

Tinjauan Pustaka

PEMANFAATAN MINUMAN KEFIR SEBAGAI BAGIAN UPAYA PREVENTIF TERHADAP INFEKSI PNEUMONIA

Muhammad Luthfi Adnan

Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas
Kedokteran, Universitas Islam Indonesia,

Abstrak

Pendahuluan: Pneumonia merupakan infeksi jaringan paru-paru yang bersifat akut dan dapat disebabkan oleh bakteri, virus, jamur, paparan bahan kimia atau pengaruh dari infeksi lainnya. Pneumonia menjadi salah satu infeksi penyebab kematian terbanyak di dunia setelah penyakit diare. Penyakit pneumonia disebabkan oleh beberapa mikroorganisme antara lain yaitu *Haemophilus influenza* tipe B (HiB), *Streptococcus pneumoniae*, virus influenza dan *respiratory syncytial virus* (RSV). Penggunaan antibiotik saat ini menjadi salah satu penatalaksanaan yang penting untuk penanganan penyakit pneumonia. Namun, dengan adanya ancaman resistensi antimikroba sehingga diperlukan terapi untuk mengeradikasi patogen dan mencegah resistensi. Salah satu minuman probiotik yang memiliki potensi dalam terapi pneumonia adalah kefir. Kefir merupakan minuman fermentasi dari susu sapi atau kambing yang mengandung banyak probiotik. Kefir saat ini populer karena memiliki banyak manfaat kesehatan bagi tubuh. Perkembangan ilmu pengetahuan saat ini menunjukkan adanya potensi minuman probiotik kefir untuk mencegah infeksi pneumonia.

Metode: Metode yang digunakan dalam penyusunan tinjauan pustaka adalah dengan pencarian literatur dengan menggunakan kombinasi kata kunci “kefir”, “pneumonia”, dan “probiotik”.

Pembahasan: Studi literatur ini menunjukkan bahwa minuman probiotik kefir memiliki efek antibakterial untuk mencegah infeksi pneumonia. Kandungan bakteri probiotiknya yang kompleks antara bakteri asam laktat spesifik, bakteri penghasil asam asetat dan bakteri fermentasi laktosa dan non-laktosa yang saling bersimbiosis menstimulus sistem imun untuk mencegah patogen infeksi pneumonia. Komponen bakteri probiotik dalam kefir mampu menurunkan tingkat konsumsi antibiotik dan menurunkan risiko resistensi antimikroba yang dapat menyulitkan terapi infeksi pneumonia.

Kesimpulan: Minuman probiotik dari kefir yang memiliki kandungan bakteri probiotik yang tinggi dapat menurunkan risiko infeksi pneumonia.

Kata kunci: kefir, pneumonia, probiotik

THE UTILIZATION OF KEFIR BEVERAGES FOR PREVENTIVE ACTION AGAINST PNEUMONIA INFECTION

ABSTRACT

Introduction: Pneumonia is an acute infection of the lungs and can be caused by bacteria, viruses, fungi, chemical exposure or the influence of other infections. Pneumonia is one of the diseases that cause the most deaths in the world after diarrhoea. Pneumonia caused by several microorganisms includes *Haemophilus influenza* type B (HiB), *Streptococcus pneumoniae*, influenza virus and *respiratory syncytial virus* (RSV). The use of antibiotics is now one of the important treatments for the management of pneumonia. However, with the challenge of antimicrobial resistance, therapy is needed to eradicate pathogens and prevent resistance. One probiotic drink that has potential in the treatment of pneumonia is kefir. Kefir is a fermented beverage from cow or goat milk which contains a lot of probiotics. Kefir is currently popular because it has many health benefits for the body. The



development of science now shows the potential of kefir probiotic drinks to prevent pneumonia infection.

Method: The method used in the preparation of literature review is to search literature by using a combination of the keywords "kefir", "pneumonia", and "probiotic".

Discussion: This literature study proves that probiotic drinks have an antibacterial effect to prevent pneumonia infection. The complex content of probiotic bacteria between specific lactic acid bacteria, acetic acid-producing bacteria and lactose and non-lactose fermenting bacteria that symbiotic with each other stimulates the immune system to be used for pathogens of pneumonia infection. The component of probiotic bacteria in kefir can reduce the level of antibiotic and antimicrobial consumption which can complicate the treatment of pneumonia infections.

Conclusion: Probiotic drinks from kefir which have a high content of probiotic bacteria can reduce the risk of pneumonia infection.

Keywords: kefir, pneumonia, probiotics

1. PENDAHULUAN

Penyakit pneumonia telah menjadi salah satu infeksi saluran pernafasan bawah akut atau *Acute Lower Respiratory Infection* (ALRI) yang paling sering terjadi di dunia saat ini. Setiap tahunnya, kasus pneumonia telah mencapai 120-156 juta kasus yang mana 2,38 juta diantaranya menyebabkan kematian. Pada anak-anak yang berusia kurang dari 5 tahun, pneumonia menyebabkan kematian hingga 1 juta kematian yang merupakan 15% dari total kematian pada anak-anak. 90-95% dari kematian pada anak-anak terjadi di negara-negara berkembang.^[1]

Di Indonesia, pneumonia merupakan penyebab kematian kedua pada balita setelah diare dan merupakan penyakit respiratori utama penyebab kematian pada balita. Berdasarkan data dari Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) 2013, angka kejadian pneumonia meningkat dari 2,1% pada tahun 2007 menjadi 2,7% pada tahun 2013. Kematian bayi akibat pneumonia cukup tinggi, yang mana pada tahun 2007 15,5% kematian bayi di Indonesia diakibatkan oleh infeksi pneumonia.^[2]

Selain pada anak-anak usia dibawah 5 tahun, pneumonia juga merupakan salah satu infeksi yang sering terjadi pada lansia. Pneumonia merupakan penyebab kematian keenam pada penduduk usia >65 tahun. Di Amerika Serikat, pneumonia dan influenza merupakan penyebab kematian kedelapan pada segala kelompok usia.^[3] Di Jepang, kasus pneumonia setiap tahunnya mencapai 1,9 juta kasus dan 70% dari seluruh

kasus terjadi pada penduduk usia >65 tahun dan merupakan penyebab kematian ketiga pada lansia di Jepang.^[4]

Insidensi pneumonia dapat menyebabkan kerugian ekonomi yang cukup tinggi. Berdasarkan data penelitian yang dilakukan oleh Zhang *et al* (2016), setiap kasus pneumonia pada anak-anak mengakibatkan kerugian ekonomi mencapai US\$ 242,7 atau setara dengan lebih dari 3,53 juta rupiah. Pada usia produktif, infeksi pneumonia dapat menyebabkan kerugian ekonomi akibat kehilangan produktifitas kerja dan biaya pengobatan hingga mencapai US\$ 2.145 atau setara dengan lebih dari 30 juta pada setiap pasien.^[3]

Pneumonia merupakan infeksi jaringan paru-paru yang bersifat akut dan dapat disebabkan oleh bakteri, virus, jamur, paparan bahan kimia atau pengaruh dari infeksi lainnya. Beberapa tanda infeksi pneumonia antara lain gejala batuk, kesulitan nafas seperti nafas dalam dan cepat serta tarikan dinding dada bagian bawah ke dalam. Transmisi dari mikroorganisme penyebab infeksi pneumonia dapat melalui udara lewat *droplet* penderita baik secara langsung ataupun tidak langsung.^[2]

Pneumonia dapat ditimbulkan oleh beberapa mikroorganisme. Beberapa mikroorganisme yang dapat menyebabkan infeksi pneumonia yang cukup parah antara lain *Haemophilus influenza* tipe B (HiB), *Streptococcus pneumoniae*, virus influenza dan *respiratory syncytial virus* (RSV). Infeksi *Streptococcus pneumoniae* merupakan penyebab kematian tertinggi pada kasus pneumonia yang mencapai 1,18 juta

kematian dan penyebab paling umum terjadi dan diikuti dengan RSV. Sedangkan virus influenza dan infeksi HiB tidak banyak menimbulkan kematian namun memiliki angka insidensi yang cukup tinggi.^[5]

Beberapa faktor risiko yang dapat meningkatkan terjadinya infeksi pneumonia antara lain frekuensi pemberian ASI pada anak yang kurang, aktivitas merokok oleh orang terdekat, dan gizi buruk pada pneumonia anak-anak.^[6] Sementara faktor risiko terjadinya infeksi pneumonia pada dewasa antara lain ventilasi di rumah, kondisi lingkungan kerja dan kondisi immunosupresi pada pasien kanker dan penderita HIV/AIDS.^[4]

Penanganan infeksi pneumonia saat ini dengan menggunakan terapi antibiotik. Beberapa antibiotik yang umumnya diberikan antara lain azitromisin, klaritromisin maupun antibiotik betalaktam seperti amoksisilin sering diberikan pada pasien pneumonia baik pada pasien rawat inap maupun pasien rawat jalan. Beberapa antibiotik fluoroquinolon juga dapat diberikan pada pasien rawat inap dengan risiko infeksi *Pseudomonas* serta pemberian makrolida.^[7] Pada penanganan pneumonia virus, dapat digunakan antiviral oseltamivir yang dapat menurunkan demam lebih cepat dibandingkan tanpa penggunaan oseltamivir.^[8]

Saat ini, permasalahan resistensi antimikroba telah menjadi permasalahan dalam penatalaksanaan pneumonia. Diperlukan diagnosis yang rinci berdasarkan tes DNA untuk menurunkan risiko kejadian dari resistensi mikroba oleh patogen penyebab pneumonia.^[9] Perkembangan penelitian untuk mencegah resistensi salah satunya adalah dengan menggunakan bakteri pada minuman probiotik sebagai terapi kuratif yang memiliki potensi untuk mengeradikasi patogen dan mencegah resistensi. Salah satu minuman probiotik yang memiliki potensi dalam terapi pneumonia adalah kefir.

2. METODE

Pencarian sumber pustaka yang digunakan untuk literature review secara komprehensif dilakukan pada Januari-

Maret 2020 dengan menggunakan mesin pencarian *Google Scholar*, *Pubmed*, dan *Science Direct*. Pencarian literature menggunakan kombinasi kata kunci "kefir", "pneumonia", dan "probiotik". Referensi yang digunakan berupa *fulltext* berbahasa Inggris dan Indonesia dengan publikasi antara tahun 2010-2020 dan menyertakan salah satu dari kata kunci berupa "kefir", "pneumonia", dan "probiotik".

3. PEMBAHASAN

3.1 Patogenesis Infeksi Pneumonia

Infeksi pneumonia dapat menimbulkan manifestasi klinis akibat beberapa mekanisme pertahanan tubuh di saluran pernafasan. Beberapa mekanisme pertahanan pada saluran pernafasan antara lain eskalator mukosiliar, protein surfaktan dan peptida antimikroba paru. Ketika patogen mencapai dasar alveolus, makrofag alveolus akan mengidentifikasi ancaman dari patogen dan memfagositosis patogen dan memodulasi sistem imun.^[10]

Terdapat beberapa perbedaan antara virus dan bakteri dalam induksi pertahanan tubuh untuk melawan infeksi. Pada virus seperti influenza, aktivitas virus yang menyerang sel epitelial pada paru-paru dan menginduksi sekresi mukus pada saluran pernafasan bawah. Sementara aktivitas bakteri dapat melalui toksin yang dihasilkan ataupun komponen struktural dari bakteri seperti kapsul polisakarida, DNA bakteri, dan protein bakteri seperti pneumolisin dan bakteriosin dapat menginduksi peradangan dan cedera pada paru-paru.^[8]

Sistem imun yang berperan pada perlindungan paru adalah neutrofil dan monosit yang bekerja dengan memfagosit virus dan bakteri secara utuh serta debris nekrotik.^[8] Neutrofil merupakan komponen utama dalam sistem imunitas paru. Neutrofil memiliki masa hidup yang pendek, berkisar hingga 8 jam dan memiliki kemampuan untuk melepaskan enzim antimikroba, oksigen reaktif dan spesies nitrogen untuk membunuh patogen namun dapat merusak jaringan paru hingga menimbulkan manifestasi klinis pada pneumonia.^[10]

3.2 Potensi Terapeutik dari Minuman Probiotik Kefir

Minuman kefir telah ada sejak 2000 SM dan berasal dari Pegunungan Kaukasus, Tibet dan Mongolia. Kata kefir diambil dari bahasa Slavia “*keir*” yang berarti “hidup sehat” dan “sejahtera” karena efek menyehatkan dari konsumsi kefir. Kefir berbeda dari produk fermentasi lainnya karena kandungan bakteri probiotiknya yang kompleks antara bakteri asam laktat spesifik, bakteri penghasil asam asetat dan bakteri fermentasi laktosa dan non-laktosa yang saling bersimbiosis.^[11]

Kefir dapat diproduksi dari bahan dasar berupa susu sapi, unta, kambing atau kerbau yang difermentasikan pada suhu 8-25° C selama 10-40 jam. *Starter* kefir yang terdiri dari 300 mikroorganisme yang terdiri dari *Lactobacilli*, *Lactococci*, *Streptococci*, bakteri asam asetat dan bakteri lainnya. Setelah fermentasi, kefir disaring untuk memisahkan starter sehingga kefir siap dikonsumsi. Starter kefir dapat bertambah 2% sejak fermentasi untuk membentuk biomassa baru sehingga memungkinkan untuk fermentasi terus-menerus.^[11]

Kefir memiliki efek antibakteri terhadap banyak patogen penyebab infeksi karena pembentukan asam organik, hidrogen peroksida, asetaldehida, dan bakteriosin. Aktivitas antimikroba dari kefir memiliki aktivitas yang sama efektifnya dengan antibiotik ampicilin dan gentamisin. Selain itu, kefir juga memiliki sifat protektif dari kerusakan oleh bakteri patogen tingginya aktivitas dehidrogenase mitokondria terhadap patogen seperti *Staphylococcus aureus* dan *Bacillus cereus*.^[12]

Kefir juga memiliki efek imunomodulator pada bagian gastrointestinal dan sistemik. Hal ini dikarenakan kandungan bakteri probiotik pada kefir yang dapat memodulasi sistem imun tubuh melalui aktivasi sel *natural killer*, sel dendritik, sel limfosit intraepitelial dan makrofag yang memiliki peran penting pada sistem imun bawaan. Bakteri probiotik pada kefir yang berperan sebagai imunomodulator yaitu dari famili *Lactobacilli* seperti *L. reuteri*, *L.*

sakei, *L. rhamnosus* dan *L. plantarum*. Bakteri probiotik tersebut bekerja dengan berikatan dengan mengaktivasi reseptor aril hidrokarbon pada makrofag dan sel dendritik, sehingga akan terjadi stimulus pelepasan sitokin proinflamasi TNF- α dari sel epitel dan meningkatkan sistem imun dalam melawan invasi patogen.^[13]

Selain sebagai imunomodulator pada sistem imun bawaan, kefir juga memiliki potensi antiinflamasi melalui senyawa peptida bioaktif. Senyawa yang dihasilkan dari bakteri probiotik tersebut memiliki kemampuan untuk mengembalikan permeabilitas usus. Selain itu, aktivitas probiotik dengan menekan aktivitas sel Th2 dalam memproduksi IgE, interleukin-4 (IL-4) dan IL-13 sehingga mampu mencegah asma dan reaksi alergi.^[11,14] Selain itu, aktivitas antiinflamasi kefir berperan pada penurunan peradangan paru-paru seperti penurunan kadar sitokin proinflamasi serta *C-reactive protein* (CRP).^[15]

3.3 Potensi Probiotik Kefir Terhadap Infeksi Pneumonia

Kefir memiliki sifat imunomodulasi yang dapat memodulasi sistem imun dari saluran nafas melalui hubungan *gut-lung axis* dari saluran cerna. *Gut-lung axis* merupakan poros hubungan sistem limfatik yang dipengaruhi antara saluran cerna dengan paru-paru. Penelitian mengenai *gut-lung axis* yang dilakukan Chen *et al* (2011) menunjukkan bahwa pemberian antibiotik pneumonia menurunkan aktivitas makrofag alveolar sehingga meningkatkan risiko mortalitas sebesar 30%. Penelitian dari Gorman *et al* (2013) juga menunjukkan aktivitas induksi keparahan asma melalui pemberian vitamin D yang dapat memproduksi granulosit pada cairan *bronchoalveolar lavage* (BAL).^[16]

Efek probiotik kefir sebagai imunomodulator pada kesehatan saluran respiratori memiliki kemampuan untuk meningkatkan sistem imun bawaan pada pasien pneumonia melalui peningkatan kesehatan dari saluran gastrointestinal. Beberapa mekanisme telah diteliti mengenai kerja bakteri probiotik dalam memengaruhi kesehatan paru-paru antara lain melalui aktivasi *Toll Like*

Receptor (TLR) dan aktivasi limfosit dari sel T dan sel B.^[17]

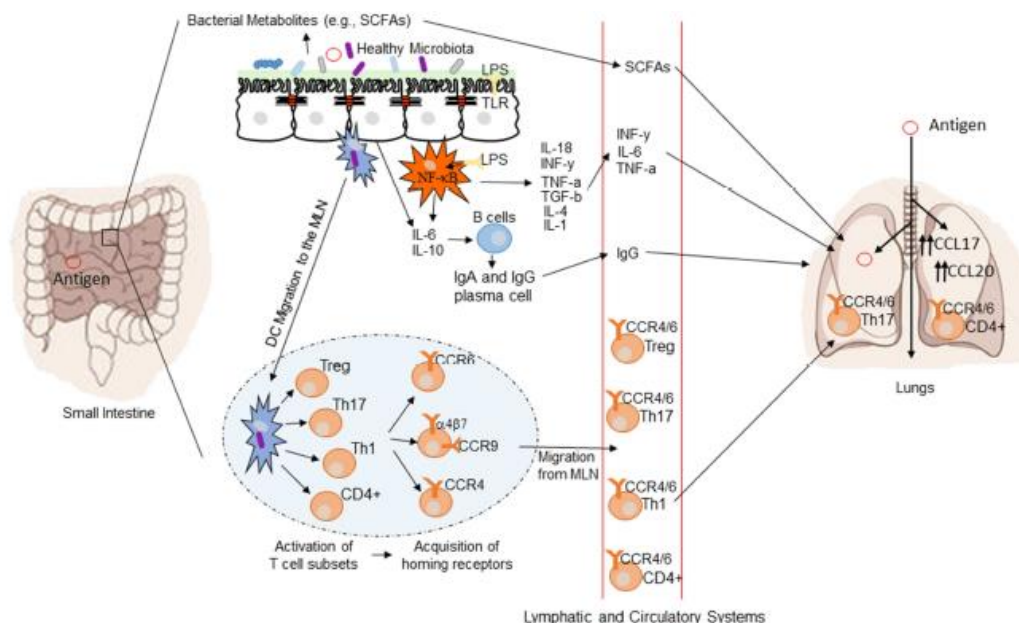
Kandungan metabolit dari bakteri probiotik dari kefir, yaitu berupa *short chain fatty acid* (SCFA) yang dihasilkan dari bakteri *Lactobacilli* memengaruhi sel epitel dan sel imun melalui aktivasi TLR dan sel dendritik (*dendritic cells/DCs*). Pada aktivasi TLR akan menimbulkan ekspresi dari pensinyalan *nuclear factor κ B* (NF- κ B) sehingga mengekspresikan sitokin proinflamasi seperti IL-6, TNF- α , dan IFN- γ .^[18] Aktivasi melalui DC berefek pada aktivasi sel T pada *mesenteric lymph node* (MLN) dan mempromosikan sel Treg, sel Th1, sel Th17 dan sel CD4+ oleh sel B serta mengekspresikan ligan *C-C chemokine receptor type 4* (CCR4) dan *C-C chemokine receptor type 6* (CCR6). Hasil dari ekspresi oleh TLR dan sel T dan sel B tersebut akan masuk ke sistem sirkulasi limfatik sehingga meningkatkan tingkat imunitas pada paru-paru (Gambar 1).^[17]

Beberapa penelitian saat ini menunjukkan adanya kegunaan dari kefir dalam melawan infeksi dari patogen penyebab pneumonia. Studi yang dilakukan oleh Cook *et al* (2016) menunjukkan tingkat risiko yang rendah dari penggunaan probiotik dari *Lactobacillus rhamnosus* yang

merupakan salah satu dari kefir. Hasil yang ditunjukkan pada uji coba pada 14 pusat kesehatan di Amerika Serikat dan Kanada menunjukkan adanya penurunan risiko infeksi pneumonia pada ventilasi mekanik hingga mencapai 19% dibandingkan dengan penggunaan antibiotik. Selain itu, efek samping yang ditimbulkan juga rendah sedangkan pada pemberian antibiotik dapat menimbulkan insidensi diare akibat antibiotik.^[19]

Studi yang dilakukan oleh Rongrungruang *et al* (2015) juga menunjukkan bahwa salah satu bakteri probiotik dalam kefir, yaitu *Lactobacillus casei* juga menunjukkan ada penurunan risiko infeksi pneumonia pada pasien dengan bantuan ventilasi mekanik. Selain itu, pemberian bakteri probiotik dengan dosis 80 mL yang mengandung 8×10^9 *colony-forming units* (CFU) juga dapat mencegah kolonisasi bakteri patogen pada orofaring dan bakteremia pada pasien.^[20]

Berdasarkan studi yang dilakukan oleh Shin *et al* (2015), beberapa penelitian mengenai probiotik pada kefir memiliki efek menurunkan risiko terjadinya pneumonia akibat ventilasi mekanik dan angka mortalitas akibat infeksi pneumonia. Pemberian probiotik yang terdapat pada kefir juga memiliki



Gambar 1. Kerja Bakteri Probiotik pada Stimulasi Imunitas Paru-Paru.^[17]

efek samping yang minimal dan risiko rekuren yang lebih rendah, salah satunya pada anak-anak dan pasien lansia yang memiliki risiko mortalitas akibat pneumonia. Selain itu, pemberian probiotik juga mampu menurunkan konsumsi antibiotik sehingga dapat mencegah risiko resistensi antimikroba.^[21]

4. KESIMPULAN

Pneumonia merupakan salah satu penyakit infeksi saluran pernafasan yang paling sering terjadi sampai saat ini. Tatalaksana dalam penanganan pneumonia sampai saat ini berupa pemberian antibiotik seperti azitromisin dan amoksisilin. Saat ini, pemanfaatan minuman probiotik dari kefir memiliki potensi untuk mencegah infeksi pneumonia. Bakteri probiotik pada kefir diketahui memiliki efek imunomodulator yang dapat meningkatkan sistem imun pada tubuh untuk mencegah infeksi pneumonia. Beberapa penelitian menunjukkan efek samping pemberian kefir yang lebih rendah dibandingkan dengan antibiotik serta dapat menurunkan risiko terjadinya resistensi antimikroba. Tantangan potensi dari kefir dalam pencegahan infeksi pneumonia untuk saat ini adalah belum diketahui dosis efektif dalam penanganan infeksi pneumonia. Selain itu, studi yang dilakukan masih terbatas sehingga diperlukan studi lebih lanjut pada populasi yang lebih luas.

DAFTAR PUSTAKA

1. DeAntonio R, Yarzabal JP, Cruz JP, Schmidt JE, Kleijnen J. Epidemiology of community-acquired pneumonia and implications for vaccination of children living in developing and newly industrialized countries: A systematic literature review. *Hum Vaccines Immunother*. 2016;12(9):2422–40.
2. Anwar A, Dharmayanti I. Pneumonia Among Children Under Five Years of Age in Indonesia. *J Kesehat Masy Indones*. 2014;8(8):359–65.
3. Broulette J, Yu H, Pyenson B, Iwasaki K, Sato R. The incidence rate and economic burden of community-acquired pneumonia in a working-age population. *Am Heal Drug Benefits*. 2013;6(8):494–503.
4. Konomura K, Nagai H, Akazawa M. Economic burden of community-acquired pneumonia among elderly patients: a Japanese perspective. *Pneumonia*. 2017;9(1):19.
5. Troeger C, Blacker B, Khalil IA, Rao PC, Cao J, Zimsen SRM, et al. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory infections in 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(11):1191–210.
6. Efni Y, Machmud R, Pertiwi D. Faktor Risiko yang Berhubungan dengan Kejadian Pneumonia pada Balita di Kelurahan Air Tawar Barat Padang. *J Kesehat Andalas*. 2016;5(2):365–70.
7. Mantero M, Tarsia P, Gramegna A, Henchi S, Vanoni N, Di Pasquale M. Antibiotic therapy, supportive treatment and management of immunomodulation-inflammation response in community acquired pneumonia: Review of recommendations. *Multidiscip Respir Med*. 2017;12(1):1–9.
8. Lee KY. Pneumonia, acute respiratory distress syndrome, and early immune-modulator therapy. *Int J Mol Sci*. 2017;18(2).
9. Sudoyo A, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Edisi VI. Jakarta: InternaPublishing; 2014.
10. Pechous RD. With Friends Like These: The Complex Role of Neutrophils in the Progression of Severe Pneumonia. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017;7(May).
11. Rosa DD, Dias MMS, Grześkowiak ŁM, Reis SA, Conceição LL, Peluzio MDCG. Milk kefir: Nutritional, microbiological and health benefits. *Nutr Res Rev*. 2017;30(1):82–96.
12. Guzel-Seydim ZB, Kok-Tas T, Greene AK, Seydim AC. Review: Functional properties of kefir. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2011;51(3):261–8.

13. Lukic J, Chen V, Strahinic I, Begovic J, Lev-Tov H, Davis SC, et al. Probiotics or pro-healers: the role of beneficial bacteria in tissue repair. *Wound Repair Regen.* 2017;25(6):912–22.
14. Oeser K, Maxeiner J, Symowski C, Stassen M, Voehringer D. T cells are the critical source of IL-4/IL-13 in a mouse model of allergic asthma. *Allergy.* 2015;70(11):1440–1449.
15. Li B, Zheng J, Zhang X, Hong S. Probiotic *Lactobacillus casei* Shirota improves efficacy of amoxicillin-sulbactam against childhood fast breathing pneumonia in a randomized placebo-controlled double blind clinical study. *J Clin Biochem Nutr.* 2018;63(3):233–7.
16. He Y, Wen Q, Yao F, Xu D, Huang Y, Wang J. Gut–lung axis: The microbial contributions and clinical implications. *Crit Rev Microbiol.* 2017;43(1):81–95.
17. Samuelson DR, Welsh DA, Shellito JE. Regulation of lung immunity and host defense by the intestinal microbiota. *Front Microbiol.* 2015;6(OCT):1–14.
18. Zolnikova O, Komkova I, Potskherashvili N, Trukhmanov A, Ivashkin V. Application of probiotics for acute respiratory tract infections. *Ital J Med.* 2018;12(1):32–8.
19. Cook DJ, Johnstone J, Marshall JC, Lauzier F, Thabane L, Mehta S, et al. Probiotics: Prevention of Severe Pneumonia and Endotracheal Colonization Trial-PROSPECT: A pilot trial. *Trials.* 2016;17(1):1–10.
20. Rongrungruang Y, Krajangwittaya D, Pholtawornkulchai K, Tiengrim S, Thamlikitkul V. Randomized controlled study of probiotics containing *Lactobacillus casei* (Shirota strain) for prevention of ventilator-associated pneumonia. *J Med Assoc Thai.* 2015;98(3):253–9.
21. Shin Y, Kim T, Kim K. Probiotics used for respiratory diseases. *J Bacteriol Virol.* 2015;45(2):79–92.