiotik, probiotik, dan sinbiotik. Pendekatan yang dipersonalisasi berdasarkan kondisi tiap anak juga berpotensi membuka jalan bagi intervensi yang lebih efektif dalam mendukung kesehatan imun sepanjang masa kanak-kanak.

ACKNOWLEDGEMENT

Para penulis menyampaikan rasa terima kasih yang tulus kepada seluruh kontributor dan institusi yang terlibat dalam penyusunan dan penyelesaian naskah ini.

KONFLIK KEPENTINGAN DAN SUMBER PENDANAAN

Para penulis menyatakan tidak memiliki konflik kepentingan. Naskah ini tidak menerima pendanaan eksternal.

KONTRIBUSI PENULIS

LBS: konseptor, investigasi, metodologi, supervisi, penulisan tinjauan dan penyuntingan; CD: metodologi, penulisan naskah asli, penulisan tinjauan dan penyuntingan; DP: metodologi, penulisan naskah asli, penulisan tinjauan dan penyuntingan; IRL: penulisan naskah asli, penulisan tinjauan dan penyuntingan. Seluruh penulis telah membaca dan menyetujui versi final naskah untuk dipublikasikan.

REFERENSI

1. Fragkou, P. C., Karaviti, D., Zemlin, M. & Skevaki, C. Impact of Early Life Nutrition on Children's Immune System and Noncommunicable Diseases Through Its Effects on the Bacterial Microbiome, Virome and Mycobiome. *Frontiers in Immunol* **12**, 644269 (2021). <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.644269>
2. Buonocore, G. Microbiota and gut immunity in infants and young children. *Global Pediatrics* **9**, 100202 (2024). <https://doi.org/10.1016/j.gped.2024.100202>
3. Xenopoulou, E., Kontele, I., Sergeantanis, T. N., Grammatikopoulou, M. G., Tzoutzou, M., Kotrokois, K., Tsitsika, A. & Vassilakou, T. Biotics and Children's and Adolescents' Health: A Narrative Review. *Children* **11**, 329 (2024). <https://doi.org/10.3390/children11030329>
4. Ignatova, I., Arsov, A., Petrova, P. & Petrov, K. Prebiotic Effects of α - and β -Galactooligosaccharides: The Structure-Function Relation. *Molecules* **2025**, Vol. 30, Page 803 **30**, 803 (2025). <https://doi.org/10.3390/molecules30040803>
5. Mazziotta, C., Tognon, M., Martini, F., Torreggiani, E. & Rotondo, J. C. Probiotics Mechanism of Action on Immune Cells and Beneficial Effects on Human Health. *Cells* **12**, 184 (2023). <https://doi.org/10.3390/cells12010184>
6. Darma, A., Dewi, D. K., Chandra, D. N., Basrowi, R. W., Khoe, L. C., Pratiwi, D. & Sundjaya, T. The Role of Prebiotic, Probiotic, and Synbiotic in Gut Microbiota and Gut Permeability in Children Affected by Air Pollution. *Current Nutrition & Food Science* **20**, 1272-1281 (2024). <https://doi.org/10.2174/0115734013284557240108081832>
7. Li, X., Hu, S., Yin, J., Peng, X., King, L., Li, L., Xu, Z., Zhou, L., Peng, Z., Ze, X., Zhang, X., Hou, Q., Shan, Z. & Liu, L. Effect of synbiotic supplementation on immune parameters and gut microbiota in healthy adults: a double-blind randomized controlled trial. *Gut Microbes* **15**, 2247025 (2023). <https://doi.org/10.1080/19490976.2023.2247025>
8. Okolie, M. C., Edo, G. I., Ainyanbhor, I. E., Jikah, A. N., Akpogheli, P. O., Yousif, E., Zainulabdeen, K., Isoje, E. F., Igbuku, U. A., Orogu, J. O., Owheruo, J. O., Essaghah, A. E. A. & Umar, H. Gut microbiota and immunity in health and diseases: a review. *Proceedings of the Indian National Science Academy* **2024** 1-18 (2024). doi:10.1007/S43538-024-00355-1
9. Mpakosi, A., Sokou, R., Theodoraki, M., Iacovidou, N., Cholevas, V., Tsantes, A. G., Liakou, A. I., Drogari-Apiranthitou, M. & Kaliouli-Antonopoulou, C. The Role of Infant and Early Childhood Gut Virome in Immunity and the Triggering of AutoimmunityA Narrative Review. *Diagnostics* **2025**, Vol. 15, Page 413 **15**, 413 (2025). <https://doi.org/10.3390/diagnostics15040413>
10. Duan, H., Wang, L. J., Huangfu, M. & Li, H. The impact of microbiota-derived short-chain fatty acids on macrophage activities in disease: Mechanisms and therapeutic potentials. *Biomedicine & Pharmacotherapy* **165**, 115276 (2023). <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115276>
11. Dera, N., Kosińska-Kaczyńska, K., Žeber-Lubecka, N., Brawura-Biskupski-Samaha, R., Massalska, D., Szymusik, I., Dera, K. & Ciebia, M. Impact of Early-Life Microbiota on Immune System Development and Allergic Disorders. *Biomedicines* **13**, 121 (2025). <https://doi.org/10.3390/biomedicines13010121>
12. Yuan, C., He, Y., Xie, K., Feng, L., Gao, S. & Cai, L. Review of microbiota gut brain axis and innate immunity in inflammatory and infective diseases. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* **13**, 1282431 (2023). <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1282431>
13. Kasarello, K., Cudnoch-Jedrzejewska, A. & Czarzasta, K. Communication of gut microbiota and brain via immune and neuroendocrine signaling. *Frontiers in Microbiology* **14**, 1118529

- (2023).
<https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1118529>
14. Pantazi, A. C., Mihai, C. M., Balasa, A. L., Chisnoiu, T., Lupu, A., Frecus, C. E., Mihai, L., Ungureanu, A., Kassim, M. A. K., Andrusca, A., Nicolae, M., Cuzic, V., Lupu, V. V. & Cambrea, S. C. Relationship between Gut Microbiota and Allergies in Children: A Literature Review. *Nutrients* **15**, 2529 (2023). <https://doi.org/10.3390/nu15112529>
15. Yao, Y., Cai, X., Ye, Y., Wang, F., Chen, F. & Zheng, C. The Role of Microbiota in Infant Health: From Early Life to Adulthood. *Frontiers in Immunology* **12**, 708472 (2021). <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.708472>
16. Kim, Y. T. & Mills, D. A. Exploring the gut microbiome: probiotics, prebiotics, synbiotics, and postbiotics as key players in human health and disease improvement. *Food Science and Biotechnology* **2024** 33:9 **33**, 2065-2080 (2024). <https://doi.org/10.1007/s10068-024-01620-1>
17. Wiertsema, S. P., van Bergenhenegouwen, J., Garssen, J. & Knippels, L. M. J. The Interplay between the Gut Microbiome and the Immune System in the Context of Infectious Diseases throughout Life and the Role of Nutrition in Optimizing Treatment Strategies. *Nutrients* **13**, 886 (2021). <https://doi.org/10.3390/nu13030886>
18. Zheng, D., Liwinski, T. & Elinav, E. Interaction between microbiota and immunity in health and disease. *Cell Research* **2020** 30:6 **30**, 492-506 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0332-7>
19. Sadeghpour Heravi, F. Gut Microbiota and Autoimmune Diseases: Mechanisms, Treatment, Challenges, and Future Recommendations. *Current Clinical Microbiology Report* **11**, 18-33 (2024). <https://doi.org/10.1007/s40588-023-00213-6>
20. Zhang, R., Ding, N., Feng, X. & Liao, W. The gut microbiome, immune modulation, and cognitive decline: insights on the gut-brain axis. *Frontiers in Immunology* **16**, 1529958 (2025). <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1529958>
21. Al Nabhani, Z. & Eberl, G. Imprinting of the immune system by the microbiota early in life. *Mucosal Immunology* **13**, 183-189 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41385-020-0257-y>
22. Fadlyana, E., Soemarko, D. S., Endaryanto, A., Haryanto, B., Darma, A., Dewi, D. K., Chandra, D. N., Hartono, B., Buftheim, S., Wasito, E., Sundjaya, T. & Basrowi, R. W. The Impact of Air Pollution on Gut Microbiota and Children's Health: An Expert Consensus. *Children* **9**, 765 (2022). <https://doi.org/10.3390/children9060765>
23. Endaryanto, A., Darma, A., Sundjaya, T., Masita, B. M. & Basrowi, R. W. The Notorious Triumvirate in Pediatric Health: Air Pollution, Respiratory Allergy, and Infection. *Children* **10**, 1067 (2023). <https://doi.org/10.3390/children10061067>
24. Bugya, Z., Prechl, J., Szénási, T., Nemes, É., Bácsi, A. & Koncz, G. Multiple Levels of Immunological Memory and Their Association with Vaccination. *Vaccines* **9**, 174 (2021). <https://doi.org/10.3390/vaccines9020174>
25. Ney, L. M., Wipplinger, M., Grossmann, M., Engert, N., Wegner, V. D. & Mosig, A. S. Short chain fatty acids: key regulators of the local and systemic immune response in inflammatory diseases and infections. *Open Biology* **13**, 230014 (2023). <https://doi.org/10.1098/rsob.230014>
26. McBride, D. A., Dorn, N. C., Yao, M., Johnson, W. T., Wang, W., Bottini, N. & Shah, N. J. Short-chain fatty acid-mediated epigenetic modulation of inflammatory T cells in vitro. *Drug Delivery and Translational Research* **13**, 1912-1924 (2023). <https://doi.org/10.1007/s13346-022-01284-6>
27. Liu, X. F., Shao, J. H., Liao, Y. T., Wang, L. N., Jia, Y., Dong, P. J., Liu, Z. Z., He, D. D., Li, C. & Zhang, X. Regulation of short-chain fatty acids in the immune system. *Frontiers in Immunology* **14**, 1186892 (2023). <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1186892>
28. Liu, H., Lu, H., Wang, Y., Yu, C., He, Z. & Dong, H. Unlocking the power of short-chain fatty acids in ameliorating intestinal mucosal immunity: a new porcine nutritional approach. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* **14**, 1449030 (2024). <https://doi.org/10.3389/fcimb.2024.1449030>
29. Hsu, C. Y., Khachatryan, L. G., Younis, N. K., Mustafa, M. A., Ahmad, N., Athab, Z. H., Polyanskaya, A. V., Kasanave, E. V., Mirzaei, R. & Karampoor, S. Microbiota-derived short chain fatty acids in pediatric health and diseases: from gut development to neuroprotection. *Frontiers in Microbiology* **15**, 1456793 (2024). <https://doi.org/10.3389/fmicb.2024.1456793>
30. Ji, J., Jin, W., Liu, S. J., Jiao, Z. & Li, X. Probiotics, prebiotics, and postbiotics in health and disease. *MedComm (Beijing)* **4**, e420 (2023). <https://doi.org/10.1002/mco2.420>
31. Holmes, Z. C., Villa, M. M., Durand, H. K., Jiang, S., Dallow, E. P., Petrone, B. L., Silverman, J. D., Lin, P. H. & David, L. A. Microbiota responses to different prebiotics are conserved within individuals and associated with habitual fiber intake. *Microbiome* **10**, (2022). <https://doi.org/10.1186/s40168-022-01307-x>
32. Bevilacqua, A., Campaniello, D., Speranza, B., Racioppo, A., Sinigaglia, M. & Corbo, M. R. An Update on Prebiotics and on Their Health Effects. *Foods* **13**, 446 (2024). <https://doi.org/10.3390/foods13030446>
33. Kaewarsar, E., Chaiyasut, C., Lailerd, N., Makhmrueng, N., Peerajan, S. & Sirilun, S. Optimization of Mixed Inulin, Fructooligosaccharides, and Galactooligosaccharides as Prebiotics for Stimulation of Probiotics Growth and Function. *Foods* **2023**, Vol. 12, Page 1591 **12**, 1591 (2023). <https://doi.org/10.3390/foods12081591>
34. Yoo, S., Jung, S. C., Kwak, K. & Kim, J. S. The Role of Prebiotics in Modulating Gut Microbiota: Implications for Human Health. *International Journal of Molecular Sciences* **2024**, Vol. 25, Page

- 4834 **25**, 4834 (2024).
<https://doi.org/10.3390/ijms25094834>
35. Pujari, R. & Banerjee, G. Impact of prebiotics on immune response: from the bench to the clinic. *Immunology and Cell Biology* **99**, 255-273 (2021).
<https://doi.org/10.1111/imcb.12409>
36. Gavzy, S. J., Kensiski, A., Lee, Z. L., Mongodin, E. F., Ma, B. & Bromberg, J. S. Bifidobacterium mechanisms of immune modulation and tolerance. *Gut Microbes* **15**, 2291164 (2023).
<https://doi.org/10.1080/19490976.2023.2291164>
37. Simon, E., Călinoiu, L. F., Mitrea, L. & Vodnar, D. C. Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics: Implications and Beneficial Effects against Irritable Bowel Syndrome. *Nutrients* **13**, 2112 (2021). <https://doi.org/10.3390/nu13062112>
38. Pujari, R. & Banerjee, G. Impact of prebiotics on immune response: from the bench to the clinic. *Immunology and Cell Biology* **99**, 255-273 (2021).
<https://doi.org/10.1111/imcb.12409>
39. Selvamani, S., Kapoor, N., Ajmera, A., El Enshasy, H. A., Dailin, D. J., Sukmawati, D., Abomoelak, M., Nurjayadi, M. & Abomoelak, B. Prebiotics in New-Born and Children's Health. *Microorganisms* **11**, 2453 (2023).
<https://doi.org/10.3390/microorganisms11102453>
40. Mirzaei, R., Bouzari, B., Hosseini-Fard, S. R., Mazaheri, M., Ahmadyousefi, Y., Abdi, M., Jalalifar, S., Karimitabar, Z., Teimoori, A., Keyvani, H., Zamani, F., Yousefimasheuf, R. & Karampoor, S. Role of microbiota-derived short-chain fatty acids in nervous system disorders. *Biomedicine & Pharmacotherapy* **139**, 111661 (2021).
<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111661>
41. Ma, J., Piao, X., Mahfuz, S., Long, S. & Wang, J. The interaction among gut microbes, the intestinal barrier and short chain fatty acids. *Animal Nutrition* **9**, 159-174 (2022).
<https://doi.org/10.1016/j.aninu.2022.03.003>
42. Facchin, S., Bertin, L., Bonazzi, E., Lorenzon, G., De Barba, C., Barberio, B., Zingone, F., Maniero, D., Scarpa, M., Ruffolo, C., Angriman, I. & Savarino, E. V. Short-Chain Fatty Acids and Human Health: From Metabolic Pathways to Current Therapeutic Implications. *Life* **14**, 559 (2024).
<https://doi.org/10.3390/life14050559>
43. Fusco, W., Lorenzo, M. B., Cintoni, M., Porcari, S., Rinninella, E., Kaitsas, F., Lener, E., Mele, M. C., Gasbarrini, A., Collado, M. C., Cammarota, G. & Ianiro, G. Short-Chain Fatty-Acid-Producing Bacteria: Key Components of the Human Gut Microbiota. *Nutrients* **15**, 2211 (2023).
<https://doi.org/10.3390/nu15092211>
44. Du, Y., He, C., An, Y., Huang, Y., Zhang, H., Fu, W., Wang, M., Shan, Z., Xie, J., Yang, Y. & Zhao, B. The Role of Short Chain Fatty Acids in Inflammation and Body Health. *International Journal of Molecular Sciences* **2024**, Vol. 25, Page 7379 **25**, 7379 (2024).
<https://doi.org/10.3390/ijms25137379>
45. Zhou, P., Chen, C., Patil, S. & Dong, S. Unveiling the therapeutic symphony of probiotics, prebiotics, and postbiotics in gut-immune harmony. *Frontiers in Nutrition* **11**, (2024).
<https://doi.org/10.3389/fnut.2024.1355542>
46. Liu, Y., Wang, J. & Wu, C. Modulation of Gut Microbiota and Immune System by Probiotics, Pre-biotics, and Post-biotics. *Frontiers in Nutrition* **8**, 634897 (2022).
<https://doi.org/10.3389/fnut.2021.634897>
47. Goswami, T. K., Singh, M., Dhawan, M., Mitra, S., Emran, T. Bin, Rabaan, A. A., Mutair, A. Al, Alawi, Z. Al, Alhumaid, S. & Dhama, K. Regulatory T cells (Tregs) and their therapeutic potential against autoimmune disorders - Advances and challenges. *Human Vaccines and Immunotherapeutics* **18**, 2035117 (2022).
<https://doi.org/10.1080/21645515.2022.2035117>
48. Pedrosa, L. de F., de Vos, P. & Fabi, J. P. From Structure to Function: How Prebiotic Diversity Shapes Gut Integrity and Immune Balance. *Nutrients* **2024**, Vol. 16, Page 4286 **16**, 4286 (2024). <https://doi.org/10.3390/nu16244286>
49. Gulliver, E. L., Young, R. B., Chonwerawong, M., D'Adamo, G. L., Thomason, T., Widdop, J. T., Rutten, E. L., Rossetto Marcelino, V., Bryant, R. V., Costello, S. P., O'Brien, C. L., Hold, G. L., Giles, E. M. & Forster, S. C. Review article: the future of microbiome-based therapeutics. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* **56**, 192-208 (2022). <https://doi.org/10.1111/apt.17049>
50. Dewi, D. K., Adi, N. P., Prayogo, A., Sundjaya, T., Wasito, E., Kekalih, A., Basrowi, R. W. & Jo, J. Regular Consumption of Fortified Growing-up Milk Attenuates Upper Respiratory Tract Infection among Young Children in Indonesia: A Retrospective Cohort Study. *Open Public Health Journal* **17**, (2024).
<https://doi.org/10.2174/0118749445290351240520104252>
51. Dou, Y., Yu, X., Luo, Y., Chen, B., Ma, D. & Zhu, J. Effect of Fructooligosaccharides Supplementation on the Gut Microbiota in Human: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* **14**, 3298 (2022).
<https://doi.org/10.3390/nu14163298>
52. Deng, X., Liang, C., Zhou, L., Shang, X., Hui, X., Hou, L., Wang, Y., Liu, W., Liang, S., Yao, L., Yang, K. & Li, X. Network meta-analysis of probiotics, prebiotics, and synbiotics for the treatment of chronic constipation in adults. *European Journal of Nutrition* **63**, 1999-2010 (2024).
<https://doi.org/10.1007/s00394-023-03241-7>
53. Wongkrasant, P., Pongkorpasakol, P., Ariyadamrongkwan, J., Meesomboon, R., Satitsri, S., Pichyangkura, R., Barrett, K. E. & Muanprasat, C. A prebiotic fructo-oligosaccharide promotes tight junction assembly in intestinal epithelial cells via an AMPK-dependent pathway. *Biomedicine & Pharmacotherapy* **129**, 110415 (2020).
<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110415>

54. Liang, H., Zhang, Y., Miao, Z., Cheng, R., Jiang, F., Ze, X., Shen, X. & He, F. Anti-allergic effects of two potential probiotic strains isolated from infant feces in China. *Journal of Functional Foods* **92**, 105070 (2022). <https://doi.org/10.1016/j.jff.2022.105070>
55. Carlini, V., Noonan, D. M., Abdalalem, E., Goletti, D., Sansone, C., Calabrone, L. & Albini, A. The multifaceted nature of IL-10: regulation, role in immunological homeostasis and its relevance to cancer, COVID-19 and post-COVID conditions. *Frontiers in Immunology* **14**, (2023). <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1223456>
56. Mann, E. R., Lam, Y. K. & Uhlig, H. H. Short-chain fatty acids: linking diet, the microbiome and immunity. *Nature Reviews Immunology* **24**, 577-595 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41577-024-01014-8>
57. Ma, X., Shin, Y. J., Jang, H. M., Joo, M. K., Yoo, J. W. & Kim, D. H. Lactobacillus rhamnosus and Bifidobacterium longum alleviate colitis and cognitive impairment in mice by regulating IFN- γ to IL-10 and TNF- α to IL-10 expression ratios. *Scientific Reports* **11**, 20659 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-00244-2>
58. Mei, L., Chen, Y., Wang, J., Lu, J., Zhao, J., Zhang, H., Wang, G. & Chen, W. Lactobacillus fermentum Stimulates Intestinal Secretion of Immunoglobulin A in an Individual-Specific Manner. *Foods* **11**, 1229 (2022). <https://doi.org/10.3390/foods11091229>
59. Ramos, A. C. S., Oliveira, L. M., Santos, Y. L. D. C. O., Dantas, M. C. S., Walker, C. I. B., Faria, A. M. C., Bueno, L. L., Dolabella, S. S. & Fujiwara, R. T. The role of IgA in gastrointestinal helminthiasis: A systematic review. *Immunology Letter* **249**, 12-22 (2022). <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2022.03.003>
60. Takeuchi, T. & Ohno, H. IgA in human health and diseases: Potential regulator of commensal microbiota. *Frontiers in Immunology* **13**, (2022). <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1001234>
61. Lisicka, W., Earley, Z., Sifakis, J., Mattingly, J., Erickson, S., Riesenfeld, S., Cyster, J., Jabri, B. & Bendelac, A. IgA controls enteric virus colonization to preserve intestinal immune homeostasis. *The Journal of Immunology* **212**, 0392_5110-0392_5110 (2024). <https://doi.org/10.4049/jimmunol.212.suppl.0392.5110>
62. Zheng, J., Ahmad, A. A., Yang, Y., Liang, Z., Shen, W., Feng, M., Shen, J., Lan, X. & Ding, X. Lactobacillus rhamnosus CY12 Enhances Intestinal Barrier Function by Regulating Tight Junction Protein Expression, Oxidative Stress, and Inflammation Response in Lipopolysaccharide-Induced Caco-2 Cells. *International Journal of Molecular Science* **23**, 11162 (2022). induced Caco-2 cells. *International Journal of Molecular Sciences* **23**, 11162 (2022). <https://doi.org/10.3390/ijms231911162>
63. López-Almada, G., Mejía-León, M. E. & Salazar-López, N. J. Probiotic, Postbiotic, and Paraprobiotic Effects of Lactobacillus rhamnosus as a Modulator of Obesity-Associated Factors. *Foods* **2024**, Vol. 13, Page 3529 **13**, 3529 (2024). <https://doi.org/10.3390/foods13223529>
64. Matar, A., Damianos, J. A., Jencks, K. J. & Camilleri, M. Intestinal Barrier Impairment, Preservation, and Repair: An Update. *Nutrients* **16**, 3494 (2024). <https://doi.org/10.3390/nu16203494>
65. Li, W., Zeng, Y., Zhong, J., Hu, Y., Xiong, X., Zhou, Y. & Fu, L. Probiotics Exert Gut Immunomodulatory Effects by Regulating the Expression of Host miRNAs. *Probiotics and Antimicrobial Proteins* **17**, 557-568 (2025). Doi:10.1007/S12602-024-10443-9
66. Virk, M. S., Virk, M. A., He, Y., Tufail, T., Gul, M., Qayum, A., Rehman, A., Rashid, A., Ekumah, J. N., Han, X., Wang, J. & Ren, X. The Anti-Inflammatory and Curative Exponent of Probiotics: A Comprehensive and Authentic Ingredient for the Sustained Functioning of Major Human Organs. *Nutrients* **16**, 546 (2024). <https://doi.org/10.3390/nu16040546>
67. Huang, R., Xing, H. Y., Liu, H. J., Chen, Z. F. & Tang, B. B. Efficacy of probiotics in the treatment of acute diarrhea in children: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Translational Pediatric* **10**, 3248-3260 (2021). <https://doi.org/10.21037/tp-21-511>
68. Zhao, Y., Dong, B. R. & Hao, Q. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database Systematic Reviews* **2022**, CD006895 (2022). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006895.pub4>
69. Voigt, J. & Lele, M. Lactobacillus rhamnosus Used in the Perinatal Period for the Prevention of Atopic Dermatitis in Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *American Journal of Clinical Dermatology* **23**, 801-811 (2022). <https://doi.org/10.1007/s40257-022-00723-x>
70. Pirker, A. L. & Vogl, T. Development of systemic and mucosal immune responses against gut microbiota in early life and implications for the onset of allergies. *Frontiers in Allergy* **5**, 1439303 (2024). <https://doi.org/10.3389/falgy.2024.1439303>
71. Peng, Y., Ma, Y., Luo, Z., Jiang, Y., Xu, Z. & Yu, R. Lactobacillus reuteri in digestive system diseases: focus on clinical trials and mechanisms. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* **13**, 1254198 (2023). <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1254198>
72. Dargenio, V. N., Cristofori, F., Brindicci, V. F., Schettini, F., Dargenio, C., Castellaneta, S. P., Iannone, A. & Francavilla, R. Impact of Bifidobacterium longum Subspecies infantis on Pediatric Gut Health and Nutrition: Current Evidence and Future Directions. *Nutrients* **16**, 3510 (2024). <https://doi.org/10.3390/nu16203510>

73. Liu, Z., Cao, Q., Wang, W., Wang, B., Yang, Y., Xian, C. J., Li, T. & Zhai, Y. The Impact of *Lactobacillus reuteri* on Oral and Systemic Health: A Comprehensive Review of Recent Research. *Microorganisms* 2025 **13**, 45 (2024). <https://doi.org/10.3390/microorganisms13010045>
74. Dargenio, V. N., Cristofori, F., Brindicci, V. F., Schettini, F., Dargenio, C., Castellaneta, S. P., Iannone, A. & Francavilla, R. Impact of *Bifidobacterium longum* Subspecies *infantis* on Pediatric Gut Health and Nutrition: Current Evidence and Future Directions. *Nutrients* **16**, 3510 (2024). <https://doi.org/10.3390/nu16203510>
75. Jeon, H. J., Seo, S., Lee, H. S., Kim, S. H., Park, J., Kim, S. E., Jung, S. A. & Moon, C. M. DOP32 Extracellular vesicles from *Bifidobacterium longum* Subspecies *infantis* attenuate intestinal inflammation via macrophage polarization. *Journal of Crohn's and Colitis* **19**, i144-i145 (2025). <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjae190.0071>
76. Yadav, M. K., Kumari, I., Singh, B., Sharma, K. K. & Tiwari, S. K. Probiotics, prebiotics and synbiotics: Safe options for next-generation therapeutics. *Applied Microbiology and Biotechnology* **106**, 505 (2022). <https://doi.org/10.1007/s00253-021-11646-8>
77. Phavichitr, N., Wang, S., Chomto, S., Tantibhaedhyangkul, R., Kakourou, A., Intarakhao, S., Jongpiputvanich, S., Wongteerasut, A., Ben-Amor, K., Martin, R., Ting, S., Suteerotrakool, O., Visuthranukul, C., Piriyanon, P., Roeselers, G. & Knol, J. Impact of synbiotics on gut microbiota during early life: a randomized, double-blind study. *Scientific Reports* **11**, 3534 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-83009-2>
78. You, S., Ma, Y., Yan, B., Pei, W., Wu, Q., Ding, C. & Huang, C. The promotion mechanism of prebiotics for probiotics: A review. *Frontiers in Nutrition* **9**, 1000517 (2022). <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.1000517>
79. Markowiak-Kopeć, P. & Śliżewska, K. The Effect of Probiotics on the Production of Short-Chain Fatty Acids by Human Intestinal Microbiome. *Nutrients* **12**, 1107 (2020). <https://doi.org/10.3390/nu12041107>
80. Portincasa, P., Bonfrate, L., Vacca, M., De Angelis, M., Farella, I., Lanza, E., Khalil, M., Wang, D. Q. H., Sperandio, M. & Di Ciaula, A. Gut Microbiota and Short Chain Fatty Acids: Implications in Glucose Homeostasis. *International Journal of Molecular Science* **23**, 1105 (2022). <https://doi.org/10.3390/ijms23031105>
81. Liu, X. F., Shao, J. H., Liao, Y. T., Wang, L. N., Jia, Y., Dong, P. J., Liu, Z. Z., He, D. D., Li, C. & Zhang, X. Regulation of short-chain fatty acids in the immune system. *Frontiers in Immunology* **14**, 1186892 (2023). <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1186892>
82. Verma, B., Ashique, S., Mishra, N., Kumar, N., Tyagi, N., Kumar, S., Ingawale, D., Mulgund, S. & Namdeo, A. G. Role of Synbiotics on Modulation of Inflammation. *Synbiotics in Human Health: Biology to Drug Delivery* 25-54 (2024). doi:10.1007/978-981-99-5575-6_2
83. Martinez Guevara, D., Vidal Cañas, S., Palacios, I., Gómez, A., Estrada, M., Gallego, J. & Liscano, Y. Effectiveness of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics in Managing Insulin Resistance and Hormonal Imbalance in Women with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): A Systematic Review of Randomized Clinical Trials. *Nutrients* **16**, 3916 (2024). <https://doi.org/10.3390/nu16173916>
84. Singha, B., Singh, V. & Soni, V. Alternative therapeutics to control antimicrobial resistance: a general perspective. *Frontiers in Drug Discovery* **4**, 1385460 (2024). <https://doi.org/10.3389/fdd.2024.1385460>
85. Rozé, J. C., Barbarot, S., Butel, M. J., Kapel, N., Waligora-Dupriet, A. J., De Montgolfier, I., Leblanc, M., Godon, N., Soulaïnes, P., Darmaun, D., Rivero, M. & Dupont, C. An α -lactalbumin-enriched and symbiotic-supplemented v. a standard infant formula: a multicentre, double-blind, randomised trial. *British Journal of Nutrition* **107**, 1616-1622 (2012). <https://doi.org/10.1017/S0007114512000184>
86. Chanda, S., Bonde, G. V., Tiwari, R. K. & Bishnoi, A. Synergistic Welfare of Synbiotic Nutraceuticals on Chronic Respiratory Diseases. *Synbiotics in Human Health: Biology to Drug Delivery* 535-549 (2024). https://doi.org/10.1007/978-981-99-5575-6_27
87. Kim, Y. T. & Mills, D. A. Exploring the gut microbiome: probiotics, prebiotics, synbiotics, and postbiotics as key players in human health and disease improvement. *Food Science and Biotechnology* **33**, 2065-2080 (2024). <https://doi.org/10.1007/s10068-024-01620-1>
88. Hojsak, I. & Kolaček, S. Role of Probiotics in the Treatment and Prevention of Common Gastrointestinal Conditions in Children. *Pediatric Gastroenterology and Hepatology Nutr* **27**, 1-14 (2024). <https://doi.org/10.5223/pghn.2024.27.1.1>
89. Schnadower, D., Sapien, R. E., Casper, T. C., Vance, C., Tarr, P. I., O'Connell, K. J., Levine, A. C., Roskind, C. G., Rogers, A. J., Bhatt, S. R., Mahajan, P., Powell, E. C., Olsen, C. S., Gorelick, M. H., Dean, J. M. & Freedman, S. B. Association between Age, Weight, and Dose and Clinical Response to Probiotics in Children with Acute Gastroenteritis. *Journal of Nutrition* **151**, 65 (2020). <https://doi.org/10.1093/jn/nxz252>
90. García-Santos, J. A., Nieto-Ruiz, A., García-Ricobaraza, M., Cerdó, T. & Campoy, C. Impact of Probiotics on the Prevention and Treatment of Gastrointestinal Diseases in the Pediatric Population. *International Journal of Molecular Science* **24**, 9427 (2023). <https://doi.org/10.3390/ijms24119427>
91. Paiandeh, M., Maghalian, M., Mohammad-Alizadeh-Charandabi, S. & Mirghafourvand, M. The effect of probiotic, prebiotic, and synbiotic

- supplements on anthropometric measures and respiratory infections in malnourished children: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Pediatrics* **24**, 702 (2024). <https://doi.org/10.1186/s12887-024-05179-y>
92. Guamán, L. P., Carrera-Pacheco, S. E., Zúñiga-Miranda, J., Teran, E., Erazo, C. & Barba-Ostria, C. The Impact of Bioactive Molecules from Probiotics on Child Health: A Comprehensive Review. *Nutrients* **16**, 3706 (2024). <https://doi.org/10.3390/nu16213706>
 93. Abeltino, A., Hatem, D., Serantoni, C., Riente, A., De Giulio, M. M., De Spirito, M., De Maio, F. & Maulucci, G. Unraveling the Gut Microbiota: Implications for Precision Nutrition and Personalized Medicine. *Nutrients* **16**, 3806 (2024). <https://doi.org/10.3390/nu16223806>
 94. Saeed, N. K., Al-Beltagi, M., Bediwy, A. S., El-Sawaf, Y. & Toema, O. Gut microbiota in various childhood disorders: Implication and indications. *World Journal of Gastroenterology* **28**, 1875 (2022). <https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i18.1875>
 95. Pieren, D. K. J., Boer, M. C. & Wit, J. de. The adaptive immune system in early life: The shift makes it count. *Front Immunol* **13**, 1031924 (2022). <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1031924>
 96. Maftei, N. M., Raileanu, C. R., Balta, A. A., Ambrose, L., Boev, M., Marin, D. B. & Lisa, E. L. The Potential Impact of Probiotics on Human Health: An Update on Their Health-Promoting Properties. *Microorganisms* **12**, 234 (2024). <https://doi.org/10.3390/microorganisms12020234>