

Potensi Agen Probiotik *Lactobacillus Rhamnosus* Sebagai Modalitas Terapi Asma

Mohamad Reihansyah Deswindra¹, Razmi Zakiah Oktarlina², Eka Cania Bustomi³

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

²Bagian Farmakologi dan Ilmu Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

³Bagian Kedokteran Komunitas, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Asma merupakan penyakit saluran napas yang ditandai dengan serangan batuk berulang disertai sesak napas dengan bunyi yang khas yaitu bunyi mengi. Asma dapat menyerang semua kelompok umur, namun paling banyak asma terjadi pada anak-anak. Asma dapat dibedakan menjadi tiga kategori yaitu, asma idiopatik, asma alergi, dan asma campuran. Patofisiologi terjadinya asma utamanya disebabkan oleh reaksi autoimun akibat alergen, peran sel T helper sangat penting dalam pelepasan mediator-mediator inflamasi yang menyebabkan manifestasi gejala asma. *Lactobacillus rhamnosus* merupakan bakteri gram positif yang umumnya dapat ditemukan pada makanan hasil fermentasi, saluran pencernaan, dan saluran vagina. Bakteri ini diketahui sebagai agen probiotik yang salah satunya dapat digunakan untuk mencegah gejala inflamasi. Penelitian yang dilakukan pada hewan coba membuktikan bahwa bakteri ini dapat mencegah reaksi inflamasi dengan cara menurunkan kadar dari sel T helper dan menekan pengeluaran dari sitokin terutama IFN- γ . Selain itu agen probiotik ini dapat meningkatkan kadar dari sel T regulator yang dapat mencegah produksi dari sitokin dan sel T helper. Potensi *Lactobacillus rhamnosus* sebagai modalitas terapi asma sudah terbukti pada penelitian hewan coba dan dapat digunakan sebagai terapi asma di masa depan.

Kata Kunci: agen probiotik, asma, inflamasi, *Lactobacillus rhamnosus*, terapi.

The Potential of Probiotic Agent *Lactobacillus rhamnosus* As a Modality of Asthma Therapy

Abstract

Asthma is an airway disease that is characterized by recurrent cough attacks with shortness of breath with a unique sound that is wheezing. Asthma can affect all age of groups, but most asthma occurs in children. Asthma can be divided into three categories: idiopathic asthma, allergic asthma, and mixed asthma. Pathophysiology of asthma is caused by an autoimmune reaction primarily due to allergens, the role of T helper cells are very important in the release of inflammatory mediators that lead to the manifestation of symptoms of asthma. *Lactobacillus rhamnosus* is a gram-positive bacterium that can generally be found in fermented foods, gastrointestinal tract, and the vaginal canal. These bacteria known as probiotic agents, one of which uses can be used to prevent the symptoms of inflammation. Studies conducted in animal experiments proved that this bacteria may prevent the inflammatory reaction by lowering the levels of T-helper cells and can suppresses cytokine secretion, especially IFN- γ . In addition, these probiotic agents can also increase the levels of regulatory T cells to prevent the production of cytokines and T-helper cells. *Lactobacillus rhamnosus* role as a potential asthma treatment modality has been proven in animal studies and may be used as an asthma therapy in the future.

Keywords: asthma, inflammation, *Lactobacillus rhamnosus*, probiotic agent, therapy.

Korespondensi: Mohamad Reihansyah Deswindra, Alamat Jl. Gelatik No. 10 Tanjung Agung, Tanjung Karang Timur, Bandar Lampung, HP 081379049492, e-mail reihansyhd@gmail.com

Pendahuluan

Asma alergi merupakan gangguan peradangan kronis yang diperantarai oleh sel T helper (Th) di saluran pernapasan dengan insiden dan prevalensi yang meningkat dengan cepat di seluruh dunia, terutama pada anak-anak dan di negara berkembang.¹ Menurut WHO sekitar 235 juta orang di dunia menderita penyakit asma, dan jumlah tersebut terus meningkat setiap tahunnya. Pada tahun 2015 jumlah kematian akibat penyakit asma sendiri berjumlah 383.000 jiwa, itu menunjukkan

bahwa asma penyakit yang berbahaya dan kematian akibat asma banyak terjadi di negara-negara berkembang.²

Di Indonesia penyakit asma bukan penyakit yang jarang ditemui, menurut data kemenkes pada tahun 2013 sekitar 3,5% penduduk Indonesia terjangkit asma. Asma merupakan penyakit yang umum terjadi pada anak-anak di Indonesia, sekitar 3,8% anak usia 1-4 tahun terkena penyakit asma dan pada usia kurang dari satu tahun sekitar 1,5% persen anak di Indonesia terjangkit asma.³ Asma sejatinya

dapat dikontrol dengan mengonsumsi obat-obatan pengontrol dan menjauhi faktor pencetusnya.³ Diketahui bahwa agen-agen probiotik tertentu dapat mencegah terjadinya asma. Probiotik merupakan sel-sel mikroba hidup yang terdapat di makanan yang memiliki pengaruh menguntungkan bagi hewan inang atau *host* yang mengkonsumsinya.⁴

Lactobacillus rhamnosus merupakan salah satu agen probiotik yang diketahui memiliki efek menguntungkan dalam mencegah penyakit asma. Agen probiotik ini dapat ditemukan di berbagai macam makanan fermentasi, di saluran pencernaan manusia dan juga di saluran vagina.⁵ Diketahui bahwa probiotik ini dapat memberikan efek *immunomodulatory* pada reaksi alergi yang merupakan penyebab dari asma yang dapat mencegah terjadinya manifestasi klinis dari penyakit tersebut. Oleh karena itu bakteri *Lactobacillus rhamnosus* dapat menjadi salah satu modalitas dari terapi penyakit asma.

Isi

Asma merupakan penyakit saluran pernapasan, asma berasal dari bahasa Yunani yang berarti terengah-engah dan berarti serang napas pendek. Asma merupakan penyakit yang ditandai dengan terhambatnya aliran udara dalam variasi (gejala) luas dalam waktu yang pendek (akut) yang bermanifestasi sebagai serangan batuk berulang (episodik batuk) dengan suara mengi (bengek/*wheezing*) dan sesak napas yang biasanya terjadi pada malam hari.^{6,7} Gambaran gejala awal penyakit asma sering tidak jelas seperti rasa berat di dada, dan pada asma yang disebabkan oleh alergi mungkin disertai pilek ataupun bersin. Meski awalnya batuk tidak disertai dengan sekret, tetapi pada perkembangannya pasien akan mengeluarkan sekret mukoid, putih dan terkadang dijumpai sekret purulen.⁸

Asma biasanya dibedakan dalam tiga kategori yaitu asma ekstrinsik (alergi), asma intrinsik (idiopatik), dan asma campuran. Pada asma ekstrinsik, atau alergi disebabkan oleh alergen, bentuk ini biasanya dimulai pada masa anak-anak dengan keluarga yang mempunyai riwayat penyakit yang disebabkan alergi yang termasuk *hay fever*, *eczema*, dermatitis, ataupun asma juga. Biasanya pada asma ini terjadi kontak antara individu dengan alergen

dalam bentuk sari yang dihirup, bulu halus binatang, spora jamur, serat kain, atau dapat juga disebabkan oleh makanan contohnya susu dan coklat. Meskipun kontak terhadap alergen jumlahnya sangat kecil hal ini dapat tetap mengakibatkan serangan asma. Berbeda dengan asma ekstrinsik pada asma intrinsik, atau idiopatik, diakibatkan oleh faktor-faktor pencetus yang tidak jelas. Diketahui faktor-faktor pencetus non-spesifik (seperti flu biasa, latihan fisik, atau emosi) dapat memicu serangan asma. Asma idiopatik ini umumnya timbul sesudah usia 40 tahun, dan serangan timbul sesudah infeksi sinus hidung atau pada percabangan trakeobronkial. Asma intrinsik semakin lama serangan akan semakin sering dan makin hebat, sehingga keadaan ini dapat berlanjut menjadi penyakit bronkitis kronik dan terkadang. Dan jenis asma yang terakhir adalah asma campuran, asma jenis ini merupakan campuran antara asma ekstrinsik dan asma intrinsik. Sebagian besar pasien asma intrinsik akan berlanjut menjadi bentuk campuran.⁷

Asma merupakan penyakit saluran napas yang disebabkan oleh inflamasi. Terdapat dua mekanisme penting yang mengakibatkan asma yaitu, jalur imunologis yang biasanya didominasi oleh IgE dan aktivasi sel Th (Helper) dan jalur saraf autonom. Pada jalur imunologis masuknya alergen ke dalam tubuh akan dipresentasikan oleh APC (*Antigen Presenting Cells* : sel penyaji antigen), untuk selanjutnya hasil alergen akan dikomunikasikan kepada sel Th. Sel T helper inilah yang akan memberikan instruksi melalui interleukin atau sitokin agar sel-sel plasma membentuk IgE, serta sel-sel radang lain seperti mastosit, makrofag, sel epitel, eosinofil, neutrofil, trombosit serta limfosit untuk mengeluarkan mediator-mediator inflamasi. Mediator-mediator inflamasi seperti histamin, prostaglandin (PG), leukotrin (II), *platelet activating factor* (PAF), bradikinin, tromboksin (TX) dan lain-lain akan mempengaruhi organ sasaran sehingga menyebabkan peningkatan permeabilitas dinding vaskular, edema saluran napas, infiltrasi sel-sel radang, sekresi mukus dan fibrosis sub epitel yang merupakan manifestasi dari inflamasi. Jalur lainnya, yaitu non-alergik selain merangsang sel inflamasi, juga merangsang sistem saraf autonom dengan hasil akhir berupa inflamasi dan hiperesponsif saluran napas.⁸

Prinsip pengobatan utama pada yaitu pemberian kortikosteroid secara inhalasi dengan pemberian *short acting beta agonist* (SABA) apabila terjadi serangan akut. Namun, terapi ini tidak berlaku untuk sebagian besar pasien dengan asma, dan hanya sekitar sepertiga dari pasien yang benar-benar mendapat manfaat dari penambahan inhibitor leukotrien. Gejala asma yang berat dan pada asma yang resisten terhadap kortikosteroid dapat menyebabkan serangan yang mengancam jiwa. Karena itu terdapat kebutuhan mendesak untuk merancang pengobatan untuk asma yang lebih efektif.^{9, 10}

Perkembangan penelitian terhadap mikrobiota dapat berkontribusi menjadi salah satu bentuk pengobatan terhadap alergi dan asma. Peran potensial bakteri menguntungkan, seperti probiotik, sebagai modulator mikrobiota usus dan respons imun mukosa telah banyak diteliti dalam beberapa tahun terakhir. Probiotik adalah mikroorganisme hidup yang, bila dikonsumsi dalam jumlah yang adekuat dapat memberikan manfaat kesehatan pada tuan rumah yang ditempatinya. *Bifidobacterium* dan *Lactobacilli*, yang merupakan bagian dari mikrobiota usus, diketahui efektif dalam menekan respon alergi dan autoimun, mengurangi gejala alergi dan menghambat respon saluran napas alergi.¹ Penggunaan probiotik bukanlah penemuan baru tetapi sebenarnya ada dalam makanan tradisional yang kita konsumsi sehari-hari seperti dalam pembuatan Yoghurt, Tape, Koumis, Leben, jenis-jenis keju, minuman, produk alkohol, dan lain-lain.¹¹

Lactobacillus rhamnosus GG (LGG), pada awalnya ditemukan oleh Sherwood Gorbach dan Barry Goldwin, yang melakukan penelitian dengan mengisolasi sampel bakteri dari manusia dewasa yang sehat. Bakteri baik ini merupakan bakteri gram positif alami yang diidentifikasi sebagai jenis probiotik dikarenakan bakteri ini dapat bertahan terhadap cairan asam lambung dan cairan empedu, memiliki tingkat pertumbuhan yang baik, dan dapat menempel (adhesi) ke lapisan epitel usus. Sejak ditemukannya bakteri ini sudah banyak diteliti dan dapat dengan mudah ditemukan dalam berbagai produk probiotik yang tersedia komersial.^{12,13}

Yoghurt merupakan produk yang umumnya digunakan sebagai pembawa dari

berbagai macam agen probiotik. Diketahui dari penelitian yang dilakukan oleh Nuraida et. al bahwa *Lactobacillus rhamnosus* salah satu bakteri yang dapat dikombinasikan dengan yoghurt. Hasil dari penelitian ini didapatkan bahwa yoghurt tidak hanya dapat membawa satu agen probiotik, tetapi dapat membawa dua probiotik yang sifat fungsionalnya berbeda. Yoghurt yang telah difermentasi oleh bakteri tersebut diketahui dapat bertahan selama 32 hari dalam penyimpanan dengan suhu dingin dan tetap mempertahankan kadar dari probiotik tersebut.¹⁴ Tidak hanya yoghurt, pengaplikasian bakteri *Lactobacillus rhamnosus* juga dapat diaplikasikan kedalam bentuk dodol yang merupakan salah satu makanan yang berasal dari Indonesia. Pada penelitian yang dilakukan oleh Jati et. al menghasilkan bahwa pengaplikasian bakteri ini kedalam dodol sirsak dapat mempertahankan kadar efektivitas dari bakteri tersebut selama 2 minggu.¹⁵

Lactobacillus rhamnosus dapat menjadi salah satu modalitas dari penyakit asma, diketahui bahwa bakteri ini dapat menekan dari reaksi inflamasi dan hipersensitivitas. Diduga bakteri ini mensupresi dari pengeluaran sitokin dan juga menurunkan kadar dari sel T pada sistem imun tubuh.¹ Bukti bahwa pemberian *Lactobacillus Rhamnosus* dapat menjadi salah satu modalitas terapi dengan dilakukan pemberian agen probiotik tersebut kepada model mencit. Pada penelitian yang dilakukan oleh Jang et. al adalah dengan mengetahui bahwa pemberian bakteri tersebut dapat meningkatkan dari kadar penanda sel T regulator yaitu CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺. Dimana pada penelitian ini dilakukan dengan pemberian *Lactobacillus Rhamnosus* ke mencit selama 7 hari sebelum dilakukan sensitifikasi dengan ovalbumin. Sel T regulator (Sel Treg) merupakan subpopulasi khusus dari sel T yang dapat menekan respon imun, dengan cara menghambat proliferasi sel T dan produksi sitokin yang merupakan peran penting dalam mencegah reaksi autoimun.^{16,17} Pada penelitian ini ditemukan bahwa pemberian *Lactobacillus rhamnosus* (Lcr35) dapat menekan parameter alergi, termasuk hipersensitivitas saluran pernapasan, inflamasi saluran pernapasan, dan IgE total dengan mengatur aktivasi CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ pada sel Treg. Pada penelitian ini ditemukan bahwa kadar dari sel Th2 juga mengalami penurunan yang signifikan,

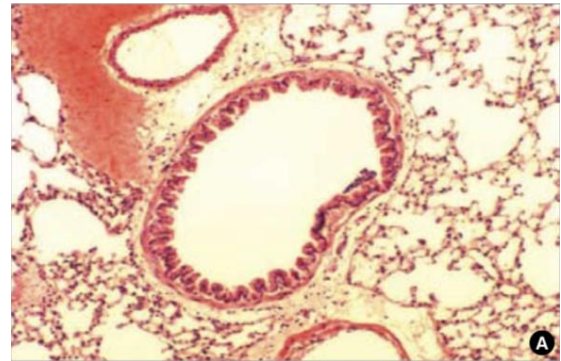
sedangkan kadar Th1 tidak mengalami penurunan yang signifikan.¹⁶

Pemberian *Lactobacillus rhamnosus* secara oral pada penelitian Jang et.al dan penelitian Kim et. al membuktikan bahwa probiotik ini dapat menginduksi dari regulasi sel dendrit, yang akan mencetuskan dari produksi CD4⁺Foxp3⁺ pada sel Treg di limfe nodus mesenterika, sel Treg inilah yang nantinya akan mensupresi dari kadar sel Th2. Sel dendritik juga dapat secara langsung menyajikan antigen dari bakteri baik ini ke kelenjar getah bening mesenterika dan berinteraksi dengan sel T dan B yang mempertahankan pencegahan dari proses inflamasi.^{16, 18} Hal serupa juga didapatkan pada penelitian yang dilakukan Wei et.al dimana terdapat respon yang sama pada aktivasi pada pemberian *Lactobacillus rhamnosus* kepada mencit yang sudah di sensitasi dengan ovalbumin, menunjukkan bahwa terdapat peningkatan dari kadar CD4⁺CD25⁺ dan Foxp3⁺ di kelenjar getah bening tikus yang didapatkan dari uji ELISA yang dilakukan.¹⁹

Penelitian yang dilakukan oleh Sagar et.al membuktikan bahwa pemberian agen probiotik *Lactobacillus rhamnosus* sama efektifnya dengan pemberian budesonide (kortikosteroid). Penelitian ini dilakukan pada model mencit yang dilakukan menyerupai efek kronis asma. Pada penelitian ini didapatkan bahwa bakteri *Lactobacillus rhamnosus* menurunkan resistensi dari saluran napas, menekan inflamasi pernapasan, degranulasi sel mast, aktivasi sel T dan remodeling jalan napas. Resistensi saluran napas menurun di duga diakibatkan bakteri ini menekan pengeluaran sel makrofag dan menurunnya kadar sitokin spesifik yaitu IFN- γ .¹

Hal ini juga dibuktikan dari gambaran histologi paru mencit yang terdapat pada kedua penelitian tersebut dan pada penelitian yang dilakukan oleh Yu et. al didapatkan gambaran histologi yang jelas dengan menggunakan pewarnaan hematoxylin-eosin didapatkan perbedaan yang signifikan dari gambaran infiltrat eosinofil. Tampak pada gambar 1, dimana grup mencit yang diberi perlakuan pemberian *Lactobacillus rhamnosus* selama 7 hari sebelum diinduksi dengan ovalbumin ditemukan jumlah infiltrat eosinofil jauh lebih sedikit dibandingkan pada gambar 2, dimana grup mencit ini merupakan kelompok kontrol

yang tidak diberi perlakuan. Hal ini membuktikan bahwa infiltrasi dari sel-sel inflamasi, terutama eosinophil yang merupakan pertanda dari reaksi hipersensitivitas pada peribronkial dan perivascular ditemukan lebih sedikit pada grup mencit dengan pemberian *Lactobacillus rhamnosus* GG.²⁰



Gambar 1. Gambaran histologi paru mencit yang diberikan *Lactobacillus Rhamnosus*.¹⁴



Gambar 2. Gambaran histologi paru mencit pada kelompok kontrol.¹⁴

Penelitian lainnya juga dilakukan dengan model hewan yang berbeda yaitu menggunakan babi sebagai hewan uji coba, penelitian yang dilakukan Thomas et. al untuk meneliti efek pemberian *Lactobacillus rhamnosus* pada perkembangan alergi pada paru-paru babi. Reaksi alergi diinduksi dengan sensitasi secara subkutan dan intratrakeal dengan *Ascaris suum* allergen (ASA) selama enam minggu. Pada penelitian ini didapatkan hasil pemberian probiotik dapat menurunkan reaksi alergi yang terdapat pada kulit dan juga paru-paru dengan cara memodulasi pengeluaran Th1 dan sitokin.²¹

Ringkasan

Asma merupakan penyakit saluran pernapasan yang diperantarai oleh sistem imun yang identik dengan adanya alergen sebagai penyebabnya. Mekanisme terjadinya reaksi

inflamasi pada asma diperantarai dari reaksi sel T helper yang nantinya akan mengaktifasi pengeluaran mediator inflamasi. Gejala penyakit ini berupa batuk dan sesak napas yang bersifat akut dan dapat terjadi berulang apabila individu kontak dengan alergen. Prinsip utama pengobatan penyakit ini adalah dengan pemberian kortikosteroid inhalasi dan SABA yang menekan gejala dari asma.

Lactobacillus rhamnosus merupakan bakteri gram positif yang merupakan salah satu agen probiotik. Bakteri ini yang awalnya didapatkan dari saluran pencernaan manusia dapat juga ditemukan di berbagai macam makanan. Agen probiotik ini dapat menekan reaksi inflamasi, menurunkan resistensi saluran napas, dan mencegah remodeling jalan napas. Mekanisme pencegahan asma oleh *Lactobacillus rhamnosus* yaitu dengan cara mencegah pengeluaran sitokin dan juga menurunkan kadar dari sel T helper.

Simpulan

Lactobacillus rhamnosus merupakan agen probiotik yang berpotensi sebagai modulator terapi penyakit asma. Potensi ini telah dibuktikan dalam penelitian terhadap hewan percobaan yang hasilnya terbukti positif bahwa terdapat perubahan pada pemberian *Lactobacillus rhamnosus* terhadap hewan uji, menegaskan bahwa bakteri ini dapat mencegah gejala yang di timbulkan oleh reaksi inflamasi akibat alergen dan dapat menjadi salah satu modalitas terapi dari asma di masa depan.

Daftar Pustaka

1. Sagar S, Morgan ME, Chen S, Vos AP, Garssen J, Berrgenhenegouwen JV, et. al. Bifidobacterium breve and Lactobacillus rhamnosus treatment is as effective as budesonide at reducing inflammation in a murine model for chronic asthma. Respiratory Research. 2014; 15(46): 1-17.
2. WHO. Astma [Internet]. 2017 [diakses tanggal 31 Oktober 2018]. Tersedia dari <http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/asthma>
3. Kementrian Kesehatan RI. Riskesdas 2013: Asma. Batlingbangkes. 2013.
4. Supriatna I, Hismayasari IB, Bidiadnyani IGA, Sayuti M, Yani A. Analisis karakteristik bakteri probiotik. Jurnal Airha. 2016; 5(2): 130-2
5. Westerik N, Kort R, Sybesma W, Reid G. Lactobacillus rhamnosus probiotic food as a tool of empowerment across the value chain in africa. 2018; 9(1501).
6. Oemiati R, Sihombing M, Qomariah Q. Faktor-faktor yang berhubungan dengan penyakit asma di Indonesia. Media Litbang Kesehatan. 2010; 20(1): 41-9.
7. Lorraine M. Pola obstruktif pada penyakit pernapasan. Hartanto H, Susi N, Wulansari P, Mahanani DA, editor. Patofisiologi edisi 6 konsep klinis proses-proses penyakit. Jakarta: EGC; 2015. hlm. 784-5.
8. Sundaru S, Sukanto S. Asma bronkial. Dalam: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S, editor. Buku ajar ilmu penyakit dalam. Jakarta: Interna Publishing; 2009. hlm. 405
9. Ta Wu C, Chen PJ, Lee YT, Liang ko J, Haung Lue K. Effects of immunomodulatory supplementation with Lactobacillus rhamnosus on airway inflammation in a mouse asthma model. Journal of Microbiology, Immunology and Infection. 2016; 49(1); 625-35.
10. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention [Internet]. 2017. [diakses tanggal 10 November 2018]. Tersedia dari www.ginasthma.org
11. Rashid M, Sultana M. Role of probiotics in human and animal health review. J Prob Health. 2016; 4(2): 148.
12. Segers ME, Lebeer S. Towards a better understanding of Lactobacillus rhamnosus GG – host interactions. Microbial Cell Factories. 2014; 13(1).
13. Yan F, Polk DB. Lactobacillus rhamnosus GG: an updated strategy to use microbial products to promote health. National Institutes of Health. 2012; 4(2): 77-84.
14. Nuraida L, Nurdin Q, Firlieyanti AS. Pengembangan yoghurt berisi Lactobacillus rhamnosus dan Pediococcus pentosaceus dan viabilitasnya selama penyimpanan. Jurnal Mutu Pangan. 2014; 1(1): 47-55.
15. Jati AUP, Jenie BSL, Suliantari S. Mikroenkapsulasi Lactobacillus sp. dengan teknik emulsi dan aplikasinya pada dodol sirsak. J.TeknoL.dan Industri Pangan. 2015; 26(2): 135-43.

16. Jang SO, Kim HJ, Kim YJ, Kang MJ, Kwon JW, Seo JH, et. al. Asthma prevention by *Lactobacillus rhamnosus* in a mouse model is associated with CD4+CD25+Foxp3+ T Cells. *Allergy Asthma*
17. Kondelkova K, Vokurkova D, Krejsek J, Borska L, Fiala Z, Andrys C. Regulatory T cells (Treg) and their role in immune system with respect to immunopathological disorders. *ACTA Medica*. 2010; 53(2): 73-7.
18. Kim HJ, Kim YJ, Lee SH, Kang MJ, Yu HS, Jung YH, et.al. Effects of *Lactobacillus rhamnosus* on asthma with an adoptive transfer of dendritic cells in mice. *Journal of Applied Microbiology*. 2013; 115(1): 872-9.
19. Wei L, Fei L, Ning X, Haiming T, Lixin G, Xianqin M. Anti-allergic effects of probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) on allergic rhinitis induced by ovalbumin in rats. *Biomed Res-India*. 2017; 28(1): 111-7.
20. Yu J, Jang SO, Kim BJ, Song YH, Kwon JW, Kang MJ, et. al. The effects of *Lactobacillus rhamnosus* on the prevention of asthma in a murine model. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2010; 2(3): 199-205.
21. Thomas DJ, Husmann RJ, Villamar M, Winship TR, Bcuk RH, Zuckermann FA. *Lactobacillus rhamnosus* HN001 attenuates allergy development in a pig model. *PLoS ONE*. 2011; 6(2): 1-11.