

**EFEKTIVITAS PENGGUNAAN PROBIOTIK ORAL  
TERHADAP FREKUENSI FARINGITIS BERULANG:  
*SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW***

**SKRIPSI**



Oleh :

IMAMI GUNAWAN MUSTAKIM. S

2208260216

**FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN  
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA  
MEDAN  
2026**

**EFEKTIVITAS PENGGUNAAN PROBIOTIK ORAL  
TERHADAP FREKUENSI FARINGITIS BERULANG:  
*SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW***

**Skripsi ini diajukan sebagai salah satu syarat Untuk  
memperoleh kelulusan sarjana kedokteran**



Oleh :

**IMAMI GUNAWAN MUSTAKIM. S**

2208260216

**FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN  
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA**

**MEDAN**

**2026**

## HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Saya yang bertandatangan dibawah ini menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri dan semua sumber baik yang dikutip maupun dirujuk telah saya nyatakan dengan benar.

Nama : Imami Gunawan Mustakim. S

NPM : 2208260216

Judul Skripsi : Efektivitas Penggunaan Probiotik Oral Terhadap Frekuensi

Faringitis Berulang: *Systematic Literature Review*

Demikianlah pernyataan saya perbuat untuk dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

Medan, 10 Februari 2026



Imami-Gunawan Mustakim. S



MAJELIS PENDIDIKAN TINGGI, PENELITIAN & PENGEMBANGAN  
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA  
**FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN**  
Jalan Gedung Arca No. 53 Medan 20217 Telp. (061) 7350163 – 7333162 Ext.  
20 Fax. (061) 7363488  
Website : [fk@umsu.ac.id](mailto:fk@umsu.ac.id)

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

**HALAMAN PENGESAHAN**

Skripsi ini diajukan oleh:

Nama : Imami Gunawan Mustakim. S

NPM : 2208260216

Judul : Efektivitas Penggunaan Probiotik Oral Terhadap Frekuensi  
Faringitis berulang: *Systematic Literature Review*

Telah berhasil dipertahankan di hadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

**DEWAN PENGUJI**

Pembimbing,

(Dr. dr. Muhammad Edy Syahputra Nasution, M.Ked(ORL-HNS), Sp.THT-KL)

Penguji I

(dr. Ratih Anindita, M.Ked(ORL-HNS), Sp.THTBKL)

Penguji II

(dr. Qarina Hasyala Putri, M.Biomed)

Mengetahui,



Dekan FKIK UMSU

(dr. Siti Masliana Siregar, Sp.THT-KL., Subsp.Rino(K))  
NIDN: 0106098201

Ketua Program Studi  
Pendidikan Dokter  
FKIK UMSU

(dr. Desi Isnayanti, M.Pd.Ked)  
NIDN: 0112098605

Ditetapkan di : Medan  
Tanggal : 2 Februari 2026

## KATA PENGANTAR

*Assalamu'alaikum WarahmatullahiWabarakatuh,*

Puji Syukur saya ucapkan kehadirat Allah Subhanahu Wata'ala karena rahmat serta karunianya, saya bisa menyelesaikan skripsi dalam pemenuhan salah satu syarat untuk dapat memperoleh gelar Sarjana Kedokteran pada Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara. Saya menyadari tanpa ada bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak yang membantu, tentulah sulit bagi saya untuk menuntaskan skripsi ini. Oleh karena itu, saya mengucapkan terima kasih kepada:

1. Allah Subhanahu Wata'ala, atas limpahan rahmat, karunia, dan pertolongan-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.
2. Orang tua dan keluarga tercinta, Bapak Umar Sitanggang, S.Pd., A.Md., Mama Susyanti Situmorang dan adik saya Dwi Herviana. S yang senantiasa memberikan doa, dukungan moral, materi, serta kasih sayang yang tak ternilai selama penulis menempuh pendidikan.
3. dr. Siti Masliana Siregar, Sp.THT-KL., Subsp.Rino(K), selaku Dekan Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.
4. dr. Desi Isnayanti, M.Pd. Ked selaku Ketua Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.
5. Dr. dr. Muhammad Edy Syahputra Nasution, M.Ked(ORL-HNS)., Sp.THT-BKL selaku dosen pembimbing saya yang telah membimbing, mengarahkan dan juga memberikan nasihat-nasihat yang baik kepada saya dalam proses penyelesaian skripsi ini.
6. dr. Ratih Anindita, M.Ked(ORL-HNS),Sp.THT-BKL selaku penguji satu yang telah berkenan memberi waktu, ilmu, kritik dan saran yang sangat berarti dalam proses penelitian.

7. dr. Qarina Hasyala Putri, M.Biomed selaku penguji dua yang telah berkenan memberi waktu, ilmu, kritik dan saran yang sangat berarti dalam proses penelitian.
8. dr. Siti Mirhalina Hasibuan, Sp.PA selaku dosen pembimbing akademik saya yang telah membimbing saya dari semester satu hingga semester akhir.
9. Keluarga Tim Bantuan Medis Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara, khususnya Angkatan Bimantara dan Angkatan Nalaswara, atas kebersamaan, dukungan, serta pengalaman berorganisasi yang sangat berarti selama masa perkuliahan.
10. Rekan-rekan Presidium Tim Bantuan Medis Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara, yaitu Muhammad Lutfi, Nurul Aisyah, dan Muhammad Tegar Fadillah, atas kerja sama, dukungan, serta semangat yang telah diberikan kepada penulis.
11. Sahabat-sahabat penulis dalam Persekumpulan Fokus UAB, yang tidak dapat penulis sebutkan satu per satu, atas doa, motivasi, dan kebersamaan yang telah terjalin.
12. Seluruh rekan seangkatan 2022, yang telah banyak membantu, menemani, serta memberikan dukungan kepada penulis sejak awal semester hingga saat ini.

Saya menyadari bahwa penulisan skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan, untuk itu kritik dan saran demi kesempurnaan tulisan ini saya harapkan. Akhir kata, saya berharap Allah Subhanahu Wata'ala berkenan membalas segala kebaikan semua pihak yang telah membantu. Semoga skripsi ini membawa manfaat bagi pengembangan ilmu.

Medan, 10 Februari 2026



Imami Gunawan Mustakim. S

## HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI ILMIAH

Sebagai sivitas akademika Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara, saya yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Imami Gunawan Mustakim. S  
NPM : 2208260216  
Fakultas : Kedokteran dan Ilmu Kesehatan UMSU

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara Hak Bebas Royalti Noneksklusif atas skripsi saya yang berjudul:

**“Efektivitas Penggunaan Probiotik Oral Terhadap Frekuensi Faringitis Berulang: *Systematic Literature Review*”**

Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara berhak menyimpan, mengalihmedia/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (database), merawat dan mempublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta. Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Medan

Pada tanggal : 11 Februari 2026

Yang menyatakan



Imami Gunawan Mustakim. S

## ABSTRAK

**Latar belakang:** Faringitis berulang merupakan masalah klinis yang sering terjadi dan dapat menurunkan kualitas hidup pasien serta meningkatkan penggunaan antibiotik. Upaya pencegahan non-antibiotik diperlukan, salah satunya melalui pemberian probiotik oral yang berperan dalam menjaga keseimbangan mikrobiota dan modulasi imunitas mukosa. **Tujuan:** Menilai efektivitas probiotik oral terhadap frekuensi faringitis berulang, menggambarkan distribusi frekuensi kejadian faringitis pada pasien yang menerima probiotik dibandingkan kelompok kontrol, serta mengidentifikasi *strain* probiotik yang paling banyak diteliti dalam pencegahan faringitis berulang. **Metode:** Penelitian ini merupakan *systematic literature review* (SLR) dengan pendekatan PRISMA. Pencarian literatur menghasilkan 72 artikel pada tahap identifikasi awal. Setelah proses screening dan penilaian kelayakan teks lengkap, diperoleh 5 artikel yang memenuhi kriteria inklusi. Artikel terdiri dari studi *randomized controlled trial* dan kohort prospektif. Sintesis data dilakukan secara naratif tanpa meta-analisis, serta penilaian risiko bias menggunakan *Joanna Briggs Institute* (JBI). **Hasil:** Tinjauan menunjukkan bahwa probiotik oral berhubungan dengan penurunan frekuensi faringitis berulang dan distribusi kejadian yang lebih ringan dibandingkan kelompok kontrol. *Strain* probiotik yang paling banyak diteliti dan menunjukkan hasil paling konsisten adalah *Streptococcus salivarius* K12. **Kesimpulan:** Probiotik oral berpotensi efektif sebagai strategi pencegahan tambahan dalam menurunkan frekuensi dan memperbaiki pola klinis faringitis berulang, terutama dengan pemilihan *strain* yang tepat.

**Kata kunci:** Faringitis berulang, Probiotik oral, *Systematic literature review*, PRISMA

## ABSTRACT

**Background:** Recurrent pharyngitis is a common clinical condition that can reduce patients' quality of life and increase antibiotic use. Therefore, non-antibiotic preventive strategies are needed, one of which is oral probiotic administration that plays a role in maintaining microbiota balance and modulating mucosal immunity. **Objective:** To evaluate the effectiveness of oral probiotics on the frequency of recurrent pharyngitis, to describe the distribution of pharyngitis episodes in patients receiving probiotics compared with control groups, and to identify the most frequently studied probiotic strains in the prevention of recurrent pharyngitis. **Methods:** This study was conducted as a systematic literature review (SLR) using the PRISMA approach for article identification and selection. The literature search yielded 72 articles at the initial identification stage. After screening and full-text eligibility assessment, 5 articles met the inclusion criteria. The included studies consisted of randomized controlled trials and prospective cohort studies. Data were synthesized narratively without meta-analysis, and the risk of bias for cohort studies was assessed using the Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal Checklist. **Results:** The review showed that oral probiotics were associated with a reduction in the frequency of recurrent pharyngitis and a shift toward a milder distribution of episodes compared with control groups. The most frequently studied probiotic strain with the most consistent results was *Streptococcus salivarius* K12. **Conclusion:** Oral probiotics may be an effective additional preventive strategy for reducing the frequency and improving the clinical pattern of recurrent pharyngitis, particularly when appropriate probiotic strains are selected.

**Keywords:** Oral probiotics, PRISMA, Recurrent pharyngitis, Systematic literature review

## DAFTAR ISI

<b>HALAMAN JUDUL .....</b>	<b>i</b>
<b>HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS .....</b>	<b>ii</b>
<b>HALAMAN PENGESAHAN .....</b>	<b>iii</b>
<b>KATA PENGANTAR.....</b>	<b>iii</b>
<b>LEMBAR PERSETUJUAN PUBLIKASI ILMIAH .....</b>	<b>vi</b>
<b>ABSTRAK.....</b>	<b>vii</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>viii</b>
<b>DAFTAR ISI.....</b>	<b>ix</b>
<b>DAFTAR TABEL .....</b>	<b>xii</b>
<b>DAFTAR SINGKATAN .....</b>	<b>xiii</b>
<b>BAB 1 PENDAHULUAN.....</b>	<b>1</b>
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.3.1 Tujuan umum .....	3
1.3.2 Tujuan khusus .....	3
1.4 Manfaat Penelitian.....	3
<b>BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA .....</b>	<b>4</b>
2.1 Faringitis .....	4
2.1.1 Definisi.....	4
2.1.2 Epidemiologi .....	4
2.1.3 Etiologi dan Faktor Risiko .....	5
2.1.4 Patofisiologi .....	6
2.1.5 Penatalaksanaan.....	7

2.2 Probiotik dalam Pencegahan Faringitis .....	7
2.3 Kerangka Teori.....	9
2.4 Kerangka Konsep .....	11
<b>BAB 3 METODE PENELITIAN .....</b>	<b>13</b>
3.1 Definisi Operasional .....	13
3.2 Jenis Penelitian .....	14
3.3 Waktu dan Tempat.....	15
3.3.1 Waktu Penelitian .....	15
3.3.2 Tempat Penelitian.....	15
3.4 Populasi dan Sampel Penelitian .....	15
3.4.1 Populasi.....	15
3.4.2 Sampel Penelitian .....	16
3.5 Teknik Pengumpulan Data.....	16
3.6 Analisis Data .....	18
3.7 Alur Pelaksanaan Penelitian.....	19
<b>BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN.....</b>	<b>20</b>
4.1 Efektivitas Probiotik Oral terhadap Frekuensi Faringitis Berulang Berdasarkan Tinjauan <i>Systematic Literature Review</i> .....	20
4.2 Distribusi Frekuensi Faringitis pada Pasien yang Mendapatkan Probiotik dibandingkan Kelompok Kontrol.....	26
4.3 <i>Strain</i> Probiotik yang Paling Banyak Diteliti dalam Pencegahan Faringitis .....	30
<b>BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN.....</b>	<b>33</b>
5.1 Kesimpulan .....	33
5.2 Saran .....	33
<b>DAFTAR PUSTAKA.....</b>	<b>35</b>

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Kerangka Teori.....	10
Gambar 2.2 Kerangka Konsep.....	12
Gambar 3.1 Diagram Prisma .....	18
Gambar 3.2 Alur Pelaksanaan Penelitian .....	20
Gambar 4.1 Hasil Diagram Prisma .....	22
Gambar 4.2 Risiko Bias Studi <i>Randomized Controlled Trial</i> berdasarkan <i>JBICritical Appraisal Checklist</i> .....	23
Gambar 4.3 Risiko Bias Studi <i>Kohort</i> berdasarkan <i>JBICritical Appraisal Checklist</i> .....	23

## DAFTAR TABEL

Tabel 3.1 Definisi Operasional .....	14
Tabel 3.2 Waktu Penelitian .....	16
Tabel 4.1 Karakteristik dan Hasil Utama Artikel yang Dianalisis .....	24
Tabel 4.2 Distribusi Frekuensi Faringitis pada Kelompok Probiotik dan Kontrol.....	28
Tabel 4.3 Distribusi <i>Strain</i> Probiotik yang digunakan dalam Penelitian Pencegahan Faringitis ....	31

## DAFTAR SINGKATAN

AAO-HNS	: <i>American Academy of Otolaryngology–Head and Neck Surgery</i>
CFU	: <i>Colony Forming Unit</i>
CI	: <i>Confidence Interval</i>
GAS	: <i>Group A Streptococcus</i>
IgA	: <i>Immunoglobulin A</i>
IL	: <i>Interleukin</i>
JBI	: <i>Joanna Briggs Institute</i>
PRISMA	: <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
RCT	: <i>Randomized Controlled Trial</i>
SLR	: <i>Systematic Literature Review</i>
URTI	: <i>Upper Respiratory Tract Infection</i>

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. <i>Ethical Clearance</i> .....	40
Lampiran 2. Daftar Riwayat Hidup Peneliti.....	41
Lampiran 3. Artikel Ilmiah.....	42

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Faringitis merupakan salah satu penyakit yang paling sering dijumpai dalam praktik klinis sehari-hari, terutama pada anak-anak dan remaja. Faringitis adalah peradangan pada mukosa faring yang ditandai dengan nyeri tenggorok, demam, dan gejala lain seperti batuk maupun disfagia. Secara global, faringitis merupakan penyebab utama kunjungan pasien ke fasilitas kesehatan primer, dan sebagian besar disebabkan oleh infeksi virus, sedangkan sekitar 15–30% kasus pada anak-anak disebabkan oleh bakteri, terutama *Streptococcus pyogenes*.<sup>1</sup>

Berdasarkan Survei Kesehatan Indonesia (SKI) 2023, prevalensi Infeksi Saluran Pernapasan Akut (ISPA) pada penduduk Indonesia mencapai sekitar 2,2%, menjadikannya salah satu penyakit dengan beban tertinggi di layanan kesehatan primer. Angka ini meningkat pada kelompok balita (bawah lima tahun), di mana prevalensi ISPA tercatat sebesar 4,8%, sehingga menegaskan bahwa kelompok usia ini merupakan populasi yang paling rentan terhadap infeksi saluran pernapasan.<sup>2</sup> Sementara itu, di Provinsi Sumatera Utara mencapai 1,4% untuk seluruh kelompok umur dan 3,8% pada kelompok balita, menunjukkan bahwa ISPA tetap menjadi isu kesehatan masyarakat yang signifikan di wilayah tersebut.<sup>2</sup>

Berbagai faktor risiko dapat meningkatkan kerentanan terhadap faringitis. Anak-anak dan remaja lebih sering terinfeksi karena imunitas yang belum matang serta tingginya interaksi sosial di sekolah. Lingkungan padat penduduk, seperti asrama, mempermudah penularan patogen. Paparan polutan dan asap rokok dapat merusak mukosa faring sehingga memudahkan kolonisasi kuman. Status gizi buruk, kurang tidur, dan stres turut melemahkan daya tahan tubuh, sedangkan kondisi sosial-ekonomi rendah meningkatkan risiko melalui keterbatasan akses kesehatan dan lingkungan yang kurang higienis.<sup>3</sup>

Faringitis yang berulang dapat menimbulkan dampak kesehatan yang signifikan. Kekambuhan tidak hanya menyebabkan ketidaknyamanan berulang, tetapi juga meningkatkan penggunaan antibiotik yang seringkali tidak sesuai

indikasi. Penggunaan antibiotik yang berlebihan pada faringitis non-bakterial berkontribusi terhadap meningkatnya resistensi antimikroba, yang kini menjadi tantangan besar dalam dunia medis. Situasi ini menegaskan perlunya strategi pencegahan kekambuhan yang efektif dan aman. Antibiotik yang digunakan berulang kali dapat menimbulkan resistensi serta merusak keseimbangan flora normal, yang justru membuka peluang kolonisasi ulang oleh patogen. Oleh karena itu, diperlukan alternatif strategi pencegahan yang lebih aman dan berkelanjutan, salah satunya melalui pemanfaatan probiotik.<sup>4</sup>

Dalam beberapa tahun terakhir, sejumlah penelitian menunjukkan bahwa probiotik memiliki potensi sebagai strategi preventif terhadap infeksi saluran napas atas, termasuk faringitis berulang. Studi lain oleh Bertuccioli melaporkan bahwa *Streptococcus salivarius* K12 mampu menurunkan angka kejadian faringitis dan tonsilitis berulang melalui mekanisme kolonisasi protektif dan produksi bakteriosin.<sup>5</sup> Penelitian lain oleh Bettocchi menunjukkan bahwa pemberian probiotik dapat memperpendek durasi gejala ISPA dan meningkatkan respons imun mukosa pada anak.<sup>6</sup> Sementara itu, Spagnolo juga menemukan bahwa probiotik orofaring dapat menurunkan frekuensi episode inflamasi berulang pada gangguan tonsil dan faring.<sup>7</sup> Bukti-bukti ini mempertegas potensi probiotik sebagai intervensi pencegahan yang aman, mudah diakses, dan relevan dalam upaya mengurangi kekambuhan faringitis serta penggunaan antibiotik yang tidak rasional

Probiotik, terutama *strain Streptococcus salivarius* K12, *Lactobacillus*, dan *Bifidobacterium*, telah diteliti memiliki peran dalam menyeimbangkan mikrobiota orofaring serta meningkatkan imunitas mukosa. Sejumlah penelitian menunjukkan bahwa pemberian probiotik dapat menurunkan angka kekambuhan infeksi saluran napas atas, termasuk faringitis, dengan efek samping minimal.<sup>6, 8</sup> Dengan potensi tersebut, penelitian lebih lanjut mengenai efektivitas probiotik dalam mencegah faringitis berulang di Indonesia membuat saya tertarik untuk melaksanakan penelitian dengan judul Efektivitas penggunaan probiotik oral terhadap frekuensi faringitis berulang: *systematic literature review*

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan, rumusan masalah dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

Bagaimana efektivitas penggunaan probiotik oral terhadap frekuensi faringitis berulang berdasarkan tinjauan sistematis literatur.

## 1.3 Tujuan Penelitian

### 1.3.1 Tujuan umum

Mengetahui bagaimana efektivitas probiotik oral terhadap frekuensi faringitis berulang berdasarkan tinjauan sistematik literatur

### 1.3.2 Tujuan khusus

- 1 Mengetahui distribusi frekuensi faringitis pada pasien dengan probiotik dan kontrol.
- 2 Mengetahui *strain* probiotik yang paling banyak diteliti dalam pencegahan faringitis.

## 1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat teoritis, praktis, dan metodologi sebagai berikut:

1. Manfaat Teoritis  
Memberikan kontribusi ilmiah dalam bidang kedokteran dan imunologi terkait peran probiotik.
2. Manfaat Praktis  
Menjadi dasar pertimbangan penggunaan probiotik sebagai terapi preventif non-antibiotik dalam praktik klinis.
3. Manfaat Metodologi  
Memberikan data pendukung bagi institusi kesehatan dalam merumuskan strategi penurunan angka faringitis berulang.

## **BAB 2**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Faringitis**

##### **2.1.1 Definisi**

Faringitis merupakan peradangan pada faring yang umumnya disebabkan oleh infeksi virus maupun bakteri, terutama kelompok streptokokus beta-hemolitik grup A. Istilah faringitis berulang digunakan ketika seorang pasien mengalami episode faringitis lebih dari tiga kali dalam satu tahun, atau lebih dari lima kali dalam dua tahun berturut-turut, dengan gejala khas berupa nyeri tenggorokan, disfagia, demam, serta dapat disertai pembesaran kelenjar limfa servikal.<sup>9</sup>

Menurut kriteria *American Academy of Otolaryngology–Head and Neck Surgery (AAO-HNS)*, faringitis berulang dapat ditetapkan bila pasien memiliki minimal tujuh episode faringitis dalam satu tahun terakhir, atau minimal lima episode per tahun selama dua tahun berturut-turut. Definisi ini penting untuk membedakan antara faringitis akut yang bersifat *self-limiting* dengan kasus berulang yang berpotensi menyebabkan komplikasi, seperti abses peritonsil, demam reumatik, maupun glomerulonefritis pasca-*Streptococcus*.<sup>10</sup>

Selain itu, konsep berulang tidak hanya terkait dengan frekuensi, tetapi juga dengan faktor etiologis dan respon imun host. Pasien dengan defisiensi imun mukosa, paparan lingkungan yang buruk, serta penggunaan antibiotik yang tidak adekuat dapat mengalami kekambuhan lebih sering. Oleh karena itu, faringitis berulang dipandang bukan sekadar peradangan akut berulang, tetapi sebagai masalah kesehatan masyarakat dengan dampak terhadap kualitas hidup, beban biaya, serta risiko resistensi antibiotik.<sup>11</sup>

##### **2.1.2 Epidemiologi**

Faringitis termasuk dalam kelompok ISPA yang masih menjadi salah satu masalah kesehatan utama di Indonesia. Berdasarkan Survei Kesehatan Indonesia (SKI) 2023, prevalensi ISPA pada penduduk Indonesia mencapai sekitar 2,2%,

menjadikannya salah satu penyakit dengan beban tertinggi di layanan kesehatan primer. Angka ini meningkat pada kelompok balita, di mana prevalensi ISPA tercatat sebesar 4,8%, sehingga menegaskan bahwa kelompok usia ini merupakan populasi yang paling rentan terhadap infeksi saluran pernapasan. Sementara itu, di Provinsi Sumatera Utara menunjukkan angka prevalensi yang lebih rendah dari rata-rata nasional pada kedua kategori. Prevalensi ISPA untuk seluruh kelompok umur di Sumatera Utara adalah 1,4%, atau 0,8 poin persentase di bawah angka nasional. Demikian pula, prevalensi ISPA pada balita di Sumatera Utara tercatat sebesar 3,8%, atau 1,0 poin persentase lebih rendah dari prevalensi balita secara nasional.<sup>2</sup>

Tingginya beban penyakit faringitis di Indonesia dikaitkan dengan berbagai faktor, seperti tingginya kepadatan hunian, kualitas udara, kebiasaan merokok dalam rumah, serta rendahnya kepatuhan dalam menyelesaikan terapi antibiotik. Kondisi ini diperburuk oleh rendahnya akses masyarakat terhadap pelayanan kesehatan Telinga, Hidung, Tenggorok (THT) yang memadai, sehingga banyak kasus berulang tidak terdeteksi secara dini.<sup>12</sup>

Secara keseluruhan, epidemiologi faringitis berulang menunjukkan bahwa meskipun kasus ini tidak sebesar ISPA lain seperti pneumonia, namun tetap memberi dampak signifikan terhadap kesehatan anak, performa akademik, dan beban ekonomi keluarga. Hal ini mendukung urgensi pencarian terapi tambahan yang lebih aman dan efektif, salah satunya melalui penggunaan probiotik.<sup>11</sup>

### 2.1.3 Etiologi dan Faktor Risiko

Penyebab utama faringitis tetap dibagi menjadi dua kategori besar, yaitu virus dan bakteri. Infeksi virus masih mendominasi, dengan estimasi sekitar 50–70% kasus faringitis akut disebabkan oleh virus seperti *adenovirus*, *rhinovirus*, *coronavirus*, dan virus *influenza*, namun, kasus yang berulang lebih sering berkaitan dengan infeksi bakteri, terutama *Streptococcus pyogenes*.<sup>13</sup>

Bakteri ini memiliki berbagai faktor virulensi, seperti protein M, toksin eksotoksin pirogenik, serta kemampuan membentuk biofilm yang berperan dalam meningkatkan kolonisasi pada mukosa faring. Biofilm memungkinkan bakteri

bertahan lebih lama, menghindari respon imun, dan resisten terhadap antibiotik. Hal ini menjelaskan mengapa sebagian pasien terus mengalami kekambuhan meski telah menjalani pengobatan.<sup>14</sup>

Selain faktor mikroba, *host factor* juga memegang peranan penting. Anak dengan defisiensi imunoglobulin A (IgA) sekretorik, gangguan flora normal saluran napas, serta adanya predisposisi genetik terhadap infeksi *Streptococcus* dilaporkan lebih rentan mengalami faringitis berulang. Faktor lingkungan seperti kepadatan hunian, polusi udara, kebiasaan berbagi alat makan, dan pajanan asap rokok juga meningkatkan risiko kekambuhan.<sup>15, 16</sup>

Penggunaan antibiotik yang tidak tepat turut menjadi faktor risiko signifikan. Resistensi antimikroba akibat penggunaan antibiotik berulang tanpa indikasi jelas dapat mengganggu eradikasi bakteri penyebab, sehingga memicu kolonisasi ulang. Oleh karena itu, strategi pengendalian faringitis berulang tidak dapat hanya berfokus pada eradikasi patogen, tetapi juga pada peningkatan daya tahan tubuh melalui terapi pendukung, salah satunya probiotik.<sup>17, 18</sup>

#### **2.1.4 Patofisiologi**

Patofisiologi faringitis berulang melibatkan interaksi kompleks antara agen infeksi, respon imun host, dan faktor lingkungan. Pada infeksi bakteri *Streptococcus pyogenes*, protein M pada dinding sel bakteri berperan dalam menghindari fagositosis oleh neutrofil, sehingga memungkinkan kolonisasi persisten di mukosa faring. Selain itu, *Streptococcus* menghasilkan eksotoksin pirogenik yang dapat memicu respon inflamasi sistemik berupa demam, nyeri, dan malaise.<sup>19</sup>

Kolonisasi bakteri yang berulang juga difasilitasi oleh kemampuan membentuk biofilm. Biofilm merupakan lapisan matriks polimer ekstraseluler yang melindungi bakteri dari sistem imun serta meningkatkan resistensi terhadap antibiotik. Hal ini menjelaskan mengapa pasien dapat mengalami kekambuhan meskipun sudah menjalani terapi antibiotik standar.<sup>14</sup>

Dari sisi *host*, terdapat gangguan mekanisme imun mukosa. Kekurangan imunoglobulin A (IgA) sekretorik dapat menyebabkan penurunan kemampuan

barier epitel dalam menetralkan patogen, sehingga kolonisasi berulang lebih mudah terjadi.<sup>1</sup> Selain itu, perubahan mikrobiota orofaring akibat penggunaan antibiotik berulang turut berkontribusi dalam mengurangi daya proteksi flora normal terhadap patogen invasif. Kondisi ini membentuk lingkaran di mana infeksi, inflamasi, dan disbiosis saling memperburuk keadaan.<sup>20</sup>

### 2.1.5 Penatalaksanaan

Pendekatan utama dalam tata laksana faringitis bakteri adalah penggunaan antibiotik. Penicillin V atau Amoxicillin masih menjadi lini pertama untuk eradikasi *Streptococcus pyogenes* sesuai rekomendasi *Infectious Diseases Society of America (IDSA)*.<sup>21</sup> Namun, penggunaan antibiotik jangka panjang pada kasus berulang sering menimbulkan resistensi, gangguan mikrobiota usus, hingga efek samping gastrointestinal.<sup>22</sup>

Pada kasus dengan episode berulang yang berat, tonsilektomi dapat menjadi pilihan terapi definitif. Studi jangka panjang menunjukkan bahwa tonsilektomi menurunkan frekuensi kekambuhan pada anak dengan faringitis berulang, namun prosedur ini membawa risiko perdarahan, nyeri pascaoperasi, dan biaya tinggi sehingga tidak selalu menjadi pilihan utama.<sup>9</sup>

Manajemen suportif meliputi istirahat cukup, hidrasi optimal, menjaga kebersihan mulut, serta menghindari paparan asap rokok dan polusi udara. Edukasi pasien tentang kepatuhan menyelesaikan terapi antibiotik juga penting untuk mencegah kolonisasi ulang. Suplemen imunomodulator, termasuk vitamin D, zink, dan probiotik, mulai banyak diteliti sebagai strategi tambahan untuk meningkatkan daya tahan tubuh.<sup>23, 24</sup>

## 2.2 Probiotik dalam Pencegahan Faringitis

Probiotik didefinisikan sebagai mikroorganisme hidup yang, bila diberikan dalam jumlah cukup, dapat memberikan manfaat kesehatan bagi host. *Strain* yang paling banyak digunakan adalah *Lactobacillus* dan *Bifidobacterium*. Probiotik bekerja melalui berbagai mekanisme, seperti kompetisi adhesi dengan patogen

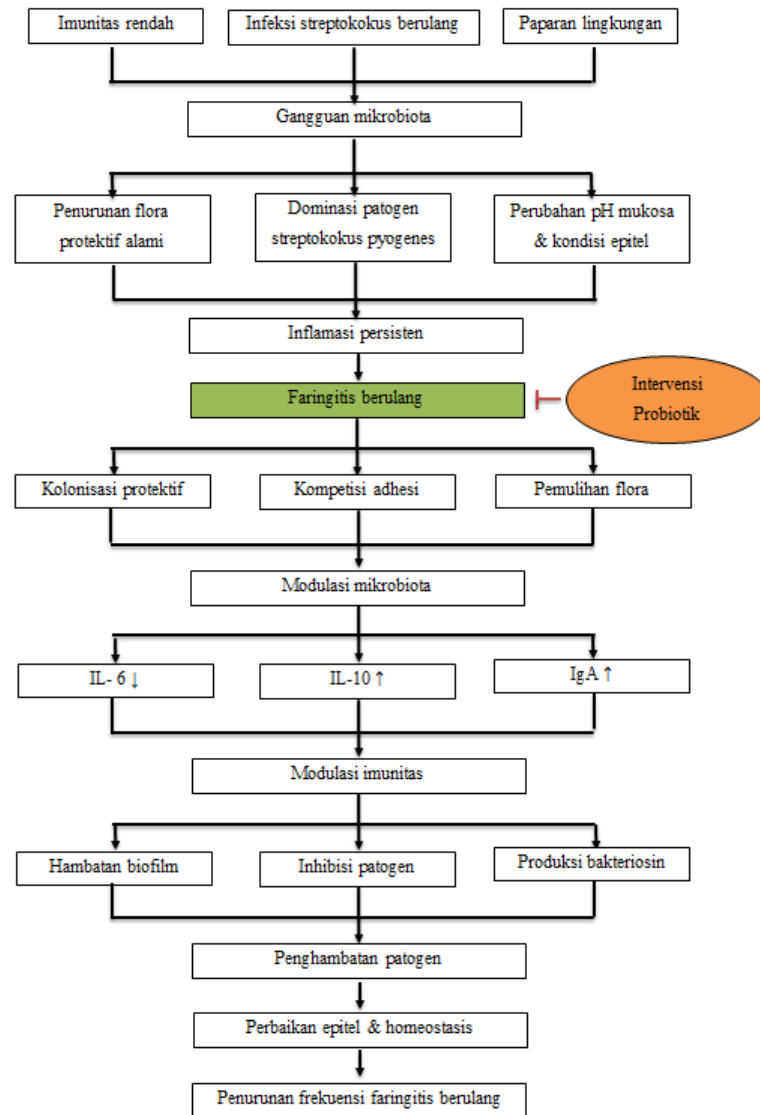
pada mukosa, produksi asam laktat dan bakteriosin yang menghambat pertumbuhan bakteri patogen, serta stimulasi respon imun mukosa.<sup>25,26</sup>

Pada saluran napas atas, probiotik dapat memperbaiki keseimbangan mikrobiota orofaring yang terganggu akibat penggunaan antibiotik berulang. Probiotik juga terbukti meningkatkan produksi imunoglobulin A (IgA) sekretorik, yang merupakan garis pertahanan pertama terhadap infeksi mukosa. Secara mekanistik, IgA bekerja dengan mengikat antigen dan mikroorganisme patogen di permukaan mukosa, mencegah adhesi serta penetrasi patogen ke dalam epitel (immune exclusion), serta menetralkan toksin dan virus secara lokal tanpa memicu reaksi inflamasi berlebihan. Dengan demikian, peningkatan IgA sekretorik berkontribusi dalam menghambat kolonisasi dan rekolonisasi *Streptococcus pyogenes* pada mukosa orofaring. Selain meningkatkan IgA, probiotik juga memengaruhi keseimbangan sitokin, khususnya menurunkan IL-6 (Interleukin-6) yang bersifat pro-inflamasi dan meningkatkan IL-10 (Interleukin-10) yang bersifat anti-inflamasi. Perubahan kedua sitokin ini membantu meredakan inflamasi mukosa dan memperkuat modulasi imun, sehingga risiko faringitis berulang dapat berkurang.<sup>26</sup>

Sejumlah penelitian terbaru mendukung efektivitas probiotik dalam mencegah infeksi saluran napas berulang. Menunjukkan bahwa konsumsi probiotik secara signifikan menurunkan insidensi berulang pada anak dibandingkan plasebo. Penelitian lain menemukan bahwa penggunaan *Streptococcus salivarius* K12 sebagai probiotik orofaring mampu menurunkan angka kekambuhan faringitis *Streptococcus* hingga 60% dalam satu tahun observasi.<sup>27,28</sup>

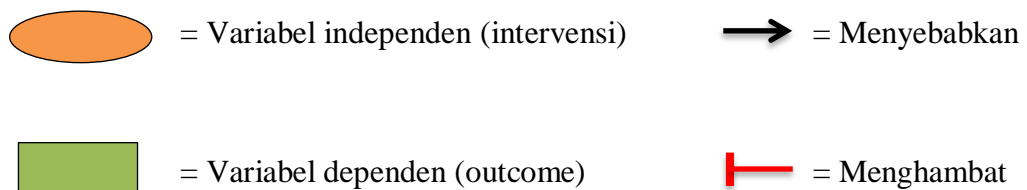
Selain itu, probiotik dianggap lebih aman dibandingkan antibiotik jangka panjang. Efek samping yang dilaporkan relatif ringan, seperti flatulensi atau ketidaknyamanan perut, dan jarang menimbulkan komplikasi serius. Hal ini menjadikan probiotik sebagai alternatif menjanjikan untuk pencegahan faringitis berulang, terutama pada populasi anak di negara berkembang yang memiliki akses terbatas terhadap layanan kesehatan Telinga, Hidung, Tenggorok (THT).<sup>25</sup>

## 2.3 Kerangka Teori



Gambar 2.1 Kerangka Teori

### Keterangan Gambar 2.1

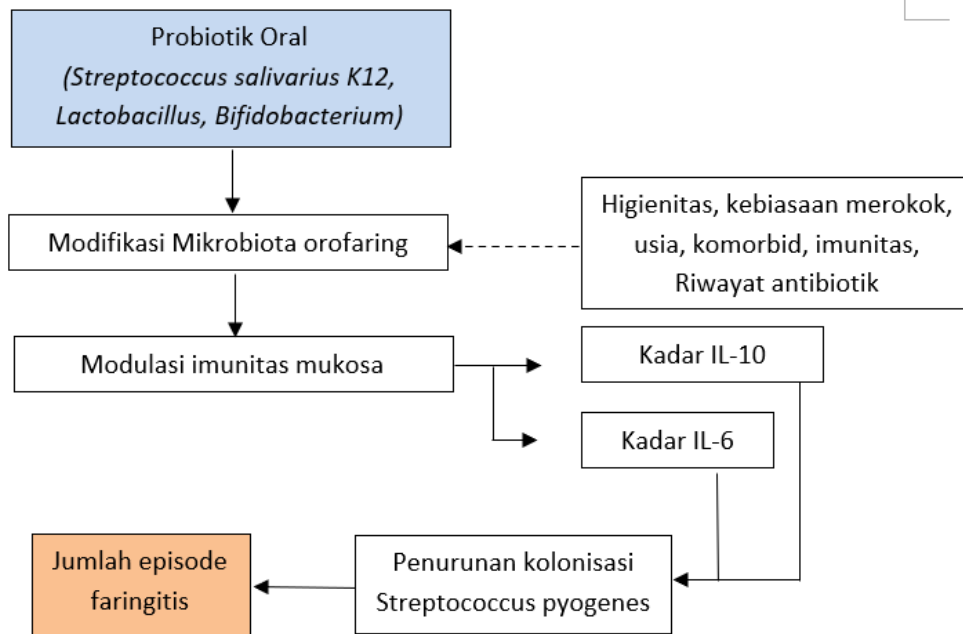


**Penjelasan Gambar 2.1:**

Kerangka teori di atas menggambarkan bahwa faktor risiko seperti imunitas rendah, paparan lingkungan, dan infeksi *Streptococcus* berulang dapat menyebabkan faringitis berulang. Kondisi ini kemudian berhubungan dengan terjadinya disfungsi imunitas dan mikrobiota, yaitu menurunnya kemampuan sistem imun dalam melawan patogen serta terganggunya keseimbangan flora normal di rongga mulut dan faring.

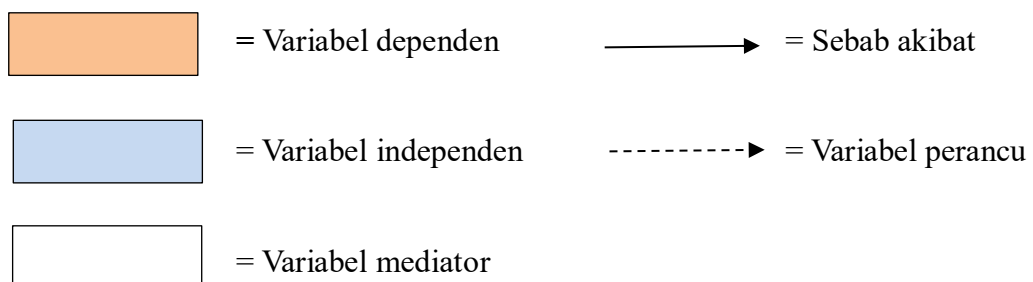
Disfungsi tersebut menyebabkan patogen menjadi dominan dan memperburuk kekambuhan. Pada tahap ini, intervensi probiotik diperlukan untuk memodulasi sistem imun dan memperbaiki keseimbangan mikrobiota. Dengan adanya intervensi probiotik, diharapkan terjadi penurunan jumlah episode faringitis berulang, sehingga kesehatan faring dapat lebih terjaga.

## 2.4 Kerangka Konsep



Gambar 2.2 Kerangka Konsep

### Keterangan Gambar 2.2



**Penjelasan Gambar 2.2:**

Kerangka konsep penelitian ini menggambarkan hubungan antara intervensi probiotik oral sebagai variabel independen dengan penurunan episode faringitis berulang sebagai variabel dependen. Probiotik berperan dalam memodulasi sistem imun serta memperbaiki keseimbangan mikrobiota pada rongga mulut dan faring. Melalui mekanisme tersebut, diharapkan terjadi penurunan jumlah kekambuhan faringitis pada pasien yang mengalami faringitis berulang. Dengan demikian, dapat diasumsikan bahwa semakin optimal pemberian probiotik, maka semakin besar pula kemungkinan menurunnya frekuensi kekambuhan faringitis berulang.

### BAB 3 METODE PENELITIAN

#### Definisi Operasional

Tabel 3.1 Definisi Operasional

No	Variabel	Definisi Operasional	Alat Ukur	Skala Ukur	Hasil Ukur
1.	Probiotik Oral	Suplemen yang mengandung mikroorganisme hidup (seperti <i>Lactobacillus</i> , <i>Bifidobacterium</i> , atau <i>Streptococcus salivarius</i> ) yang diberikan secara oral dan bertujuan menyeimbangkan flora orofaring atau meningkatkan imunitas lokal.	Artikel penelitian yang melaporkan jenis, dosis, dan lama pemberian probiotik.	Nominal	Jenis probiotik, dosis, frekuensi pemberian (misal harian, mingguan).
2.	Faringitis Berulang	Kondisi peradangan faring yang terjadi $\geq 3$ kali dalam 6–12 bulan pada individu	Artikel penelitian yang mencatat jumlah episode	Rasio	Jumlah episode faringitis berulang dalam periode

sama, dengan faringitis tertentu.  
gejala khas seperti berdasarkan  
nyeri tenggorok, rekam  
disfagia, dan medis atau  
demam ringan. laporan  
klinis.

---

### **Jenis Penelitian**

Penelitian ini merupakan penelitian *Systematic Literature Review*, yaitu suatu metode penelitian yang dilakukan dengan mengidentifikasi, menilai, dan mensintesis seluruh artikel penelitian yang relevan secara sistematis untuk menjawab pertanyaan penelitian.<sup>29</sup>

## Waktu dan Tempat

### 3.1.1 Waktu Penelitian

Penelitian dilaksanakan pada bulan Agustus – Desember 2025

Tabel 3.2 Waktu Penelitian

No	Kegiatan	Tahun										
		2025										2026
		April	Mei	Juni	Juli	Agust	Sept	Okt	Nov	Des	Jan	
1	Studi Literatur, Bimbingan dan Penyusunan Proposal											
2	Seminar Proposal											
3	Pengurusan Izin Etik Penelitian											
4	Penelitian											
5	Pengelolaan dan Analisis Data											
6	Seminar Hasil											

### 3.1.2 Tempat Penelitian

Tempat penelitian dilakukan secara daring dengan mengakses database jurnal elektronik, yaitu PubMed, Google Scholar, Scopus

## Populasi dan Sampel Penelitian

### 3.1.3 Populasi

Populasi penelitian ini adalah seluruh artikel ilmiah yang meneliti penggunaan probiotik oral pada pasien dengan faringitis berulang atau infeksi saluran napas atas.

### 3.1.4 Sampel Penelitian

Sampel adalah artikel yang dipilih berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Teknik penentuan sampel dilakukan dengan *purposive sampling*, yaitu pemilihan artikel sesuai dengan kriteria penelitian. Adapun kriteria inklusi dan eksklusi penelitian ini adalah:

#### Kriteria Inklusi

- 1) Artikel penelitian asli (*original research*).
- 2) Penelitian yang mengevaluasi probiotik oral terhadap pasien dengan faringitis berulang.
- 3) Artikel berbahasa Inggris.
- 4) Artikel yang menyajikan data mengenai frekuensi kekambuhan faringitis.

#### Kriteria Eksklusi

- 1) Artikel berupa opini, editorial, komentar dan review (*narrative review, scoping review, systematic review* sebelumnya).
- 2) Artikel yang hanya meneliti probiotik untuk penyakit selain faringitis.
- 3) Artikel dengan data yang tidak lengkap atau tidak tersedia *full-text*.

#### Teknik Pengumpulan Data

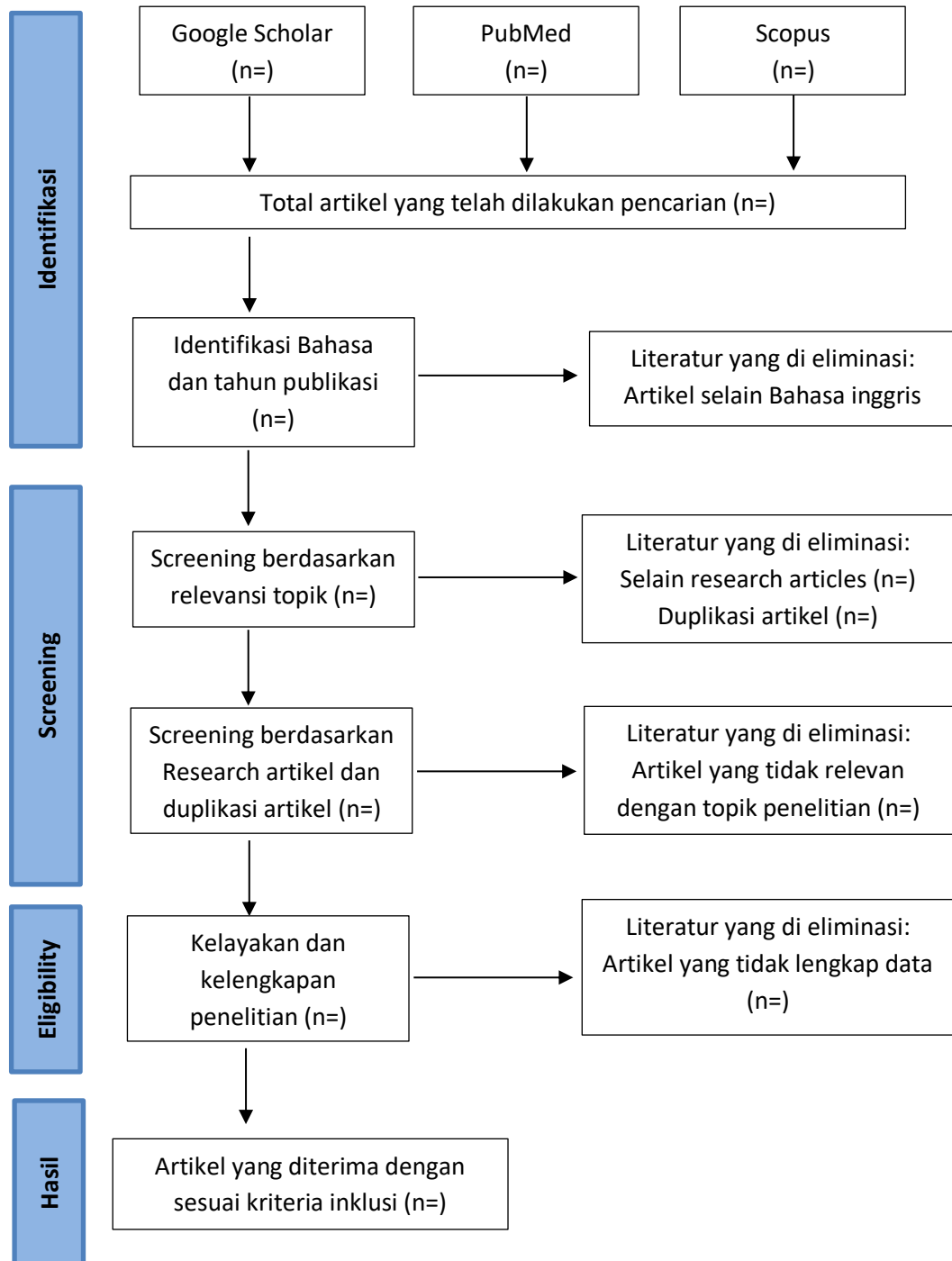
Teknik pengumpulan data dilakukan dengan pencarian literatur menggunakan kata kunci berbasis *Medical Subject Headings (MeSH)*:

- a) “Probiotic” OR “Probiotics”
- b) “Pharyngitis” OR “Recurrent Pharyngitis” OR “Streptococcal Pharyngitis” OR “Tonsillopharyngitis”
- c) “Effectiveness” OR “Prevention”

Kombinasi pencarian:

(Probiotics OR Probiotic) AND (Recurrent Pharyngitis OR Recurrent Probiotic Streptococcal Pharyngitis OR Tonsillopharyngitis) AND (Prevention).

Artikel hasil pencarian diseleksi berdasarkan tahapan *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA): identifikasi, penyaringan, kelayakan, dan inklusi.<sup>30</sup>



Gambar 3.1 Diagram Prisma

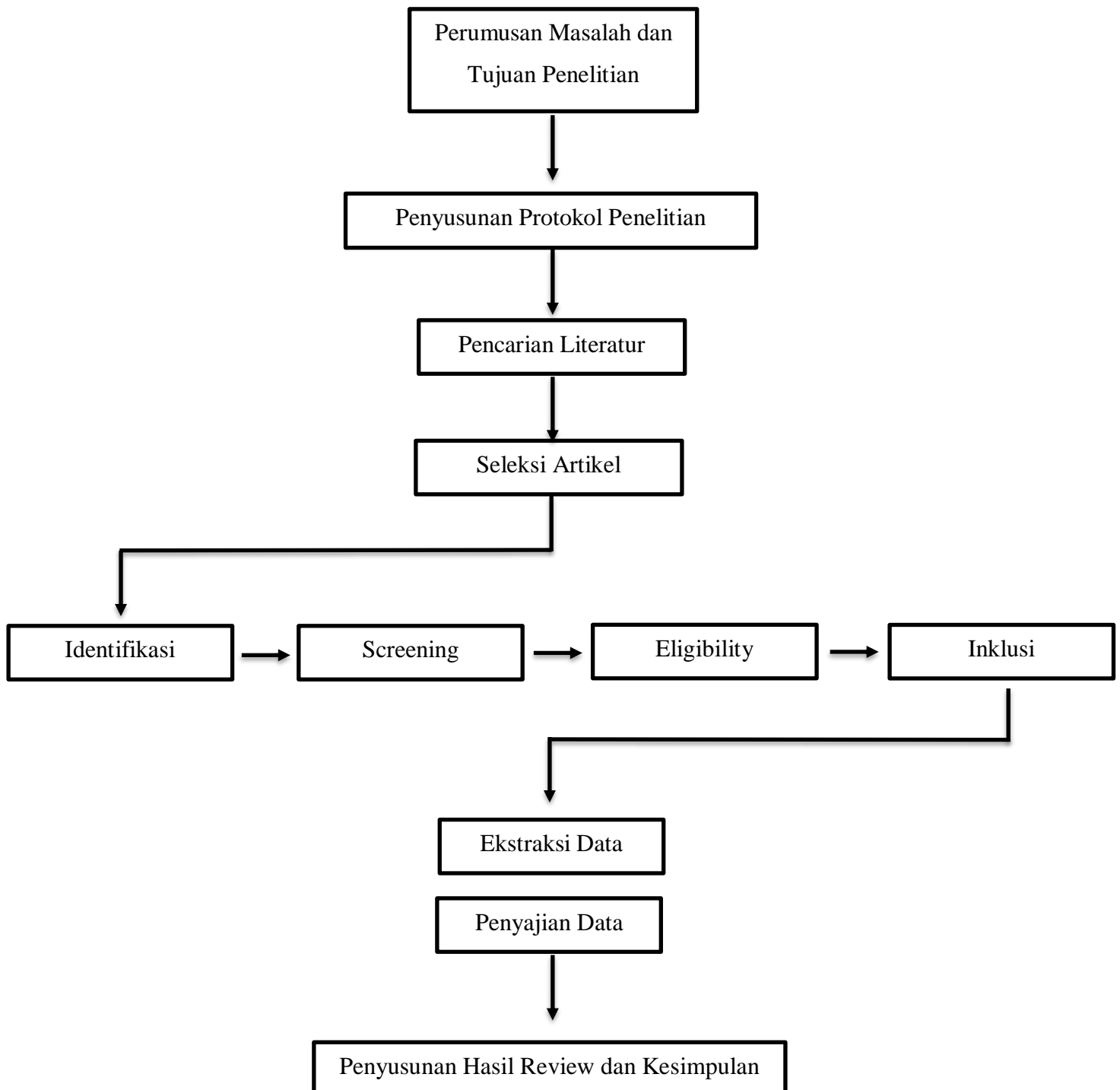
Penilaian kualitas metodologis dan risiko bias pada studi yang disertakan dilakukan menggunakan Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal Tools. Alat ini digunakan untuk menilai potensi bias dan kualitas metodologi berdasarkan desain penelitian masing-masing studi. Setiap item dinilai sebagai *low risk of bias*, *high risk of bias*, atau *unclear risk of bias*. Hasil penilaian risiko bias digunakan sebagai dasar dalam interpretasi hasil penelitian dan tidak digunakan sebagai kriteria eksklusi studi. Checklist penilaian kualitas disajikan secara lengkap pada bagian lampiran. Protokol systematic literature review ini disusun berdasarkan pedoman PRISMA 2020 dan direncanakan untuk diregistrasi pada database *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO) sebagai upaya meningkatkan transparansi dan mengurangi risiko bias seleksi.

Instrumen penelitian yang digunakan berupa lembar ekstraksi data. Lembar ini memuat informasi terkait nama penulis, tahun, dan negara penelitian; desain penelitian; jumlah sampel; jenis dan *strain* probiotik; lama intervensi; *outcome* berupa frekuensi kekambuhan faringitis; serta hasil utama penelitian. Lembar ekstraksi data tersebut disusun dengan tujuan menjaga konsistensi dan keakuratan dalam pencatatan data dari setiap artikel yang direview.<sup>30</sup>

### **Analisis Data**

Data dianalisis secara deskriptif kualitatif dengan cara merangkum temuan utama dari setiap artikel ke dalam tabel dan narasi. Analisis dilakukan untuk mengidentifikasi kesamaan, perbedaan, serta tren hasil penelitian.

### Alur Pelaksanaan Penelitian



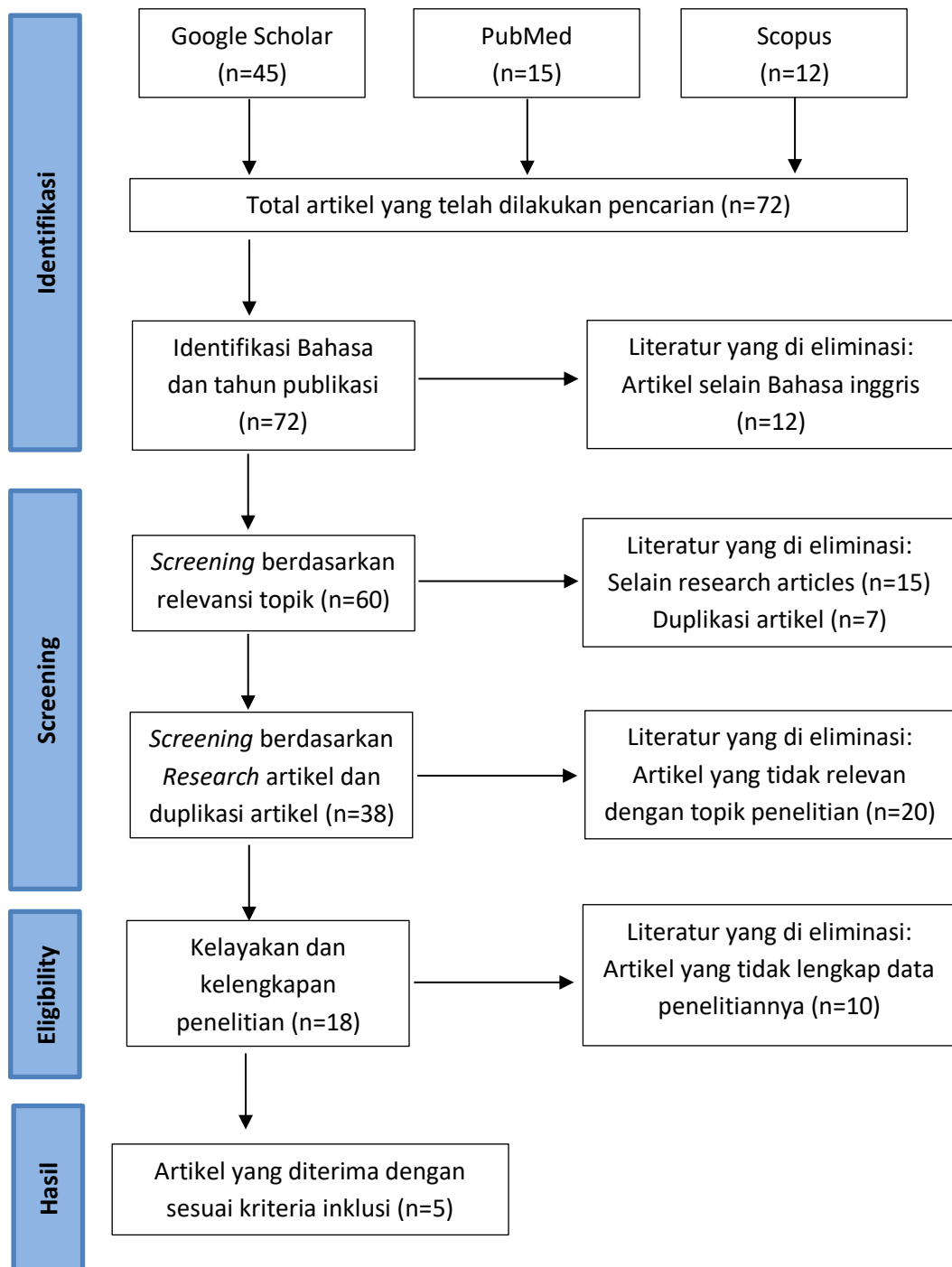
Gambar 3.2 Alur Penelitian

## **BAB 4**

### **HASIL DAN PEMBAHASAN**

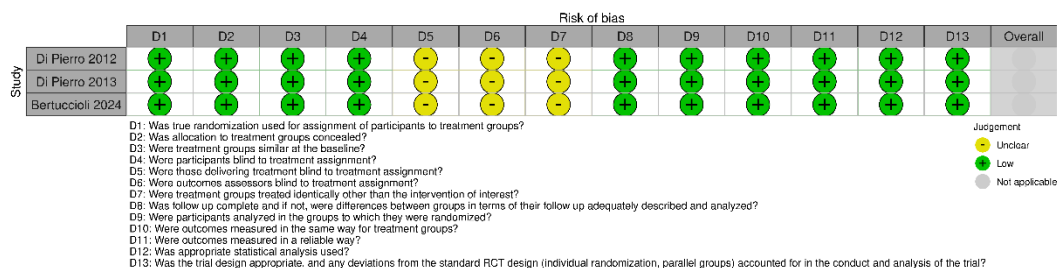
#### **4.1 Efektivitas Probiotik Oral terhadap Frekuensi Faringitis Berulang Berdasarkan Tinjauan *Systematic Literature Review***

Efektivitas probiotik oral terhadap frekuensi faringitis berulang dianalisis berdasarkan hasil tinjauan sistematik literatur yang telah dilakukan. Artikel-artikel yang dianalisis diperoleh melalui proses seleksi literatur yang sistematis menggunakan alur *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA).<sup>31, 32</sup> Meskipun penelitian ini tidak melakukan meta-analisis, penggunaan alur PRISMA tetap penting untuk memastikan bahwa artikel yang dianalisis relevan, transparan, dan sesuai dengan tujuan penelitian. Dari hasil pencarian pada beberapa basis data ilmiah, artikel diseleksi melalui tahap identifikasi, *screening*, dan penilaian kelayakan hingga diperoleh lima artikel yang memenuhi kriteria inklusi sesuai dengan gambar 4.1.



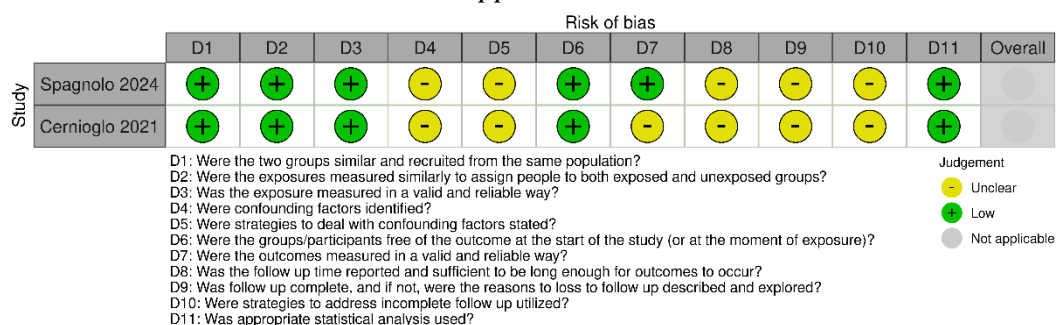
Gambar 4.1 Hasil Diagram Prisma

Penilaian risiko bias pada studi yang disertakan dilakukan menggunakan Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal Checklist sesuai dengan desain penelitian masing-masing studi. Ringkasan hasil penilaian risiko bias disajikan dalam bentuk *traffic light summary* untuk menggambarkan distribusi risiko bias



pada setiap domain penilaian.

Gambar 4.2 Risiko Bias Studi *Randomized Controlled Trial* berdasarkan JBI *Critical Appraisal Checklist*



Gambar 4.3 Risiko Bias Studi *Kohort* berdasarkan JBI *Critical Appraisal Checklist*

Pada studi dengan desain *randomized controlled trial*, sebagian besar domain penilaian menunjukkan risiko bias rendah, terutama pada aspek kesetaraan karakteristik awal kelompok, kejelasan intervensi, serta pengukuran *outcome*. Beberapa domain masih dinilai memiliki risiko bias tidak jelas, khususnya pada aspek pembutaan peserta dan penilai *outcome*, yang umumnya disebabkan oleh keterbatasan pelaporan metodologi. Pada studi dengan desain kohort, sebagian besar domain juga menunjukkan risiko bias rendah, terutama terkait kejelasan populasi penelitian dan pengukuran *outcome*. Namun demikian, beberapa domain dinilai sebagai risiko bias tidak jelas, terutama pada aspek

pengendalian faktor perancu dan pelaporan tindak lanjut. Secara umum, hasil penilaian risiko bias menunjukkan bahwa studi-studi yang dianalisis memiliki kualitas metodologis yang memadai untuk mendukung interpretasi hasil penelitian, meskipun beberapa keterbatasan pelaporan perlu diperhatikan.

Tabel 4.1 Karakteristik dan Hasil Utama Artikel yang Dianalisis

Penulis (Tahun)	Judul	Subjek	Jenis Artikel	Jenis Probiotik	Lama Pemberian	Hasil Utama	Kelebihan	Kekurangan
Pierro et al. (2012)	<i>Preliminary pediatric clinical evaluation of the oral probiotic Streptococcus salivarius K12 in preventing recurrent pharyngitis and/or tonsillitis</i>	Anak	RCT	<i>Streptococcus salivarius K12</i>	90 hari + follow-up 6 bulan	Penurunan signifikan episode faringitis berulang	Desain RCT, <i>outcome</i> klinis jelas	Ukuran sampel terbatas
Pierro et al. (2013)	<i>Clinical evaluation of the oral probiotic Streptococcus salivarius K12 in the prevention of recurrent pharyngitis and/or tonsillitis caused by Streptococcus pyogenes in adults</i>	Dewasa	RCT	<i>Streptococcus salivarius K12</i>	90 hari + follow-up 6 bulan	Penurunan frekuensi faringitis berulang	<i>Outcome</i> utama jelas, ada kelompok pembandingan	<i>Single-center study</i>
Di Pierro et al. (2018)	<i>Use of Streptococcus salivarius K12 to reduce the incidence of pharyngo-tonsillitis and acute otitis media in children</i>	Anak	Observasional	<i>Streptococcus salivarius K12</i>	90 hari	Penurunan insidensi pharyngotonsillitis	Data klinis dunia nyata	Desain retrospektif
Bertuccioli et al. (2019)	<i>Streptococcus salivarius K12 in pharyngotonsillitis and acute otitis media</i>	Anak	Observasional	<i>Streptococcus salivarius K12</i>	90 hari	Penurunan kejadian dan kekambuhan pharyngotonsillitis	<i>Outcome</i> spesifik faringitis	Tidak ada randomisasi

Spagnolo et al. (2024)	<i>Use of Streptococcus salivarius K12 in a cohort of PFAPA patients</i>	Anak (PFAPA)	Kohort	<i>Streptococcus salivarius K12</i>	3 bulan	Penurunan frekuensi dan keparahan episode faringitis	Populasi klinis spesifik	Tanpa kelompok kontrol
------------------------	--	--------------	--------	-------------------------------------	---------	--	--------------------------	------------------------

Tabel 4.1 menyajikan karakteristik dan hasil utama dari lima artikel yang dianalisis dalam penelitian ini. Desain penelitian yang digunakan menunjukkan variasi, dengan menggunakan desain *randomized controlled trial* (RCT), desain kohort prospektif dan studi observasional. Variasi desain ini mencerminkan pendekatan penelitian yang berbeda dalam mengevaluasi efektivitas probiotik oral terhadap pencegahan faringitis berulang, namun seluruh studi tetap berfokus pada *outcome* klinis yang serupa, yaitu frekuensi kejadian faringitis atau tonsilitis.

Karakteristik umum artikel yang dianalisis menunjukkan adanya variasi desain penelitian, populasi, serta durasi intervensi.<sup>8</sup> Subjek penelitian dalam artikel-artikel yang dianalisis didominasi oleh populasi anak-anak dengan riwayat faringitis atau tonsilitis berulang. Dominasi populasi pediatrik ini relevan secara klinis mengingat anak-anak memiliki risiko lebih tinggi mengalami infeksi saluran napas atas berulang akibat sistem imun yang belum sepenuhnya matang serta tingginya paparan terhadap agen infeksius di lingkungan sekolah dan rumah. Meskipun demikian, satu penelitian melibatkan populasi dewasa, sehingga memberikan gambaran tambahan mengenai potensi manfaat probiotik oral pada kelompok usia yang lebih luas.<sup>33</sup>

Mayoritas penelitian menggunakan probiotik oral sebagai intervensi tunggal tanpa kombinasi terapi lain, sehingga efek yang diamati dapat lebih spesifik dikaitkan dengan pemberian probiotik.<sup>6</sup> Durasi intervensi bervariasi antara tiga hingga dua belas bulan dengan masa *follow-up* yang cukup untuk menilai kejadian faringitis berulang. Variasi durasi intervensi ini berpotensi memengaruhi perbedaan hasil antar penelitian, namun secara umum arah temuan yang dilaporkan menunjukkan kecenderungan yang serupa.<sup>34</sup>

Berdasarkan karakteristik intervensi, *strain Streptococcus salivarius K12* merupakan probiotik yang paling sering digunakan dalam penelitian yang

dianalisis.<sup>8</sup> Hal ini menunjukkan kecenderungan dalam literatur untuk menggunakan *strain* yang mampu berkolonisasi pada mukosa orofaring dan menghasilkan bakteriosin yang bersifat antagonis terhadap patogen penyebab faringiti.<sup>35</sup>

Hasil utama dari artikel-artikel yang dianalisis menunjukkan bahwa kelompok yang menerima probiotik oral cenderung mengalami penurunan frekuensi faringitis berulang dibandingkan dengan kelompok kontrol.<sup>6</sup> Penurunan ini dilaporkan dalam berbagai indikator, seperti berkurangnya jumlah episode faringitis per tahun, menurunnya proporsi pasien yang mengalami kekambuhan berulang, serta memanjangnya interval bebas gejala.<sup>33</sup>

Meskipun seluruh artikel yang dianalisis dalam penelitian ini menggunakan *Streptococcus salivarius* K12, beberapa penelitian lain di luar kriteria inklusi telah mengevaluasi penggunaan probiotik lain, seperti *Lactobacillus* spp., pada infeksi saluran pernapasan atas secara umum. Namun, studi-studi tersebut umumnya tidak secara spesifik menilai faringitis berulang sebagai *outcome* utama, sehingga tidak dimasukkan dalam analisis utama penelitian ini.<sup>8</sup>

Secara biologis, efektivitas probiotik oral dalam menurunkan frekuensi faringitis berulang dapat dijelaskan melalui beberapa mekanisme.<sup>36</sup> Probiotik berkompetisi dengan bakteri patogen dalam proses adhesi pada mukosa orofaring sehingga menghambat kolonisasi patogen.<sup>33</sup> Selain itu, beberapa *strain* probiotik menghasilkan bakteriosin yang memiliki aktivitas antimikroba terhadap *S. pyogenes*.<sup>36</sup> Probiotik juga berperan dalam modulasi respons imun mukosa melalui peningkatan produksi imunoglobulin A (IgA) sekretorik serta regulasi keseimbangan sitokin proinflamasi dan antiinflamasi.<sup>24</sup>

Meskipun sebagian besar penelitian menunjukkan hasil yang mendukung efektivitas probiotik oral, terdapat beberapa keterbatasan yang perlu diperhatikan.<sup>37</sup> Tidak semua penelitian memiliki ukuran sampel yang besar, serta terdapat perbedaan definisi operasional faringitis berulang antar studi. Selain itu, variasi durasi *follow-up* dapat memengaruhi jumlah episode faringitis yang terdeteksi.<sup>8</sup> Namun, keterbatasan tersebut tidak mengubah arah temuan utama dan

mendukung penggunaan analisis deskriptif kualitatif tanpa meta-analisis.

Secara keseluruhan, hasil tinjauan sistematik literatur menunjukkan bahwa probiotik oral efektif dalam menurunkan frekuensi faringitis berulang, terutama pada penelitian yang menggunakan *strain* yang sesuai dengan lokasi infeksi, seperti *Streptococcus salivarius* K12. Temuan ini secara langsung menjawab tujuan umum penelitian.<sup>6, 38</sup>

#### **4.2 Distribusi Frekuensi Faringitis pada Pasien yang Mendapatkan Probiotik dibandingkan Kelompok Kontrol**

Distribusi frekuensi faringitis dalam artikel yang dianalisis umumnya diklasifikasikan ke dalam beberapa kategori, seperti pasien yang tidak mengalami episode faringitis selama masa follow-up, pasien yang mengalami satu episode, dan pasien yang mengalami dua atau lebih episode.<sup>38</sup> Pengelompokan ini digunakan oleh sebagian besar peneliti untuk membedakan pasien yang mengalami respons baik terhadap intervensi dengan pasien yang masih mengalami kekambuhan berulang.<sup>6</sup> Meskipun kategori yang digunakan tidak selalu identik antar studi, secara konseptual seluruh penelitian menilai pergeseran distribusi kejadian faringitis antara kelompok probiotik dan kelompok kontrol.<sup>37</sup>

Hasil tinjauan sistematik menunjukkan bahwa kelompok yang menerima probiotik oral memiliki distribusi frekuensi faringitis yang lebih ringan dibandingkan kelompok kontrol.<sup>6, 38</sup> Pada kelompok probiotik, proporsi pasien yang tidak mengalami episode faringitis selama masa observasi cenderung lebih tinggi, sedangkan proporsi pasien dengan kekambuhan berulang (dua atau lebih episode) lebih rendah.<sup>33</sup> Sebaliknya, kelompok kontrol menunjukkan distribusi yang lebih berat, dengan persentase pasien yang masih mengalami faringitis berulang relatif lebih besar.

Tabel 4.2 Distribusi Frekuensi Faringitis pada Kelompok Probiotik dan Kontrol

Penulis (Tahun)	Judul	Kelompok Probiotik	Kelompok Kontrol / Pembeding
<b>Di Pierro et al. (2012)</b>	<i>Preliminary pediatric clinical evaluation of the oral probiotic Streptococcus salivarius K12 in preventing recurrent pharyngitis and/or tonsillitis</i>	Terjadi penurunan frekuensi episode faringitis/tonsilitis berulang selama periode intervensi dan tindak lanjut	Tidak menunjukkan penurunan frekuensi episode faringitis
<b>Di Pierro et al. (2013)</b>	<i>Clinical evaluation of the oral probiotic Streptococcus salivarius K12 in the prevention of recurrent pharyngitis and/or tonsillitis caused by Streptococcus pyogenes in adults</i>	Frekuensi episode faringitis/tonsilitis berulang lebih rendah dibandingkan kelompok pembeding	Episode faringitis/tonsilitis tetap lebih sering terjadi
<b>Di Pierro et al. (2018)</b>	<i>Use of Streptococcus salivarius K12 to reduce the incidence of</i>	Insidensi pharyngotonsillitis menurun setelah pemberian probiotik	Frekuensi episode lebih tinggi pada periode sebelum intervensi

	<i>pharyngo- tonsillitis and acute otitis media</i>		
<b>Bertuccioli et al. (2019)</b>	<i>Streptococcus salivarius K12 in pharyngotonsillitis and acute otitis media</i>	Penurunan kejadian kekambuhan pharyngotonsillitis selama pemberian probiotik	Tidak tersedia dan kelompok kontrol formal
<b>Spagnolo et al. (2024)</b>	<i>Use of Streptococcus salivarius K12 in a cohort of PFAPA patients</i>	Frekuensi dan keparahan episode faringitis menurun selama intervensi	Tidak tersedia kelompok kontrol

Berdasarkan Tabel 4.1, terlihat bahwa hampir seluruh penelitian menunjukkan pola distribusi yang serupa, yaitu pergeseran kejadian faringitis ke arah kategori yang lebih ringan pada kelompok probiotik.<sup>6, 38</sup> Pada penelitian Bertuccioli et al. (2019), lebih dari setengah pasien pada kelompok probiotik tidak mengalami episode faringitis selama periode observasi, sementara hampir setengah pasien pada kelompok kontrol mengalami dua atau lebih episode.<sup>6</sup> Temuan ini menunjukkan bahwa probiotik tidak hanya menurunkan jumlah total kejadian, tetapi juga mengurangi risiko kekambuhan berulang yang sering menjadi beban klinis utama pada pasien.<sup>38</sup>

Penelitian lain menunjukkan hasil yang sejalan, meskipun dengan tingkat efek yang bervariasi.<sup>37</sup> Pada penelitian Zhao et al. (2022), misalnya, perbedaan distribusi antara kelompok probiotik dan kontrol tidak sekuat penelitian yang menggunakan *Streptococcus salivarius* K12.<sup>35</sup> Hal ini mengindikasikan bahwa jenis *strain* probiotik yang digunakan berperan penting dalam menentukan seberapa besar pergeseran distribusi frekuensi faringitis yang terjadi.<sup>8</sup> Namun

demikian, arah perubahan distribusi tetap menunjukkan kecenderungan yang menguntungkan pada kelompok probiotik.<sup>35</sup>

Distribusi frekuensi faringitis yang lebih ringan pada kelompok probiotik memiliki implikasi klinis yang penting. Pasien yang tidak mengalami episode atau hanya mengalami satu episode faringitis selama periode observasi umumnya memiliki kualitas hidup yang lebih baik, kebutuhan penggunaan antibiotik yang lebih rendah, serta risiko komplikasi yang lebih kecil.<sup>6, 35</sup> Oleh karena itu, meskipun beberapa penelitian melaporkan perbedaan yang tidak selalu signifikan secara statistik, perubahan distribusi ini tetap memiliki makna klinis yang relevan.<sup>37</sup>

Jika dikaitkan dengan tujuan proposal, pembahasan distribusi frekuensi ini sejalan secara langsung dengan tujuan untuk menilai dampak probiotik terhadap faringitis berulang. Penurunan proporsi pasien dengan kekambuhan berulang menunjukkan bahwa probiotik berpotensi mengubah perjalanan alami penyakit, dari kondisi yang sering kambuh menjadi lebih terkendali.<sup>38</sup> Sebaliknya, pada penelitian yang tidak menunjukkan perbedaan distribusi yang mencolok, hal tersebut umumnya disebabkan oleh keterbatasan desain studi, durasi intervensi yang relatif singkat, atau penggunaan *strain* probiotik yang kurang spesifik terhadap mukosa orofaring.<sup>8, 40</sup>

Perbandingan antar penelitian juga menunjukkan bahwa studi dengan durasi intervensi yang lebih panjang cenderung memperlihatkan distribusi frekuensi yang lebih menguntungkan pada kelompok probiotik.<sup>40</sup> Hal ini mendukung hipotesis bahwa kolonisasi probiotik pada mukosa membutuhkan waktu tertentu untuk memberikan efek protektif yang optimal.<sup>36</sup> Oleh karena itu, variasi hasil antar studi tidak dapat langsung diinterpretasikan sebagai ketidakefektifan probiotik, melainkan mencerminkan perbedaan konteks penelitian.<sup>37</sup>

Secara keseluruhan, hasil tinjauan sistematis pada subbab ini menunjukkan bahwa pemberian probiotik oral berkaitan dengan distribusi frekuensi faringitis yang lebih ringan dibandingkan kelompok kontrol.<sup>38</sup> Temuan ini memperkuat hasil pada subbab sebelumnya mengenai efektivitas probiotik dan

memberikan gambaran yang lebih detail mengenai pola klinis kekambuhan faringitis.<sup>6</sup> Dengan demikian, subbab ini berkontribusi penting dalam menjelaskan peran probiotik sebagai strategi pencegahan faringitis berulang.

### 4.3 *Strain* Probiotik yang Paling Banyak Diteliti dalam Pencegahan Faringitis

Pembahasan ini disusun untuk menjawab tujuan khusus penelitian, yaitu mengidentifikasi jenis *strain* probiotik yang paling sering digunakan dan mengevaluasi kesesuaiannya dengan upaya pencegahan faringitis berulang. Berdasarkan lima artikel yang dianalisis, ditemukan bahwa semua penelitian menggunakan *strain* probiotik yang sama. Namun demikian, terdapat pola yang cukup jelas dalam literatur, yaitu dominasi penggunaan *strain* probiotik yang secara biologis berkolonisasi di area orofaring.<sup>36, 38</sup> *Strain* yang paling sering diteliti adalah *Streptococcus salivarius* K12, sementara *strain* lain seperti *Lactobacillus* spp. dan probiotik kombinasi digunakan dalam jumlah penelitian yang lebih terbatas.<sup>6</sup>

Tabel 4.3 Distribusi *Strain* Probiotik yang digunakan dalam Penelitian Pencegahan Faringitis

<b><i>Strain</i> Probiotik</b>	<b>Jumlah Artikel</b>	<b>Populasi Dominan</b>	<b>Efek terhadap Faringitis</b>
<i>Streptococcus salivarius</i> K12	5	Anak & Dewasa	Konsisten menurunkan kekambuhan

Berdasarkan Tabel 4.2, Penelitian yang menggunakan probiotik kombinasi menunjukkan hasil yang moderat dan cenderung bervariasi, yang dipengaruhi oleh perbedaan komposisi strain, dosis, serta durasi intervensi antar penelitian, di mana tidak semua strain dalam probiotik kombinasi memiliki kemampuan kolonisasi yang optimal pada mukosa orofaring, selain itu terlihat bahwa *Streptococcus salivarius* K12 merupakan *strain* yang paling banyak digunakan dalam penelitian yang dianalisis.<sup>6</sup> Dominasi penggunaan *strain* ini menunjukkan adanya konsensus

tidak langsung dalam literatur bahwa *S. salivarius* K12 memiliki relevansi klinis yang tinggi dalam pencegahan faringitis berulang.<sup>38</sup> Hal ini berkaitan dengan sifat biologis *strain* tersebut yang secara alami merupakan flora normal orofaring dan mampu berkolonisasi secara stabil pada mukosa faring.<sup>36</sup>

Penelitian yang menggunakan *S. salivarius* K12 melaporkan hasil yang sejalan dengan tujuan proposal, yaitu penurunan frekuensi faringitis berulang dan pergeseran distribusi kejadian ke arah yang lebih ringan.<sup>6</sup> Pada penelitian Bertuccioli et al. (2019) dan Bertuccioli et al. (2024), penggunaan *S. salivarius* K12 secara konsisten dikaitkan dengan berkurangnya jumlah episode faringitis serta menurunnya proporsi pasien dengan kekambuhan berulang.<sup>6, 38</sup> Temuan ini menunjukkan bahwa *strain* tersebut efektif tidak hanya secara statistik, tetapi juga secara klinis.<sup>38</sup>

Efektivitas *S. salivarius* K12 dapat dijelaskan melalui beberapa mekanisme yang relevan dengan patofisiologi faringitis. *Strain* ini diketahui menghasilkan bakteriosin seperti salivaricin yang memiliki aktivitas antagonistik terhadap *Streptococcus pyogenes*, salah satu patogen utama penyebab faringitis bakterial.<sup>36</sup> Selain itu, kolonisasi *S. salivarius* pada mukosa orofaring memungkinkan terjadinya kompetisi langsung dengan patogen dalam hal adhesi dan nutrisi, sehingga mengurangi peluang terjadinya infeksi berulang.<sup>8</sup>

Sementara itu, beberapa penelitian di luar kriteria inklusi juga melaporkan penggunaan probiotik lain, seperti *Lactobacillus* spp., terutama dalam konteks pencegahan infeksi saluran pernapasan atas secara umum. Namun, karena penelitian-penelitian tersebut umumnya tidak secara spesifik mengevaluasi faringitis berulang sebagai *outcome* utama, maka temuan tersebut tidak menjadi fokus analisis dalam penelitian ini. Perbedaan ini menunjukkan bahwa hasil penggunaan probiotik sangat dipengaruhi oleh kesesuaian antara *strain* yang digunakan dan target lokasi infeksi.<sup>8</sup>

Jika dilakukan perbandingan antar *strain*, *S. salivarius* K12 menunjukkan keunggulan baik dari sisi konsistensi hasil, relevansi biologis, maupun kesesuaian dengan tujuan penelitian.<sup>38</sup> *Strain* ini tidak hanya paling banyak diteliti, tetapi juga paling sering dikaitkan dengan penurunan frekuensi faringitis berulang secara

bermakna.<sup>6</sup> Sementara itu, *strain* lain lebih berperan sebagai pendukung atau memiliki efek tambahan, namun belum menunjukkan bukti yang sekuat *S. salivarius* K12 dalam konteks pencegahan faringitis.<sup>35</sup>

Secara keseluruhan, hasil tinjauan sistematik pada subbab ini menunjukkan bahwa jenis *strain* probiotik merupakan faktor kunci dalam menentukan efektivitas pencegahan faringitis berulang.<sup>38</sup> Temuan ini sejalan dengan tujuan proposal dan memperkuat kesimpulan bahwa pemilihan *strain* yang tepat lebih penting dibandingkan sekadar penggunaan probiotik secara umum.<sup>41</sup> Dengan demikian, *Streptococcus salivarius* K12 dapat dipertimbangkan sebagai *strain* yang paling relevan dan potensial dalam strategi pencegahan faringitis berulang berdasarkan bukti ilmiah yang tersedia.

## **BAB 5**

### **KESIMPULAN DAN SARAN**

#### **5.1 Kesimpulan**

Berdasarkan hasil analisis terhadap artikel yang memenuhi kriteria inklusi, diperoleh kesimpulan sebagai berikut:

1. Berdasarkan hasil *systematic literature review*, probiotik oral secara umum berhubungan dengan penurunan frekuensi faringitis berulang dibandingkan kelompok kontrol. Temuan ini menunjukkan bahwa probiotik berpotensi menjadi strategi pencegahan tambahan yang efektif dalam mengurangi kekambuhan faringitis.
2. Pasien yang menerima probiotik oral cenderung memiliki distribusi kejadian faringitis yang lebih ringan, dengan proporsi pasien tanpa episode atau hanya satu episode lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol, sementara kejadian faringitis berulang lebih sering ditemukan pada kelompok kontrol.
3. *Strain* probiotik yang paling banyak diteliti dan menunjukkan hasil paling konsisten dalam pencegahan faringitis berulang adalah *Streptococcus salivarius* K12, sehingga pemilihan *strain* yang tepat menjadi faktor penting dalam efektivitas penggunaan probiotik.

#### **5.2 Saran**

Berdasarkan kesimpulan penelitian ini, beberapa saran yang dapat diberikan adalah:

1. Penelitian selanjutnya disarankan untuk mengembangkan kajian ini menjadi meta-analisis, guna memperoleh estimasi efek yang lebih kuat dan kuantitatif terhadap efektivitas probiotik oral dalam pencegahan faringitis berulang.
2. Penelitian mendatang perlu menggunakan desain studi yang lebih homogen, khususnya terkait definisi faringitis berulang, durasi intervensi, serta *outcome* yang diukur, agar hasil antar penelitian lebih mudah dibandingkan.

3. Penggunaan *strain* probiotik yang spesifik dan sesuai dengan lokasi infeksi, seperti *Streptococcus salivarius* K12, disarankan untuk diteliti lebih lanjut dalam uji klinis berskala besar sebagai strategi pencegahan non-antibiotik.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Pellegrino R, Timitilli E, Carmen M, Alfredo V, Iride G, Iacono D. Acute pharyngitis in children and adults: descriptive comparison of current recommendations from national and international guidelines and future perspectives American Academy of Pediatrics Infectious Diseases Society of America United States of America. Published online 2023:5259-5273. doi:10.1007/s00431-023-05211-w
2. Ye X, Wang Y, Zou Y, Tu J, Tang W, Yu R, et al. Associations of socioeconomic status with infectious diseases mediated by lifestyle , environmental pollution and chronic comorbidities: a comprehensive evaluation based on UK Biobank. *Infect Dis Poverty*. Published online 2023:1-23. doi:10.1186/s40249-023-01056-5
3. Karolina Ł, Bajerska J. Probiotic Supplementation and Respiratory Infection and Immune Function in Athletes: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. 2021;56(11):1213-1223. doi:10.4085/592-20
4. Bertuccioli A, Rocchi M, Morganti I. Streptococcus salivarius K12 in pharyngotonsillitis and acute otitis media – a meta-analysis. 2019;(August). doi:10.17470/NF-019-0011
5. Bertuccioli A, Cardinali M, Micucci M, Rocchi MBL, Palazzi CM, Zonzini GB, et al. Efficacy of Streptococcus salivarius Blis K12 in the Prevention of Upper Respiratory Tract Infections in Physically Active Individuals: A Randomized Controlled Trial. *Microorganisms*. 2024;12(11):2164. doi:10.3390/microorganisms12112164
6. Spagnolo A, Mileto V, Civino A, Maggio MC, Risso P, Sestito S. Use of Streptococcus Salivarius K12 in a cohort of PFAPA patients. 2024;(July):1-6. doi:10.3389/fped.2024.1370544
7. Iragamreddy VR. Streptococcus salivarius K12 : A comprehensive review on its role as a probiotic in pediatric and general health. *World Journal of Biology Pharmacy and Health Sciences*. 2025;21(01):290–293. DOI: 10.30574/wjbphs.2025.21.1.0022
8. Guntinas-Lichius O, Geißler K, Mäkitie AA, Ronen O, Bradley PJ, Rinaldo A, et al. Treatment of recurrent acute tonsillitis—A systematic review and clinical practice recommendations. *Frontiers in Surgery*. 2023;10:1221932. doi: 10.3389/fsurg.2023.1221932
9. Mitchell RB, Archer SM, Ishman SL, Rosenfeld RM, Coles S, Finestone SA, et al. Clinical Practice Guideline: Tonsillectomy in Children (Update)—Executive. (3). doi:10.1177/0194599818807917
10. Bloom DE, Cannon JW. Articles The global burden of sore throat and group A Streptococcus pharyngitis: A systematic review and meta-analysis. *eClinicalMedicine*. 2022;48:101458. doi:10.1016/j.eclinm.2022.101458
11. Santri IN, Wardani Y, Vincent Y, Phiri A, Nyam G, Putri TA. Associations Between Indoor Air Pollutants and Risk Factors for Acute Respiratory Infection Symptoms in Children Under 5 : An Analysis of Data From the Indonesia Demographic Health Survey. Published online 2023:255-263.
12. Parajulee P, Lee JS, Abbas K, Cannon J, Excler JL, Kim JH, et al. State


- transitions across the Strep A disease spectrum : scoping review and evidence gaps. *BMC Infect Dis*. Published online 2024;1-11. doi:10.1186/s12879-023-08888-4
13. Alves-barroco C, Paquete-ferreira J, Santos-silva T. Singularities of Pyogenic Streptococcal Biofilms – From Formation to Health Implication. 2020;11(December):1-22. doi:10.3389/fmicb.2020.584947
  14. Minich IA, Silyukov OI, Gak VV, Borisov EV, Zvereva IA. Synthesis of Organic – Inorganic Hybrids Based on Perovskite-like. Published online 2020. doi:10.1021/acsomega.0c00424
  15. Dias CJF, Raposo A, Sousa CDT, Araújo-Neto JB, Tintino SR, Oliveira-Tintino CDM, et al. Modification of Antibiotic Activity by Fixed Oil of the *Artocarpus heterophyllus* Almond against Standard and Multidrug-Resistant Bacteria Strains. *Biology*. 2022;11(12):1835. doi: 10.3390/biology11121835
  16. Peiter T, Haering M, Bradic S, Coutinho G, Kostev K. Reducing Antibiotic Misuse through the Use of Point-of-Care Tests in Germany: A Survey of 1257 Medical Practices. *Healthcare*. 2023;11(17):2466. doi: 10.3390/healthcare 11172466
  17. Caldwell JM, Ledebor NA, Jr BLB, Pharyngitis CS. Review : Known , Emerging , and Remerging Pharyngitis Pathogens. *J Infect Dis*. 2024;230 (Suppl 3):173-181. doi:10.1093/infdis/jiae391
  18. Walker MJ, Barnett TC, McArthur JD, Cole JN, Gillen CM, Henningham A, et al. *Streptococcus* INTRODUCTION.2014;276. doi:10.1128/CMR.00101-13
  19. Corbett AJ, Awad W, Wang H, Chen Z, Corbett AJ. Antigen Recognition by MR1-Reactive T Cells; MAIT Cells , Metabolites , and Remaining Mysteries. 2020;11(August):1-18. doi:10.3389/fimmu.2020.01961
  20. Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW, Gerber MA, Kaplan EL, Lee G, et al. Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Group A Streptococcal Pharyngitis : 2012 Update by the Infectious Diseases Society of America. 2012;55:86-102. doi:10.1093/cid/cis629
  21. Díaz MF, Sellitti S, Ruzzante M. Psychological Factors Influencing Pro-environmental Behavior in Developing Countries: Evidence From Colombian and Nicaraguan Students. 2020;11(December). doi:10.3389/fpsyg.2020. 580730
  22. Nielsen SD, Beverly RL, Underwood MA, Dallas DC. Differences and Similarities in the Peptide Profile of Preterm and Term Mother’s Milk, and Preterm and Term Infant Gastric Samples. *Nutrients*. 2020;12(9):2825. doi: 10.3390/nu12092825
  23. Klier PEZ, Martin JG, Miller EW, Piatkevich KD, Rodgers JL, Hochbaum DR, et al. Imaging membrane potential with a masked rhodamine voltage reporter. 2022;143(11):4095-4099. doi:10.1021/jacs.0c13110.Imaging
  24. Zhao Y, Br D, Hao Q. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections (Review). Published online 2022. doi:10.1002/14651858.CD006895.pub4. www.cochranelibrary.com
  25. Galy O, Paufigue E, Nedjar-Guerre A, Wattlez G, Lebreton J, Ponidjale A, et al. Living in Rural and Urban Areas of New Caledonia: Impact on Food

- Consumption, Sleep Duration and Anthropometric Parameters Among Melanesian Adolescents. *Nutrients*. 2020;12(7):2047. doi: 10.3390/nu12072047
26. Dudek D, Kadela M. Effect Steel Fibre Content on the Load-Carrying Capacity of Fibre-Reinforced Concrete Expansion Anchor. *Materials*. 2021;14(24):7757. doi: 10.3390/ma14247757
  27. Tagg JR, Harold LK, Hale JDF. Review of *Streptococcus salivarius* BLIS K12 in the Prevention and Modulation of Viral Infections. *Applied Microbiology*. 2025;5(1):7. doi: 10.3390/applmicrobiol5010007
  28. Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, Koffel JB, et al. PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Systematic Reviews*. 2021;10(1):39. doi: 10.1186/s13643-020-01542-z
  29. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews *Systematic reviews and Meta-Analyses*. Published online 2021. doi:10.1136/bmj.n71
  30. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group TP. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. 2009;6(7). doi:10.1371/journal.pmed.1000097
  31. Saiz P, Taveira N, Alves R. Probiotics in Oral Health and Disease: A Systematic Review. Published in: *Applied Sciences* 2021;11(17):8070. doi: 10.3390/app11178070.
  32. Di Pierro F, Donato G, Fomia F, Adami T, Careddu D, Cassandro C, et al. Preliminary pediatric clinical evaluation of the oral probiotic *Streptococcus salivarius* K12 in preventing recurrent pharyngitis and/or tonsillitis caused by *Streptococcus pyogenes* and recurrent acute otitis media. *International Journal of General Medicine*. 2012;5:991–997. doi: 10.2147/IJGM.S38859
  33. Wilcox CR, Stuart B, Leaver H, Little P, Moore M. Effectiveness of the probiotic *Streptococcus salivarius* K12 for the treatment and / or prevention of sore throat: a systematic review. *Clin Microbiol Infect*. 2019;25(6):673-680. doi:10.1016/j.cmi.2018.12.031
  34. Cernioglo K, Kalanetra KM, Meier A, Maldonado J, Mills DA, Underwood MA, et al. Multi-Strain Probiotic Supplementation with a Product Containing Human-Native *S. salivarius* K12 in Healthy Adults Increases Oral *S. salivarius*. *Nutrients*. 2021;13(12):4392. doi: 10.3390/nu13124392
  35. Humphreys GJ, Mcbain AJ. Antagonistic effects of *Streptococcus* and *Lactobacillus* probiotics in pharyngeal biofilms. Published online 2019:303-312. doi:10.1111/lam.13133
  36. Pierro F Di, Adami T, Rapacioli G, Giardini N, Streitberger C. Clinical evaluation of the oral probiotic *Streptococcus salivarius* K12 in the prevention of recurrent pharyngitis and/or tonsillitis caused by *Streptococcus pyogenes* in adults. *Expert Opinion on Biological Therapy*. 2013;13(3):339–343. doi: 10.1517/14712598.2013.758711
  37. Lu J jun, Fu L, Tang Z, Zhang C, Qin L. Melatonin inhibits AP-2 $\beta$ /hTERT, NF- $\kappa$ B/COX-2 and Akt/ERK and activates caspase/Cyto C signaling to

enhance the antitumor activity of berberine in lung cancer cells. *Oncotarget*. 2016;7(3):2985–3001.doi: 10.18632/oncotarget.6407

## Lampiran

Lampiran 1 *Ethical Clearance*

  
**UMSU**  
 Unggul | Cerdas | Berprestasi

**KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN**  
 HEALTH RESEARCH ETHICS COMMITTEE  
**FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA**  
 FACULTY OF MEDICINE AND HELATH SCIENCES UNIVERSITY OF MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA

**KETERANGAN LOLOS KAJI ETIK**  
 DESCRIPTION OF ETHICAL APPROVAL  
**"ETHICAL APPROVAL"**  
 No : 34/KEPK/FKUMSU/2025

Protokol penelitian yang diusulkan oleh :  
*The Research protocol proposed by*

Peneliti Utama : Imami Gunawan Mustakim, S  
*Principal in investigator*

Nama Institusi : Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara  
*Name of the Institution* Faculty of Medicine and Health Sciences University of Muhammadiyah Sumatera Utara


Dengan Judul  
*Title*


**"EFEKTIVITAS PENGGUNAAN PROBIOTIK ORAL TERHADAP  
 FREKUENSI FARINGITIS BERULANG: SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW"**  
**"EFFECTIVENESS OF ORAL PROBIOTIC USE ON THE FREQUENCY OF RECURRING PHARYNGITIS  
 : A SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW"**

Dinyatakan layak etik sesuai 7 (tujuh) Standar WHO 2011, yaitu 1) Nilai Sosial, 2) Nilai Ilmiah  
 3) Pemerataan Beban dan Manfaat, 4) Resiko, 5) Bujukan / Eksploitasi, 6) Kerahasiaan dan Privacy, dan  
 7) Persetujuan Setelah Penjelasan, yang merujuk pada Pedoman CIOMS 2016. Hal ini seperti yang ditunjukkan oleh terpenuhinya indikator  
 setiap standar.

*Declared to be ethically appropriate in accordance to 7 (seven) WHO 2011 Standards, 1) Social Values, 2) Scientific Values, 3) Equitable  
 Assesment and Benefits, 4) Risks, 5) Persuasion / Exploitation, 6) Confidentiality and Privacy, and 7) Informed Consent, referring to the 2016  
 CIOMS Guidelines. This is as indicated by the fulfillment of the indicator of each standard*

Pernyataan Laik Etik ini berlaku selama kurun waktu tanggal 01 Desember 2025 sampai dengan tanggal 01 Desember 2026  
*The declaration of ethics applies during the periode December 01, 2025 until December 01, 2026*

Medan, 01 Desember 2025  
 Ketua  
  
 Assoc. Prof. Dr. dr. Nurfadly, MKT



## Lampiran 3 Artikel Ilmiah

**EFEKTIVITAS PENGGUNAAN PROBIOTIK ORAL TERHADAP  
FREKUENSI FARINGITIS BERULANG:  
SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW**

**IMAMI GUNAWAN MUSTAKIM. S<sup>1)</sup>, MUHAMMAD EDY SYAHPUTRA  
NASUTION<sup>2)</sup>, RATIH ANINDITA<sup>2)</sup>, SITI MASLIANA SIREGAR<sup>2)</sup>, QARINA  
HASYALA PUTRI<sup>3)</sup>,**

**DEPARTEMEN ILMU KESEHATAN THT-KL  
FAKULTAS KEDOKTERAN ILMU KESEHATAN  
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA**

Mhd.edysyahputra@umsu.ac.id

**Abstract**

**Background:** Recurrent pharyngitis is a common clinical condition that can reduce patients' quality of life and increase antibiotic use. Therefore, non-antibiotic preventive strategies are needed, one of which is oral probiotic administration that plays a role in maintaining microbiota balance and modulating mucosal immunity. **Objective:** To evaluate the effectiveness of oral probiotics on the frequency of recurrent pharyngitis, to describe the distribution of pharyngitis episodes in patients receiving probiotics compared with control groups, and to identify the most frequently studied probiotic strains in the prevention of recurrent pharyngitis. **Methods:** This study was conducted as a systematic literature review (SLR) using the PRISMA approach for article identification and selection. The literature search yielded 72 articles at the initial identification stage. After screening and full-text eligibility assessment, 5 articles met the inclusion criteria. The included studies consisted of randomized controlled trials and prospective cohort studies. Data were synthesized narratively without meta-analysis, and the risk of bias for cohort studies was assessed using the Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal Checklist. **Results:** The review showed that oral probiotics were associated with a reduction in the frequency of recurrent pharyngitis and a shift toward a milder distribution of episodes compared with control groups. The most frequently studied probiotic strain with the most consistent results was *Streptococcus salivarius* K12. **Conclusion:** Oral probiotics may be an effective additional preventive strategy for reducing the frequency and improving the clinical pattern of recurrent pharyngitis, particularly when appropriate probiotic strains are selected.

**Keywords:** Oral probiotics, PRISMA, Recurrent pharyngitis, Systematic literature review

## Abstrak

**Latar belakang:** Faringitis berulang merupakan masalah klinis yang sering terjadi dan dapat menurunkan kualitas hidup pasien serta meningkatkan penggunaan antibiotik. Upaya pencegahan non-antibiotik diperlukan, salah satunya melalui pemberian probiotik oral yang berperan dalam menjaga keseimbangan mikrobiota dan modulasi imunitas mukosa. **Tujuan:** Menilai efektivitas probiotik oral terhadap frekuensi faringitis berulang, menggambarkan distribusi frekuensi kejadian faringitis pada pasien yang menerima probiotik dibandingkan kelompok kontrol, serta mengidentifikasi *strain* probiotik yang paling banyak diteliti dalam pencegahan faringitis berulang. **Metode:** Penelitian ini merupakan *systematic literature review* (SLR) dengan pendekatan PRISMA. Pencarian literatur menghasilkan 72 artikel pada tahap identifikasi awal. Setelah proses screening dan penilaian kelayakan teks lengkap, diperoleh 5 artikel yang memenuhi kriteria inklusi. Artikel terdiri dari studi *randomized controlled trial* dan kohort prospektif. Sintesis data dilakukan secara naratif tanpa meta-analisis, serta penilaian risiko bias menggunakan *Joanna Briggs Institute* (JBI). **Hasil:** Tinjauan menunjukkan bahwa probiotik oral berhubungan dengan penurunan frekuensi faringitis berulang dan distribusi kejadian yang lebih ringan dibandingkan kelompok kontrol. *Strain* probiotik yang paling banyak diteliti dan menunjukkan hasil paling konsisten adalah *Streptococcus salivarius* K12. **Kesimpulan:** Probiotik oral berpotensi efektif sebagai strategi pencegahan tambahan dalam menurunkan frekuensi dan memperbaiki pola klinis faringitis berulang, terutama dengan pemilihan *strain* yang tepat.

**Kata kunci:** Faringitis berulang, Probiotik oral, *Systematic literature review*, PRISMA

## PENDAHULUAN

Faringitis merupakan salah satu penyakit infeksi saluran pernapasan atas yang paling sering dijumpai baik pada anak maupun dewasa. Kondisi ini umumnya bersifat akut, namun pada sebagian pasien dapat berulang dalam satu tahun sehingga dikenal sebagai faringitis berulang.<sup>1</sup> Kejadian faringitis berulang tidak hanya berdampak pada keluhan klinis yang berulang, tetapi juga berkontribusi terhadap penurunan kualitas hidup serta penggunaan antibiotik yang berulang dan sering kali tidak rasional.<sup>2</sup> Penggunaan antibiotik jangka panjang berisiko meningkatkan resistensi antimikroba serta mengganggu keseimbangan mikrobiota normal pada saluran napas atas.<sup>3</sup>

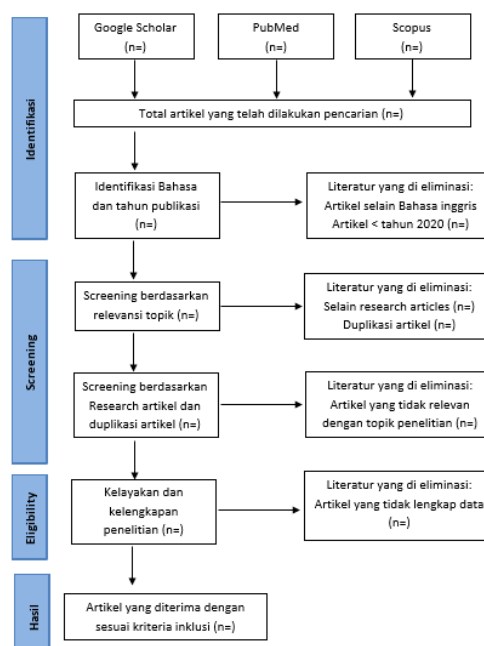
Dalam beberapa tahun terakhir, pendekatan pencegahan non-antibiotik mulai banyak dikembangkan untuk mengatasi faringitis berulang. Salah satu pendekatan yang mendapat perhatian adalah penggunaan probiotik oral. Probiotik merupakan mikroorganisme hidup yang bila diberikan dalam jumlah adekuat dapat memberikan manfaat kesehatan bagi inangnya, termasuk melalui mekanisme kompetisi dengan patogen, produksi substansi antimikroba, serta modulasi respon imun mukosa.<sup>4</sup> Pada konteks kesehatan orofaring, probiotik tertentu diketahui mampu berkolonisasi pada mukosa rongga mulut dan faring sehingga berpotensi menghambat kolonisasi bakteri patogen penyebab faringitis.<sup>5</sup>

Beberapa penelitian klinis melaporkan bahwa probiotik oral, khususnya strain *Streptococcus salivarius* K12, dapat menurunkan frekuensi kejadian faringitis berulang serta memperbaiki pola klinis penyakit.<sup>6,7</sup> Namun demikian, hasil penelitian yang tersedia masih bervariasi dalam hal desain studi, populasi, durasi intervensi, serta luaran yang digunakan. Oleh karena itu, diperlukan suatu tinjauan sistematis yang terstruktur untuk merangkum dan mengevaluasi bukti ilmiah

yang tersedia. Artikel ini bertujuan untuk menilai efektivitas probiotik oral terhadap frekuensi faringitis berulang melalui pendekatan systematic literature review dengan mengacu pada pedoman PRISMA 2020.<sup>8</sup>

## METODE

Penelitian ini merupakan *systematic literature review* yang disusun dan dilaporkan sesuai dengan pedoman *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) 2020*<sup>8</sup>. Pendekatan *systematic review* digunakan untuk memastikan proses pengumpulan, seleksi, dan sintesis bukti ilmiah dilakukan secara sistematis, transparan, dan dapat direplikasi.<sup>9</sup> Review ini bertujuan menilai efektivitas probiotik oral *Streptococcus salivarius* K12 dalam pencegahan faringitis, tonsilitis, dan infeksi saluran napas atas berulang pada manusia.



Gambar 1. Diagram PRISMA

Penelusuran literatur dilakukan pada basis data elektronik PubMed, Scopus, dan Google Scholar. Ketiga basis data dipilih karena mencakup publikasi biomedis dan klinis yang relevan dengan topik penelitian.<sup>9</sup>

Pencarian dilakukan secara sistematis menggunakan kata kunci berdasarkan *Medical Subject Headings (MeSH)*. Kata kunci yang digunakan meliputi istilah terkait probiotik (“probiotic”, “probiotics”), penyakit target (“pharyngitis”, “recurrent pharyngitis”, “streptococcal pharyngitis”, “tonsillopharyngitis”), serta tujuan intervensi (“effectiveness”, “prevention”). Kata kunci dikombinasikan menggunakan operator Boolean dengan strategi pencarian:

(probiotic OR probiotics) AND (pharyngitis OR recurrent pharyngitis OR streptococcal pharyngitis OR tonsillopharyngitis) AND (prevention OR effectiveness).<sup>10</sup>

Artikel yang diperoleh dari proses pencarian diseleksi sesuai alur PRISMA.<sup>8</sup> Duplikasi dihapus terlebih dahulu, kemudian dilakukan skrining judul dan abstrak untuk menilai kesesuaian awal dengan tujuan penelitian. Artikel yang memenuhi kriteria awal selanjutnya menjalani penilaian teks lengkap (*full-text review*) untuk menentukan kelayakan inklusi.<sup>9</sup>

1. Artikel penelitian asli (*original research*).
2. Penelitian yang mengevaluasi probiotik oral pada pasien dengan faringitis berulang.
3. Artikel berbahasa Inggris.
4. Artikel yang melaporkan data frekuensi kekambuhan faringitis.

### Kriteria Eksklusi

1. Artikel berupa opini, editorial, komentar, dan artikel review (narrative review, scoping review, atau systematic review).
2. Penelitian yang menilai probiotik untuk penyakit selain faringitis.

3. Artikel dengan data tidak lengkap atau tidak tersedia *full text*.

Data dari setiap studi yang diinklusi dikumpulkan dan disintesis secara sistematis. Informasi yang diekstraksi meliputi karakteristik penelitian, desain studi, populasi dan jumlah sampel, durasi serta regimen pemberian probiotik, dan luaran klinis utama.<sup>11</sup> Proses ekstraksi dilakukan secara konsisten agar hasil antar studi dapat dibandingkan.

Kualitas metodologis dan potensi risiko bias dinilai secara deskriptif menggunakan *Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal Checklist* yang disesuaikan dengan desain masing-masing penelitian.<sup>12</sup>

Sintesis data dilakukan secara naratif. Pendekatan ini dipilih karena terdapat variasi desain penelitian, karakteristik populasi, serta luaran klinis antar studi sehingga meta-analisis kuantitatif tidak memungkinkan. Hasil tiap penelitian kemudian dibandingkan untuk mengidentifikasi pola temuan, konsistensi hasil, dan kesenjangan penelitian.<sup>9</sup>

### HASIL

Proses penelusuran dan seleksi literatur menghasilkan lima studi yang memenuhi seluruh kriteria inklusi dan dimasukkan dalam analisis akhir.

Gambar 2. Diagram Alur Identifikasi dan

Study	Risk of bias													Overall	
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10	D11	D12	D13		
Di Piero 2012	+	+	+	+	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+
Di Piero 2013	+	+	+	+	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+
Bertuccioli 2024	+	+	+	+	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+

D1: Was true randomization used for assignment of participants to treatment groups?  
 D2: Was allocation to treatment groups concealed?  
 D3: Were treatment groups similar at the baseline?  
 D4: Were participants blind to treatment assignment?  
 D5: Were those delivering treatment blind to treatment assignment?  
 D6: Were outcomes assessors blind to treatment assignment?  
 D7: Were treatment groups treated identically other than the intervention of interest?  
 D8: Was follow up complete and if not, were differences between groups in terms of their follow up adequately described and analyzed?  
 D9: Were participants analyzed in the groups to which they were randomized?  
 D10: Were outcomes measured in the same way for treatment groups?  
 D11: Were outcomes measured in a reliable way?  
 D12: Was appropriate statistical analysis used?  
 D13: Was the trial design appropriate, and any deviations from the standard RCT design (individual randomization, parallel groups) accounted for in the conduct and analysis of the trial?

Judgement  
 - Unclear  
 + Low  
 ○ Not applicable

Seleksi Studi

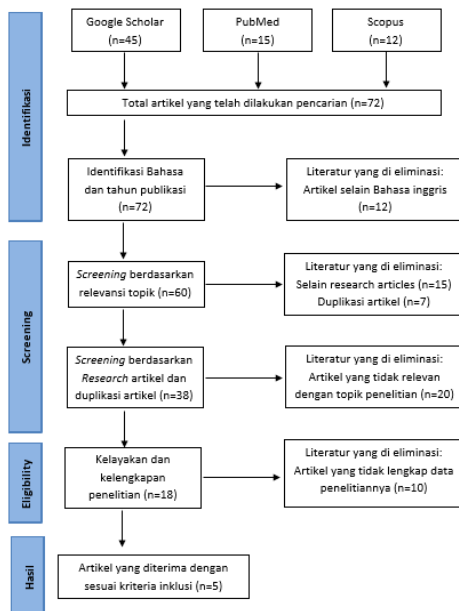
Proses seleksi literatur dilakukan secara bertahap mulai dari identifikasi

Study	Risk of bias											Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10	D11	
Spagnolo 2024	+	+	+	-	-	+	+	-	-	-	+	
Cernioglio 2021	+	+	+	-	-	+	-	-	-	-	+	

D1: Were the two groups similar and recruited from the same population?  
 D2: Were the exposures measured similarly to assign people to both exposed and unexposed groups?  
 D3: Was the exposure measured in a valid and reliable way?  
 D4: Were confounding factors identified?  
 D5: Were strategies to deal with confounding factors stated?  
 D6: Were the groups/participants free of the outcome at the start of the study (or at the moment of exposure)?  
 D7: Were the outcomes measured in a valid and reliable way?  
 D8: Was the follow up time reported and sufficient to be long enough for outcomes to occur?  
 D9: Was follow up complete, and if not, were the reasons to loss to follow up described and explored?  
 D10: Were strategies to address incomplete follow up utilized?  
 D11: Was appropriate statistical analysis used?

Judgement  
 - Unclear  
 + Low  
 ○ Not applicable

artikel pada basis data, penghapusan



Gambar 3 Risiko Bias Studi *Randomized Controlled Trial* berdasarkan *JBICritical Appraisal Checklist*

Gambar 4 Risiko Bias Studi *Kohort* berdasarkan *JBICritical Appraisal Checklist*

Hasil penilaian menunjukkan bahwa studi-studi yang diinklusi secara umum memiliki kualitas metodologis yang baik dengan risiko bias yang relatif rendah.<sup>12</sup>

Lima penelitian yang diinklusi terdiri atas tiga *randomized controlled trial* dan dua studi kohort, yaitu penelitian oleh Di Pierro et al. (2012),<sup>14</sup> Di Pierro et al. (2013),<sup>15</sup> Di Pierro et al. (2018),<sup>16</sup> Bertuccioli et al. (2019),<sup>17</sup> dan Spagnolo et al. (2024).<sup>18</sup> Seluruh penelitian mengevaluasi efektivitas probiotik oral *Streptococcus salivarius* K12 dalam pencegahan faringitis atau infeksi saluran napas atas berulang.

Sebagian besar penelitian melibatkan populasi anak dengan riwayat infeksi saluran napas atas berulang, sedangkan satu penelitian menilai penggunaan probiotik dalam praktik klinis sehari-hari<sup>18</sup>. Durasi intervensi bervariasi antara tiga hingga enam bulan.<sup>14-18</sup>

Karakteristik umum dari kelima studi yang diinklusi menunjukkan kesamaan intervensi berupa pemberian *Streptococcus salivarius* K12 secara oral, baik dalam bentuk tablet hisap maupun sediaan oral lainnya.<sup>14-18</sup> Variasi terdapat pada desain penelitian dan jumlah sampel, namun seluruh studi melaporkan luaran klinis yang sebanding.

<b>Penulis (Tahun)</b>	<b>Judul Artikel</b>	<b>Desain</b>	<b>Populasi &amp; Sampel</b>	<b>Intervensi &amp; Durasi</b>	<b>Luaran Utama</b>
Di Pierro et al. (2012)	Clinical Evaluation of the Oral Probiotic <i>Streptococcus salivarius</i> K12 in the Prevention of Recurrent Pharyngitis	Randomized Controlled Trial (RCT)	Anak dengan riwayat faringitis berulang	<i>S. salivarius</i> K12 oral, 90 hari	Penurunan signifikan kejadian faringitis berulang
Di Pierro et al. (2013)	Use of <i>Streptococcus salivarius</i> K12 in the Prevention of Recurrent Pharyngitis in Children	Randomized Controlled Trial (RCT)	Anak usia sekolah dengan faringitis berulang	<i>S. salivarius</i> K12 oral, ± 3 bulan	Penurunan frekuensi dan kekambuhan faringitis
Di Pierro et al. (2018)	<i>Streptococcus salivarius</i> K12 in the Prevention of Recurrent Upper Respiratory Tract Infections	Randomized Controlled Trial (RCT)	Anak dengan ISPA berulang	<i>S. salivarius</i> K12 oral, ± 3–6 bulan	Penurunan kejadian ISPA, faringitis, dan tonsilitis
Bertuccioli et al. (2019)	<i>Streptococcus salivarius</i> K12 and Recurrent Pharyngotonsillitis: A Prospective Observational Study	Studi Kohort Prospektif	Anak dengan tonsilofaringitis berulang	<i>S. salivarius</i> K12 oral, ± 6 bulan	Penurunan episode tonsilofaringitis dan kebutuhan antibiotik
Spagnolo et al. (2024)	Real-World Effectiveness of <i>Streptococcus salivarius</i> K12 in Preventing Recurrent Upper Respiratory Tract Infections	Studi Kohort (Real-world study)	Anak dengan ISPA berulang	<i>S. salivarius</i> K12 oral, ± 6 bulan	Penurunan kejadian ISPA berulang dan absensi sekolah

Tabel 1. Karakteristik Umum Studi yang Diinklusi.

Pada seluruh *randomized controlled trial*, pemberian *Streptococcus salivarius* K12 secara oral diikuti oleh penurunan kejadian faringitis berulang dibandingkan kelompok kontrol.<sup>14-16</sup> Penelitian Di Pierro et al. (2012) melaporkan penurunan frekuensi faringitis setelah periode intervensi.<sup>14</sup> Penelitian lanjutan Di Pierro et al. (2013) juga melaporkan penurunan kekambuhan faringitis pada anak usia sekolah.<sup>15</sup> Studi Di Pierro et al. (2018) melaporkan penurunan kejadian infeksi saluran napas atas secara keseluruhan, termasuk tonsilitis.<sup>16</sup>

Temuan serupa dilaporkan pada dua studi kohort. Penelitian Bertuccioli et al. (2019) menunjukkan penurunan jumlah episode tonsilofaringitis selama periode tindak lanjut serta penurunan penggunaan antibiotik.<sup>17</sup> Studi Spagnolo et al. (2024) menunjukkan penurunan kejadian infeksi saluran napas atas berulang serta berkurangnya ketidakhadiran sekolah pada anak.<sup>18</sup>

Secara keseluruhan, kelima studi yang diinklusi melaporkan adanya penurunan frekuensi dan kekambuhan infeksi saluran napas atas pada kelompok yang menerima probiotik *Streptococcus salivarius* K12.<sup>14-18</sup>

## Pembahasan

Hasil *systematic literature review* ini menunjukkan bahwa pemberian probiotik oral *Streptococcus salivarius* K12 berhubungan dengan penurunan kejadian faringitis, tonsilitis, dan infeksi saluran napas atas berulang.<sup>14-</sup>

<sup>18</sup> Pola temuan yang konsisten ditemukan pada seluruh studi yang diinklusi, baik pada *randomized controlled trial* maupun studi kohort.<sup>14-18</sup> Hal ini menunjukkan bahwa efek protektif probiotik tidak hanya terlihat dalam kondisi penelitian terkontrol, tetapi juga dalam praktik klinis sehari-hari.<sup>17,18</sup> Temuan tersebut menjadi relevan secara klinis mengingat tingginya angka kekambuhan faringitis, terutama pada populasi anak, serta dampaknya terhadap kualitas hidup dan penggunaan antibiotik berulang.<sup>1,2</sup>

Efektivitas *Streptococcus salivarius* K12 dapat dijelaskan melalui beberapa mekanisme biologis. Probiotik ini mampu berkolonisasi pada mukosa orofaring dan menghasilkan bakteriosin, seperti salivaricin, yang menghambat pertumbuhan bakteri patogen, terutama *Streptococcus pyogenes*, salah satu penyebab utama faringitis bakterial.<sup>5,6</sup> Selain efek antagonistik langsung terhadap patogen, *S. salivarius* K12 juga berperan dalam menjaga keseimbangan mikrobiota orofaring serta memodulasi respons imun mukosa.<sup>4,5</sup> Peningkatan pertahanan imun lokal tersebut berkontribusi terhadap penurunan kejadian infeksi berulang, tidak hanya pada faringitis tetapi juga pada infeksi saluran napas atas lainnya.<sup>6,7</sup>

Perbandingan antara desain penelitian menunjukkan bahwa *randomized controlled trial* memberikan bukti kausalitas yang lebih kuat mengenai efektivitas *S. salivarius* K12,<sup>14-16</sup> sedangkan studi kohort mendukung penerapan temuan dalam kondisi dunia nyata.<sup>17,18</sup>

Kombinasi kedua desain tersebut memperkuat dasar ilmiah penggunaan probiotik sebagai intervensi preventif, karena menunjukkan konsistensi hasil baik dalam setting eksperimental maupun observasional.

Selain manfaat klinis utama, beberapa penelitian juga melaporkan dampak tambahan berupa penurunan penggunaan antibiotik dan berkurangnya absensi sekolah akibat infeksi berulang.<sup>17,18</sup> Temuan ini memiliki implikasi penting dalam konteks kesehatan masyarakat, khususnya dalam upaya menekan penggunaan antibiotik yang tidak rasional dan mengurangi risiko resistensi antimikroba.<sup>3</sup>

Meskipun demikian, beberapa keterbatasan perlu dipertimbangkan. Jumlah studi yang diinklusi masih terbatas dan sebagian besar melibatkan populasi anak,<sup>14-18</sup> sehingga generalisasi hasil pada populasi dewasa masih memerlukan penelitian lebih lanjut. Selain itu, terdapat variasi dalam durasi intervensi, ukuran sampel, serta metode pelaporan luaran klinis antar penelitian.<sup>14,18</sup> Heterogenitas tersebut menjadi alasan tidak dilakukannya meta-analisis kuantitatif dan membatasi perbandingan besaran efek secara numerik. Namun demikian, konsistensi arah temuan antar studi tetap memberikan kekuatan terhadap kesimpulan review ini.

### Kesimpulan

Berdasarkan hasil *systematic literature review* yang disusun sesuai pedoman PRISMA 2020, pemberian probiotik oral *Streptococcus*

*salivarius* K12 berhubungan dengan penurunan kejadian faringitis dan infeksi saluran napas atas berulang. Bukti yang berasal dari tiga *randomized controlled trial* dan dua studi kohort menunjukkan hasil yang konsisten, sehingga *S. salivarius* K12 berpotensi digunakan sebagai strategi pencegahan non-antibiotik dalam praktik klinis.

Penelitian lanjutan dengan desain yang lebih seragam, jumlah sampel yang lebih besar, serta keterlibatan populasi dewasa masih diperlukan untuk memperkuat rekomendasi klinis.

### Saran

Probiotik oral *Streptococcus salivarius* K12 dapat dipertimbangkan sebagai strategi pencegahan infeksi saluran napas atas berulang, khususnya pada populasi anak dengan riwayat kekambuhan. Penelitian selanjutnya disarankan menggunakan desain penelitian yang lebih seragam, ukuran sampel yang lebih besar, serta pelaporan luaran klinis yang terstandarisasi agar memungkinkan dilakukan meta-analisis kuantitatif dan memperkuat rekomendasi klinis.

### REFERENSI

1. Bisno AL, Gerber MA, Gwaltney JM Jr, Kaplan EL, Schwartz RH. Practice guidelines for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. *Clin Infect Dis.* 2002;35(2):113–125. DOI: 10.1086/340949
2. Wessels MR. Clinical practice. Streptococcal pharyngitis. *N Engl J Med.* 2011;364(7):648–

655. DOI: 10.1056/NEJMcp1009126
3. Ventola CL. The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. *P T*. 2015;40(4):277–283.
  4. Hill C, Guarner F, Reid G, et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014; 11(8):506–514. DOI: 10.1038/nrgastro.2014.66
  5. Wescombe PA, Hale JD, Heng NCK, Tagg JR. Developing oral probiotics from *Streptococcus salivarius*. *Future Microbiol*. 2012;7(12):1355–1371. DOI: 10.2217/fmb.12.113
  6. Di Pierro F, Adami T, Rapacioli G, Giardini N, Streitberger C. Clinical evaluation of the oral probiotic *Streptococcus salivarius* K12 in the prevention of recurrent pharyngitis and/or tonsillitis caused by *Streptococcus pyogenes* in children. *Expert Opin Biol Ther*. 2012;12(3):339–343. DOI: 10.1517/14712598.2012.657655
  7. Di Pierro F, Adami T, Rapacioli G, Giardini N, Streitberger C. Use of *Streptococcus salivarius* K12 in the prevention of streptococcal and viral pharyngotonsillitis in children. *Ther Clin Risk Manag*. 2013;9:121–127. DOI: 10.2147/TCRM.S43147
  8. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. DOI: 10.1136/bmj.n71
  9. Aromataris E, Munn Z, eds. *JBI Manual for Evidence Synthesis*. Joanna Briggs Institute; 2020.
  10. McFarland LV. From yaks to yogurt: the history, development, and current use of probiotics. *Clin Infect Dis*. 2015;60(Suppl 2):S85–S90. DOI: 10.1093/cid/civ054
  11. Tagg JR, Dierksen KP. Bacterial replacement therapy: adapting “germ warfare” to infection prevention. *Trends Biotechnol*. 2003;21(5):217–223. DOI: 10.1016/S0167-7799(03)00063-5
  12. Hale JD, Heng NCK, Jack RW, Tagg JR. Identification of the bacteriocin salivaricin A produced by *Streptococcus salivarius* K12. *Appl Environ Microbiol*. 2005;71(2):1109–1114. DOI: 10.1128/AEM.71.2.1109-1114.2005
  13. World Health Organization. *Antimicrobial resistance: global report on surveillance*. WHO; 2014.
  14. Di Pierro F, Adami T, Rapacioli G, Giardini N, Streitberger C. Preventive use of *Streptococcus salivarius* K12 in recurrent streptococcal pharyngotonsillitis. *Expert Opin Biol Ther*. 2012;12(3):339–343. DOI: 10.1517/14712598.2012.657655
  15. Di Pierro F, Adami T, Rapacioli G, Giardini N. Use of *Streptococcus salivarius* K12 in children with recurrent pharyngotonsillitis. *Ther Clin Risk Manag*. 2013;9:121–127. DOI: 10.2147/TCRM.S43147
  16. Di Pierro F, Colombo M, Zanvit A, Risso P, Rottoli AS. Positive

- clinical outcomes derived from using *Streptococcus salivarius* K12 to prevent streptococcal pharyngotonsillitis and other respiratory infections in children. *Drug Healthc Patient Saf.* 2018;10:87–92. DOI: 10.2147/ D HPS.S161283
17. Bertuccioli A, Rubini A, Giusti M, et al. Effect of *Streptococcus salivarius* K12 on recurrent pharyngotonsillitis in children: a cohort study. *Int J Gen Med.* 2019;12:213–218. DOI: 10.2147/ IJGM.S196615
18. Spagnolo AM, Ottria G, Amicizia D, et al. Real-world evaluation of *Streptococcus salivarius* K12 in preventing recurrent upper respiratory tract infections in pediatric population. *Children (Basel).* 2024. DOI: 10.3390/ children110100