

Tinjauan Literatur

KEFIR: MIKROBIOLOGI, SENYAWA BIOAKTIF, DAN MANFAATNYA PADA PENYAKIT NONINFEKSI

Tri Yudani Mardining Raras¹✉

Abstrak

Kefir semakin populer sebagai produk makanan fermentasi. Secara makroskopis butiran kefir memiliki struktur warna yang ireguler, multilobular, lengket dan berwarna kekuningan. Simbiosis mikrobiota antara bakteri dan khamir merupakan komponen utama dalam biji kefir. Bakteri yang paling banyak ditemukan pada butir kefir adalah *Lactobacillus* sp. dan *Lactococcus* sp. sedangkan khamirnya didominasi oleh *Saccharomyces* sp. dan *Kluveromyces* sp. Kefir mengandung senyawa bioaktif seperti eksopolisakarida, bioaktif peptida, bacteriocin dan biosurfaktan yang berpotensi meningkatkan manfaat kesehatan dari kefir. Tinjauan literatur ini bertujuan untuk mengulas kefir dari aspek mikrobiologi, kandungan senyawa bioaktif kefir dan pengaruhnya sebagai agen imunomodulator atau imunostimulan pada artritis, antialergi, antikolesterol dan penyakit noninfeksi lain. Kefir berpotensi untuk dikembangkan sebagai produk kesehatan dan nutrasetikal sesuai dengan pengaruhnya terhadap stimulasi respons imun, antiarthritis, aktivasi imunitas mukosa intestinal, perlindungan dari ulkus peptikum, antikanker, antimutagenesis, antialergi, menurunkan kadar kolesterol, mengurangi obesitas, dan antihipertensi. Oleh karena itu, kefir sangat potensial untuk dieksplorasi lebih lanjut dalam penelitian translasional sebagai salah satu bahan aditif dalam produk pangan fungsional yang memberikan manfaat untuk kesehatan.

Kata kunci: bioaktif peptida, kefir, kesehatan, mikrobiota

KEFIR: MICROBIOLOGY, BIOACTIVE COMPOUNDS, AND HEALTH BENEFIT IN NONINFECTIOUS DISEASES

Abstract

Kefir is gaining popularity as food fermentation products. Macroscopically, kefir grain has an irregular, multilobular, firm, viscous and yellowish color structure. Microbiota symbiosis between bacteria and yeast is the main component inside the kefir grain. Bacteria that are commonly found in kefir grain are *Lactobacillus* sp. and *Lactococcus* sp. while yeast is dominated by *Saccharomyces* sp. and *Kluveromyces* sp. Kefir contains bioactive compounds such as exopolysaccharides, bioactive peptides, bacteriocin, and biosurfactants that promote health. This literature review aimed to review kefir from a microbiological perspective, content of kefir bioactive compounds, and their effects as immunomodulatory, immunostimulating agent, antiallergic, anticholesterol, and other noninfectious diseases. Due to its positive effect on immune response stimulation, antiarthritis, intestinal mucosal activation, peptic ulcer protection, anticancer, antimutagenesis, antiallergy, lowering cholesterol level, reducing obesity, and antihypertension, hereby kefir offers great potential as a health and nutraceutical products. Therefore, kefir has the potential to be further explored in translational research as an additive in functional food products that provide health benefits.

Keywords: bioactive peptide, health benefits, kefir, microbiota

¹ Departemen Biokimia-Biomolekuler, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya

✉ E-mail: daniraras@ub.ac.id

Pendahuluan

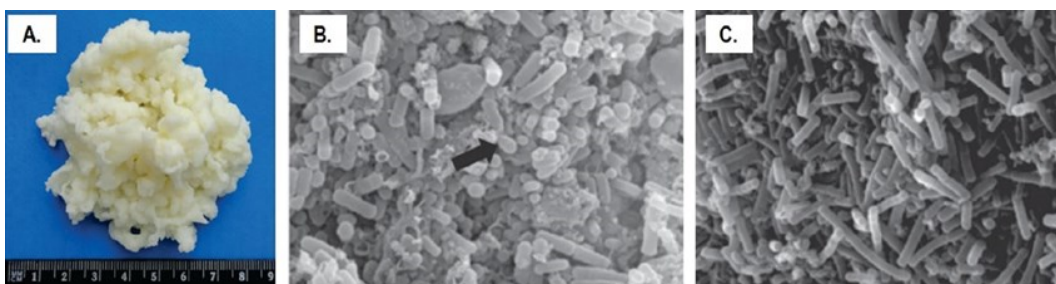
Kefir berasal dari Kaukasus yang terletak di wilayah sekitar pegunungan Tibet dan Mongolia. Di daerah asalnya, penggunaan biji kefir telah populer sejak 2000 tahun sebelum masehi. Biji kefir digunakan untuk membuat minuman fermentasi yang dipercaya bermanfaat untuk kesehatan. Biji kefir yang ditumbuhkan dalam medium seperti susu, akan membentuk larutan fermentasi asam yang sedikit berkarbonasi membentuk aroma khas khamir. Susu kefir dapat dibuat baik secara pasteurisasi maupun nonpasteurisasi dari susu sapi, kambing, unta, domba dan kerbau.¹

Kefir *grain* atau butir kefir berukuran kecil, berbentuk seperti brokoli dan memiliki permukaan yang halus.² Kefir *grain* tersusun dari campuran berbagai mikroorganisme, seperti bakteri asam laktat contohnya laktobasilus, laktokokus, *leuconostoc* sebanyak 10^8 CFU/g, bakteri pembentuk asam asetat sebanyak 10^5 CFU/g dan khamir/ *yeast* sebanyak 10^6 – 10^7 CFU/g (Gambar 1). Ketiganya secara bersama-sama membentuk matriks polisakarida dan protein.³ Interaksi antara berbagai mikroba tersebut termasuk ikatan ionik, hidrogen, hidrofobik atau pengaruh makro-molekul permukaan mikroba seperti glikoprotein dan polisakarida yang membentuk butiran kefir atau kultur kefir.³ Proses koagregasi pada butiran kefir

melibatkan berbagai mikroorganisme dengan latar belakang genetik berbeda dengan perantaraan molekul spesifik sehingga mampu membentuk biofilm multispesies.⁴ Salah satu faktor yang membedakan kefir dengan produk susu lain adalah proses fermentasi yang memerlukan kefir *grain* dengan kandungan cukup banyak khamir.^{3,5}

Kefir *grain* berwarna kekuningan, diameter 0,3 cm, berbentuk seperti bunga kol dan agak keras. Susu fermentasi ini tersusun atas protein dan matriks polisakarida sebagai tempat tumbuh berbagai spesies bakteri dan jamur yang diperlukan dalam proses fermentasi kefir.^{3,6} Hal yang penting dari proses fermentasi yaitu butiran kefir tidak larut dalam air, tapi ketika dicampur dengan susu, akan mengembang dan menjadi seperti gelatin, polisakarida yang tersusun atas duplikasi unit-unit heksasakarida.⁷

Baik bakteri dan *yeast* pada kefir *grain* dibalut oleh matriks polisakarida yang mengandung glukogalaktan yang disintesis oleh laktobasilus. Selain itu di dalam kefir juga terkandung berbagai metabolit seperti asam sitrat, piruvat, propionat, butirat, asetat dan orotat yang merupakan hasil sekresi dari bakteri seperti laktobasilus, laktokokus dan lain-lain. Sebagai tambahan terhadap populasi mikroorganisme yang berada pada kefir, susu fermentasi ini juga mengandung produk hasil fermentasi seperti asam organik dan berbagai senyawa volatil termasuk etanol, etil, asam amino, asetaldehid dan diasetil.^{8,9}



Gambar 1. Makroskopis dan mikroskopis kefir

Keterangan: A). Kefir grain berwarna putih kekuningan seperti brokoli, B). Mikroskopis lapisan luar kefir dan lapisan dalam kefir, (C). Mikroskop elektron memperlihatkan adanya kombinasi bakteri bentuk batang, kokus, dan *yeast*. Panah hitam menunjukkan adanya bentuk bakteri kokus¹⁰¹

Kefir memiliki kandungan nutrisi yang sedikit berbeda tergantung macam susu sebagai bahan dasar, susu kambing atau sapi, lama waktu fermentasi serta mikroorganisme yang melakukan fermentasi. Namun, secara umum kefir mengandung laktosa (3-4%), protein (4-5%), lemak (3-4%) dan alkohol (0,4-2%) dengan pH sekitar 4. Produk susu fermentasi ini juga kaya akan Vit B1, B12, asam amino, dan asam folat.¹⁰

Banyak studi mengenai produk kefir yang menunjukkan pengaruh positif terhadap kesehatan.¹¹ Analisis kefir *grain* yang dilakukan di Brasilia memperlihatkan bahwa kefir dapat mempertahankan eubiosis dan memperbaiki disbiosis.¹² Mikroba yang bermanfaat pada kefir juga dapat melindungi tubuh dari invasi dari mikroba patogen serta melawan efek sitotoksik dari toksin mikroba patogen.¹³ Beberapa studi menemukan bahwa kefir bisa digunakan sebagai antimikroba melawan *Candida albicans* dan *Streptococcus pyogenes*.¹⁴ Fakta menemukan bahwa kefir sebagai antibakteri menjadikan minuman ini dilirik sebagai alternatif untuk menyelesaikan masalah resistensi bakteri terhadap antibiotik.¹⁵ Kefir juga diduga dapat membantu untuk terapi keganasan. Suatu studi memperlihatkan kemampuan kefir sebagai antiproliferatif pada sel tumor sehingga di masa depan berpotensi sebagai kandidat antitumor.¹⁶

Penelitian pada tikus model arthritis juga memperlihatkan bahwa kefir bisa digunakan sebagai antiinflamasi.¹⁷ Selain itu, beberapa gejala alergi mengalami perbaikan setelah konsumsi minuman fermentasi bakteri laktobasilus yang juga terkandung dalam kefir.¹⁸ Pada dekade terakhir beberapa studi membuktikan bahwa berbagai macam organisme yang diisolasi dari butiran kefir digunakan untuk terapi beberapa penyakit tidak menular melalui perubahan komposisi mikrobiota intestinal.^{19,20}

Banyaknya manfaat kesehatan setelah mengkonsumsi kefir mendorong peneliti untuk

mengeksplorasi kandungan senyawa bioaktif kefir. Namun demikian, sampai sekarang masih sedikit penelitian yang berhasil mengidentifikasi senyawa aktif yang berada dalam kefir ataupun kefir *grain*. Mereka hanya menemukan beberapa peptida dengan berat molekul tertentu yang berperan sebagai antiproliferasi pada kanker.¹⁶ Senyawa *butylated hydroxyanisole* (BHA) merupakan antioksidan dan yang paling sering ditemukan di kefir. Senyawa BHA berada di lemak dan digunakan pada industri makanan sebagai preservatif. Senyawa BHA memiliki dampak positif pada kesehatan. Pada beberapa reaksi senyawa ini bisa memperbaiki stres oksidatif.²¹

Tinjauan literatur ini bertujuan untuk mengulas kefir dari aspek mikrobiologi, kandungan senyawa bioaktif kefir dan pengaruhnya sebagai agen imunomodulator atau imunostimulan pada arthritis, antialergi, antikolesterol dan penyakit noninfeksi.

Metode Penelusuran

Penelusuran literatur dalam tinjauan ini dilakukan melalui publikasi jurnal berbahasa Inggris yang terindeks *Google Scholar* pada rentang periode 2002-2022. Kata pencarian meliputi *bacteria*, kefir, *health* dan *immune*. Publikasi yang mendukung struktur rencana tinjauan kemudian digunakan sebagai referensi dalam tinjauan ini.

Mikrobiologi Kefir

Bakteri

Populasi mikroba dalam kefir *grain* telah digunakan sebagai contoh dari komunitas simbiosis. Simbiosis alami ini telah banyak diidentifikasi walaupun sulit sekali untuk memisahkan satu mikroba dengan mikroba lainnya. Bakteri dan *yeast* dalam kefir jika dipisahkan menjadi kultur murni akan berkurang aktivitas biokimianya yang menjadikan bertambah kompleksnya studi mengenai bibit kefir.

Secara umum bakteri asam laktat (10^8 - 10^9) lebih banyak ditemukan daripada khamir/*yeast* (10^5 - 10^6) dan bakteri asam asetat (10^5), walaupun tentu saja kondisi proses fermentasi berpengaruh sangat besar pada pola ini. Pada Tabel 1 memperlihatkan daftar berbagai bakteri dan yang berhasil diisolasi dari kefir dan bibit kefir dari seluruh dunia.

Berbagai studi menggunakan metode tanpa kultur memperlihatkan kesamaan dengan studi berbasis kultur yang menemukan bahwa secara umum populasi bakteri didominasi oleh *Firmicutes* dan *Proteobacteria* dan kefir mengandung *Streptococcus* pada tingkatan tertinggi dibanding famili yang lainnya.^{6,22} Berdasar pemeriksaan *sequencing* gen 16S pada kefir *grain* dan cairannya, ditunjukkan bahwa butiran kefir mengandung *Laktobasilus*, *Laktokokus* serta *Acetobacter* sebagai bakteri yang paling dominan.^{23,24} Spesies yang paling banyak ditemukan dari *Laktobasilus* adalah *L. kefiranofaciens*, *L. kefir* dan *L. parakefir*.²² Apabila identifikasi mikroorganisme dilakukan pada cairan kefir saja, maka bakteri dominan yang ditemukan semakin bervariasi, termasuk *Leuconostoc*, *Lactococcus*, *Lactobacillus*, dan *Acetobacter*.^{6,24} Selain itu, bakteri yang berada di butiran kefir dalam jumlah minimal seperti *Lactococcus* dapat menjadi genus yang dominan pada cairan kefir pada kondisi tertentu.²²

Berkenaan dengan *nonlactic acid bacteria* (LAB) yang berasosiasi dengan kefir, perlu dicatat bahwa metode tanpa kultur memperlihatkan adanya *Acetobacter* sebagai genus yang dominan dalam kefir *grain*. Namun demikian, spesies ini tidak umum diisolasi menggunakan metode kultur sehingga diduga sebagai kontaminan.^{25,26} Demikian juga *Bifidobacterium*, yang dapat teridentifikasi sebagai mikrobiota kefir menggunakan metode nonkultur namun tidak ditemukan menggunakan metode berbasis kultur.²²

Yeast/khamir

Keberadaan khamir di dalam kefir sangat penting untuk menciptakan lingkungan untuk pertumbuhan bakteri kefir dengan cara memproduksi asam amino, vitamin, ethanol, CO_2 serta merubah pH. Selain itu, khamir akan memproduksi metabolit yang memberikan rasa khas kefir ketika diminum.¹ Namun, terdapat berbagai macam khamir; ada yang memiliki aktivitas fermentasi laktosa tapi ada yang tidak. Termasuk lokasi tempat *yeast* ditemukan, ada yang berasal dari permukaan kefir *grain* tetapi ada pula yang terletak di dalam butiran kefir. Hal ini tampaknya berhubungan dengan fungsinya yang berbeda dalam melakukan fermentasi. Plessas *et al.* (2017), melaporkan bahwa populasi *yeast* pada kefir yang diproduksi dari susu sapi dari berbagai negara memiliki profil yang berbeda.²⁷

Berbagai spesies *Saccharomyces* telah diisolasi dari kefir namun, *Saccharomyces cerevisiae* dan *Saccharomyces unisporus* merupakan spesies yang paling sering ditemukan.²⁸⁻³⁰ Dari seluruh populasi khamir pengguna laktosa, *Kluyveromyces* merupakan spesies yang paling dominan. Lebih jauh *Kluyveromyces marxianus* dan *Kluyveromyces lactis* merupakan spesies yang paling umum ditemukan.²⁹⁻³¹ Sedangkan untuk populasi *Candida* tersusun atas berbagai spesies dengan prevalensi *Candida holmii* dan *Candida kefir*.^{28,32} Di luar tiga genus ini, hanya *Pichia* yang telah ditemukan secara teratur khususnya spesies *Pichia fermentans*.^{32,33}

Proporsi khamir dapat berubah sedikit dengan *yeast* yang tidak memfermentasi laktosa seperti *Saccharomyces* seiring dengan proses fermentasi yang berlangsung.³¹ Identifikasi berbasis *sequencing* telah mengidentifikasi beberapa khamir yang sebelumnya tidak pernah berkaitan dengan kefir seperti *Dekkera anomala*, *Issatchenkia orientalis* dan *Pichia fermentans* atau campuran dengan spesies lain.^{6,23}

Analisis mikroflora dari cairan kefir yang berasal dari berbagai distrik di Brasilia teridentifikasi beberapa genus yeast yaitu *Saccharomyces*, *Candida*, *Kluyveromyces* dan *Torulaspota*.³⁴

Pada Tabel 1 disajikan daftar spesies khamir yang ditemukan pada berbagai negara. Identifikasi dilakukan baik yang dapat di kultur maupun yang tidak.²⁷

Kandungan Senyawa Bioaktif dalam Kefir

Pada beberapa dekade terakhir banyak peneliti kesehatan untuk beralih pada penyem-

bahan penyakit melalui makanan yang dikenal dengan sebutan "functional food". Makanan fungsional ini diketahui mengandung senyawa bioaktif yang dibuktikan bisa membantu penyembuhan berbagai penyakit. Hasil penelitian terhadap kefir menunjukkan kandungan beberapa senyawa bioaktif sebagai berikut:

Eksopolisakarida

Eksopolisakarida (EPS) dengan struktur dan komposisi berbeda diproduksi oleh berbagai bakteri asam laktat termasuk *Lactobacillus*, *Streptococcus*, dan *Leuconostoc*.³⁵ Mereka merupakan karbohidrat yang berada di permukaan sel berfungsi melindungi bakteri.

Tabel 1. Daftar bakteri dan khamir dari kefir *grain* dari seluruh dunia²⁷

Negara Asal	Bakteri Dominan	Khamir Dominan
Taiwan	<i>Lactobacillus kefiranofaciens</i>	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> , <i>Saccharomyces unisporus</i> , <i>Issatchenkia occidentalis</i> , <i>Kluyveromyces marxianus</i> ,
Tibet, China	<i>Pseudomonas</i> spp., <i>Leuconostoc mesenteroides</i> , <i>Lactobacillus helveticus</i> , <i>Lactobacillus kefiranofaciens</i> , <i>Lactococcus lactis</i> , <i>Lactobacillus kefir</i> , <i>Lactobacillus casei</i>	<i>Kazachstania unispora</i> , <i>Kluyveromyces marxianus</i> , <i>Saccharomyces cerevisiae</i> , <i>Kazachstania exigua</i>
Irlandia	<i>Lactobacillus kefiranofaciens</i> , <i>Lactobacillus kefir</i> , <i>Lactobacillus parabuchneri</i> , <i>Lactobacillus kefiranofaciens</i> spp. <i>Kefirgranum</i> , <i>Lactobacillus helveticus</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus parakefir</i>	
Turki	<i>Lactobacillus kefiranofaciens</i> , <i>Lactobacillus lactis</i>	
Brazil	<i>Lactobacillus paracasei</i> , <i>Lactobacillus parabuchneri</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>kefir</i> , <i>Lactococcus lactis</i> , <i>Acetobacter lovaniensis</i>	<i>Kazachstania aerobia</i> , <i>Saccharomyces cerevisiae</i> , <i>Lachancea meyersii</i>
Slovenia	<i>Lactobacillus kefiranofaciens</i> spp. <i>Kefirgranum</i> , <i>Lactobacillus parakefir</i> , <i>Lactobacillus kefir</i>	<i>Kluyveromyces marxianus</i> , <i>Kazachstania exigua</i> , <i>Rhodospodium kratochvilovae</i>
Argentina	<i>Lactobacillus plantarum</i>	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> , <i>Saccharomyces unisporus</i> , <i>Kluyveromyces marxianus</i>
Rusia	<i>Lactobacillus helveticus</i> , <i>Lactobacillus kefir</i> , <i>Lactobacillus parakefir</i>	
Italia	<i>Lactobacillus kefiranofaciens</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i> , <i>Lactobacillus lactis</i>	<i>Dekkera anomala</i>
Bulgaria	<i>Lactobacillus delbrueckii</i> . <i>Bulgaricus</i> , <i>Lactobacillus helveticus</i>	<i>Kluyveromyces marxianus</i>
Belgia	<i>Lactobacillus kefir</i> , <i>Lactobacillus kefiranofaciens</i> , <i>Leuconostoc mesenteroides</i> , <i>Lactococcus lactis</i> , <i>Lactococcus lactis</i> spp. <i>cremoris</i> , <i>Gluconobacter frateurii</i> , <i>Acetobacter orientalis</i> , <i>Acetobacter lovaniensis</i>	<i>Kluyveromyces marxianus</i> , <i>Naumovozyma</i> sp., <i>Kazachstania kefir</i>
Afrika Selatan	<i>Leuconostoc</i> spp., <i>Lactococcus</i> spp., <i>Lactobacillus</i> spp., <i>Lactobacillus</i>	<i>Zygosaccharomyces</i> spp., <i>Candida</i> spp., <i>Candida</i>
Malaysia	<i>Lactobacillus kefiranofaciens</i> , <i>Lactobacillus kefir</i>	

Oleh karena tidak menempel langsung di dinding sel, maka bisa dengan mudah terlarut di medium. Pada kefir senyawa ini disebut sebagai kefiran. Kefiran mengandung D-glukosa dan D-galaktosa dengan rasio 1:1. Namun, bakteri yang sama bisa memproduksi senyawa kefiran yang berbeda pada media yang berbeda pula.¹ Kefiran larut dengan lambat di dalam air dingin tapi larut dengan cepat di air panas membentuk larutan kental 2%. Senyawa EPS sering ditemukan pada bakteri yang hidup di susu. Sekresi kefiran sangat tergantung pada media tempat bakteri yang memproduksinya.³⁶

Eksopolisakarida yang disekresikan oleh bakteri asam laktat memperlihatkan karakteristik fisikokimia untuk digunakan sebagai *food additive* yang memberikan efek pengental. Lebih dari itu, EPS yang diperoleh dari mikroorganisme telah diklasifikasikan sebagai GRAS (*Generally Recognized As Safe*) seperti bakteri asam laktat.³⁵

Berbagai studi memperlihatkan bahwa kuantitas dan sifat dari EPS tergantung dari mikroba yang digunakan pada proses dan kondisi fermentasi dan komposisi dari media kultur. Sifat kimia dan fisika serta rheologi dari EPS membuatnya cocok untuk menjadi bahan aditif, yang digunakan sebagai *stabilizer*, dan meningkatkan viskositas.³⁷ Lebih lanjut, bahwa proses biologis EPS membuktikan bahwa senyawa ini dapat dimanfaatkan sebagai antioksidan, agen antitumor, agen antimikrobia dan immunomodulator.³⁸

Peptida Bioaktif

Peptida bioaktif adalah fragmen protein spesifik dari makanan fungsional yang memiliki manfaat untuk mendukung fungsi kesehatan tubuh.³⁹ Sebagian besar peptida bioaktif tersusun antara dipeptida dan 20 residu asam amino dengan berat molekul berkisar antara 0,4 hingga 2 kDa.⁴⁰ Pada dasarnya, peptida bioaktif dari bahan makanan dapat diperoleh melalui hidrolisis enzimatis, fermentasi mikrobial dan fraksinasi.

Dari ketiganya, hidrolisis secara enzimatis adalah cara yang paling umum untuk memproduksi peptida bioaktif. Cara tersebut menggunakan enzim-enzim digestif dari pencernaan seperti tripsin dan pepsin.³⁹

Kefir memiliki peptida bioaktif yang telah teridentifikasi, antara lain kefiran, asam laktat, asam asetat, vesikel ekstraseluler, biofilm dan lain-lain. Kefiran merupakan salah satu peptida bioaktif yang dapat bekerja dengan spektrum manfaat kesehatan yang sangat luas yaitu sebagai antioksidan, antiinflamasi, antimikroba, antikanker dan *antiaging*.⁴¹ Peptida bioaktif dalam kefir diduga dilepaskan melalui proses degradasi oleh enzim-enzim di saluran pencernaan. Senyawa peptida bioaktif sebagian besar merupakan hasil degradasi kasein oleh enzim amilase, pepsin dan protease dari pankreas.⁴²

Namun, studi simulasi proses digestif kefir dalam saluran pencernaan menyebutkan bahwa berdasarkan model digestif saliva, tidak teridentifikasi adanya peningkatan peptida bioaktif dengan keberadaan enzim digestif amilase. Hal ini dikarenakan enzim amilase tidak menyebabkan degradasi protein dan peptida.⁴² Keberadaan enzim pepsin dapat mendegradasi peptida hingga ditemukan fragmen peptida kefir dengan berat molekul 2-3 kDa. Degradasi semakin lengkap dengan adanya enzim protease pankreas. Peptida bioaktif dengan berat molekul lebih kecil yaitu 0,8–2 kDa ditemukan dengan jumlah yang lebih banyak. Sehingga ditemukan sebanyak 30 jenis fragmen peptida setelah melewati tiga tahap digestif.⁴²

Senyawa Antimikroba Bacteriocin

Salah satu kemampuan kefir dalam memberikan efek kesehatan manusia dilakukan dengan cara menghambat pertumbuhan bakteri patogen melalui sintesis senyawa dengan berat molekul rendah seperti asam organik dan senyawa antimikroba dengan berat molekul besar yang disebut bacteriocin.⁴³

Asam organik termasuk asam asetat dan asam laktat. Senyawa ini telah terbukti mampu menghambat pertumbuhan bakteri gram negatif seperti *Helicobacter pylori*.⁴⁴ Berbagai bakteriocin disintesis oleh probiotik seperti lactacin B dari *L. acidophilus*, bifidocin B diproduksi oleh *Bifidobacterium bifidum* NCFB, plantaricin dari *L. plantarum* dan nisin dari *Lactobacillus lactis*.⁴⁵

Biosurfaktan

Surfaktan merupakan akronim dari *surface active agent* adalah komponen amfifilik berupa bahan aktif yang berfungsi untuk mengurangi tegangan permukaan antar dua cairan. Biosurfaktan merupakan surfaktan yang diproduksi oleh mikroorganisme contohnya bakteri.^{46,47}

Laktobasilus merupakan bakteri dominan yang menyusun kefir. Bakteri ini memproduksi senyawa bioaktif biosurfaktan. Molekul ini memiliki banyak sekali manfaat baik dari kesehatan maupun lingkungan. Dalam kaitannya dengan bidang kesehatan, biosurfaktan menunjukkan mekanisme penghambatan adhesi patogen pada sel epitel jaringan manusia dan secara efektif menciptakan suatu penghalang yang bagi patogen yang akan melakukan kolonisasi.⁴⁸

Protein permukaan dari Laktobasilus yaitu *co-aggregation-promoting factor* (cpf) memperantarai ko-agregasi dengan mikroba patogen pada manusia.⁴⁸ Fenomena ini dipelajari dengan baik pada kavitas oral dan *tractus urogenital* serta *tractus digestivus*.^{49,50} Studi lain dari Rodrigues memperlihatkan bahwa biosurfaktan yang diproduksi oleh *Lactobacillus lactis* dapat menghambat adhesi dari empat bakteri dan dua strain *yeast* yang diisolasi dari alat kesehatan (*explanted voice prostheses*). Hasil studi memperlihatkan bahwa biosurfaktan terbukti efektif dalam mengurangi laju deposisi awal, termasuk mengurangi jumlah sel bakteri yang menempel setelah 4 jam hingga 90%.⁵¹

Efek Konsumsi Kefir pada Berbagai Penyakit Noninfeksi

Kefir dan Aktivasi Sistem Imun

Peran aktivasi sistem imun dari pemberian kefir telah dilaporkan oleh studi-studi yang dilakukan baik secara *in vitro*, *in vivo* hewan coba maupun studi pada manusia. Studi *in vitro* oleh Hong *et al.* (2009), mengemukakan bahwa pemberian supernatan kefir sangat potensial untuk menginduksi peningkatan produksi sitokin proinflamasi IL-6 dan TNF- α serta penurunan sitokin IL-1 β dan IL-12 pada kultur sel RAW264.7 Pengaruh tersebut diduga kuat terjadi melalui jalur TLR-2, sehingga dikatakan bahwa kefir berpotensi untuk mengaktivasi sistem imun seluler dalam mengatasi infeksi patogen intraseluler.⁵²

Pada hewan coba, peran imunomodulator kefir juga diperlihatkan dalam kemampuannya menginduksi peningkatan ekspresi IgA di usus halus mencit sehat. Ekspresi IgA dilaporkan meningkat optimal pada pemberian hari ke-2 dan ke-5. Prosedur pasteurisasi kefir memberikan efek peningkatan IgA yang lebih besar pada durasi pemberian yang sama. Selain itu, pemberian kefir dan kefir pasteurisasi juga dilaporkan dapat meningkatkan ekspresi IL-4, IL-6, IL-10, IL-2, IFN γ , dan TNF α pada jaringan intestinal, dimana dilusi konsentrasi dapat memberikan perbedaan respons ekspresi. Hal tersebut memperlihatkan bahwa suplementasi kefir dapat memberikan efek stimulasi sistem imun mukosa intestinal sesuai dengan besar kecilnya konsentrasi yang diberikan.⁵³

Selain pada intestinal, peningkatan respons imun juga terlihat pada jaringan bronkus setelah suplementasi kefir. Respons tersebut berupa peningkatan jumlah makrofag, sitokin IL- α dan IgA. Namun, durasi peningkatan IgA dan sitokin IL- α pada pemberian kefir memiliki durasi waktu kerja yang optimal. Hal ini karena respons imun IgA diperlihatkan kembali menurun setelah

hari ke-2 dan ke-7 sejak suplementasi dihentikan. Sehingga diindikasikan bahwa kefir memiliki efikasi durasi kerja dalam meningkatkan aktivitas fagositosis makrofag dan antibodi di jaringan intestinal dan bronkus. Oleh karena itu, kefir memiliki potensi keamanan pada penggunaan secara periodik dan risiko yang minimal untuk timbulnya stimulasi imun yang berlebihan.⁵⁴

Temuan tersebut diperkuat dengan studi yang dilakukan oleh Adiloglu *et al.* (2013), yang menunjukkan bahwa konsumsi kefir selama 6 minggu pada subjek manusia sehat dapat meningkatkan kadar IL-5 dan TNF- α serum darah setelah 6 minggu. Kadar ini kemudian kembali ke kadar awal setelah minggu ke-9. Sebaliknya kadar IL-8 mengalami penurunan hingga minggu ke-9. Sementara itu, kefir tidak memberikan perbedaan yang signifikan pada kadar sitokin IL-1 dan TGF- β . Temuan tersebut kemudian memberikan indikasi adanya peran kefir dalam polarisasi respons imun kepada tipe Th1 serta supresi aktivasi kemotaksis neutrophil melalui penurunan IL-8. Peran stimulasi IgA juga dapat terlihat dari peningkatan sitokin IL-5 setelah pemberian kefir.⁵⁵

Kefir dan Arthritis

Arthritis merupakan radang pada persendian tulang. Terdapat beberapa jenis arthritis yang dibedakan dari sisi etiologi, antara lain rheumatoid arthritis, osteoarthritis dan gout arthritis. Proses inflamasi menjadi titik persamaan dari semua etiologi arthritis tersebut. Adanya edema atau bengkak pada area persendian menjadi salah satu manifestasi utama pada arthritis.⁵⁶⁻⁵⁸

Arthritis rheumatoid disebabkan oleh proses inflamasi kronis dari proses autoimun yang dimulai dari inflamasi sendi dan dapat meluas menjadi keluhan sistemik.⁵⁷ Salah satu faktor penyebab patogenesis rheumatoid arthritis adalah peningkatan produksi sitokin proinflamasi, kemokin dan presentasi autoantigen secara terus menerus oleh sel

dendritik yang diinduksi dengan kolagen. Stimulasi tersebut menyebabkan manifestasi erosi pada persendian.⁵⁹ Studi yang dilakukan oleh Chen *et al.* (2021), pada hewan model rheumatoid arthritis memperlihatkan bahwa kefir dapat memberikan efek penurunan derajat gejala inflamasi yang signifikan melalui supresi sitokin-sitokin proinflamasi dan supresi jalur NF-kB serta MAPK. Selain itu, kefir juga menghambat maturasi sel dendritik pada limpa dan menurunkan persentase Th1 dan Th17.⁶⁰

Efek hambatan inflamasi dari kefir juga diperlihatkan pada mekanisme edema yang diinduksi dengan dekstran. Dikatakan bahwa edema pada kaki tikus menurun 76% dalam waktu 2 jam dari pemberian kefir. Induksi edema dengan menggunakan karagen dapat terhambat sebesar 62% dalam durasi waktu 3 jam. Persentase hambatan 52% nampak dalam waktu 2 jam setelah pemberian kefir pada edema yang diinduksi histamin.¹⁴ Selain itu, studi lain menyebutkan bahwa skor arthritis menurun setelah pemberian peptide kefir disertai dengan penurunan erosi tulang di sendi pergelangan kaki. Hal tersebut didukung dengan skor histologi yang mengalami perbaikan setelah pemberian kefir. Kefir diindikasikan sebagai substansi yang menjanjikan sebagai terapi arthritis reumatoid di masa yang akan datang dengan kajian penelitian yang masih terus diperlukan.¹⁷

Kefir dan Mukosa Intestinal

Mukosa intestinal merupakan area yang memiliki kontak secara langsung dengan lingkungan eksternal tubuh melalui makanan. Oleh karena itu, mukosa intestinal memiliki tantangan untuk melindungi tubuh dari invasi patogen tanpa mengganggu pertumbuhan mikrobiota mutual. Untuk tujuan ini, epitel saluran GI dibantu oleh serangkaian pertahanan fisiologis, misalnya mukus, enzim pencernaan, asam, dan kumpulan jaringan limfoid terbesar di tubuh berupa *gut-associated lymphoid tissue* (GALT).⁶¹

Jaringan GALT merupakan bagian dari sistem imun adaptif yang akan menjadi tempat diferensiasi sel-sel imun sekaligus tempat efektor bagi patogen asing.⁶²

Konsumsi probiotik secara teratur mampu menstimulasi parameter imunitas pada GALT, jaringan limfoid sekunder dan sirkulasi perifer.⁶³ Probiotik adalah mikroba hidup yang dapat ditemukan pada makanan, terutama makanan yang melalui proses fermentasi. Manfaat kesehatan dari probiotik diperoleh melalui hambatan perlekatan patogen, produksi asam, hidrogen peroksida dan bakteriosin, sehingga dapat mendukung terutama keseimbangan komposisi mikrobiota di mukosa intestinal. Mikroorganisme probiotik memiliki kemampuan mengeluarkan senyawa yang menguntungkan melalui dua mekanisme yaitu dampak langsung dari mikroba atau secara tidak langsung melalui metabolit dari mikrobanya atau sering disebut biogenik.¹⁰

Derivat kefir dari *Lactobacillus kefir* dibuktikan dapat menurunkan mediator inflamasi di *Peyer's patches* intestinal dan limfonodi mesenterika. Sebaliknya sitokin antiinflamasi IL-10 mengalami kenaikan. Selain itu, meningkatkan kadar IgA pada feses dan mengembalikan keseimbangan diversitas dari mikrobiota intestinal.⁶⁴ Manfaat serupa didapatkan dari pemberian susu kefir pada hewan model imunisasi toksin kolera. Susu kefir mampu meningkatkan imunitas mukosa melalui peningkatan kapasitas produksi IgA dan IgB pada jaringan limfoid intestinal. Efek ini sangat signifikan ditemukan pada hewan model berusia muda, sedangkan pada hewan berusia tua pengaruh ini tidak memberikan hasil yang signifikan.⁶⁵

Penelitian yang dilakukan oleh Medrano *et al.* (2011) menyebutkan bahwa pemberian kefir selama 2 hari optimal dalam meningkatkan ekspresi sel *dendritic* dan sel T (CD4+ dan CD8+) baik di limpa, limfonodi mesenterika dan *Peyer's patch intestinal* hewan model.⁶⁶

Penelitian lebih lanjut sangat direkomendasikan untuk standarisasi komponen bioaktif kefir dalam upaya untuk menjelaskan secara lebih rinci mekanisme kefir dalam memodulasi mikrobiota intestinal, sehingga penggunaan kefir dapat memberikan manfaat lebih luas untuk mencegah maupun menata laksana penyakit akibat ketidakseimbangan mikrobiota intestinal.¹⁹

Kefir dan Ulkus Peptikum

Ulkus peptikum merupakan penyakit kronis yang diderita hampir 10% populasi penduduk dunia. Ulkus peptikum pada lambung disebabkan oleh karena beberapa mekanisme antara lain penurunan resistensi mukosa terhadap keberadaan asam lambung, induksi obat-obatan NSAID dan infeksi *Helicobacter pylori*. Manifestasi dari ulkus peptikum berupa luka yang umumnya terjadi di lambung dan sebagian di proksimal duodenum.⁶⁷

Meskipun kefir bersifat asam, beberapa studi mengungkapkan manfaat baik dari kefir untuk keadaan ulkus peptikum. Efek preventif kefir diperlihatkan pada tikus model induksi *indomethacin*. Terdapat penurunan erosi mukosa dan ulserasi pada lambung tanpa mempengaruhi jumlah sekresi mukus pada lambung.⁶⁸ Studi lain memperlihatkan hasil yang serupa dimana kefir mencegah ulserasi lambung setelah paparan iradiasi gamma melalui sifat antioksidan, antiapoptosis dan proteksi sinar radioaktif.⁶⁹

Kefir juga dapat menyeimbangkan ROS dan NOS secara sistemik sehingga dapat mencegah efek samping ulserasi dari obat-obatan NSAID. Efek sistemik juga terjadi sebagai pencegahan kerusakan makromolekul dan apoptosis sel darah.⁷⁰ Percepatan penyembuhan luka merupakan manfaat yang dapat diperoleh dari konsumsi kefir. Hal ini karena kefir dapat menghambat invasi bakteri patogen pada luka dan induksi rekrutmen sel-sel imun yang mendukung untuk mereduksi waktu penyembuhan.⁷¹

Kefir dan Efek Antikanker

Pada hewan model inokulasi tumor, kefir memberikan efek imunostimulan melalui peningkatan signifikan pada jumlah sel T (CD4+ dan CD8+), persentase limfosit dan ekspresi gen TNF- α . Respons tersebut linear dengan penurunan volume tumor dan peningkatan jumlah sel yang berada di tahap awal apoptosis. Dikatakan bahwa pemberian kefir sebelum inokulasi tumor memberikan hasil yang lebih baik dibandingkan *post*-inokulasi, oleh karena itu kefir direkomendasikan untuk eksplorasi lebih lanjut sebagai prevensi terhadap munculnya perkembangan jaringan kanker.⁷²

Kefir mampu memberikan efek penurunan viabilitas sel pada kultur glioblastoma U87 *cell line*. Efek sitotoksik kefir pada sel tersebut lebih optimal pada paparan 24 jam seiring dengan peningkatan konsentrasi kefir. Hal ini menimbulkan peluang pengembangan kefir sebagai terapi komplementer maupun substitusi pada kanker.⁷³ Penelitian tersebut diperkuat oleh Hatmal *et al.* (2018), yang menemukan bahwa manipulasi kondisi fermentasi kefir dapat meningkatkan efek superioritas kefir sebagai antikanker. Dikatakan bahwa rasio kefir:susu sebesar 10% dengan fermentasi selama 48 jam di suhu 4 °C memberikan hasil yang paling signifikan pada sel kanker K562 dan HCT116.⁷⁴

Selain potensial sebagai inhibitor pertumbuhan sel kanker, kefir juga meningkatkan sensitivitas terhadap terapi pada sel kanker yang mengalami resistensi pengobatan (*multi drugs resistance*). Adanya induksi akumulasi ROS, penurunan ekspresi gen dan protein transporter *adenosine triphosphate binding cassette* (ABC) serta penurunan pompa efluks pada sel kanker, sehingga dikatakan kefir memberikan harapan baru pada pasien kanker yang menerima terapi doxorubicin yang sering mengalami permasalahan resistensi.

Disinyalir bahwa aktivitas anti-

karsinogenesis kefir terjadi melalui prevensi dan supresi inisiasi tumor. Dalam hal ini kefir bersifat inhibitor aktivitas enzim yang berperan dalam konversi prokarsinogen menjadi karsinogen serta aktivator pada sistem imun.⁷⁵ Lebih lanjut kefir dapat meningkatkan protein bax sebagai proapoptosis. Kefir juga dapat menurunkan sekresi TGF- α , TGF- β and Bcl2 sehingga dapat menekan proliferasi sel.⁷⁶

Berbagai bukti penelitian telah memberikan hasil yang menjanjikan terkait penggunaan kefir sebagai antitumor, antiproliferasi, dan stimulasi apoptosis seperti pada kanker kolorektal, limfoma maligna, kanker payudara, dan kanker paru-paru. Hal tersebut memunculkan sebuah kesempatan untuk penggunaan kefir sebagai terapi kanker yang efektif dan minimal efek samping.⁷⁶

Kefir sebagai Antimutagenesis

Mutagenesis adalah proses terbentuknya mutasi pada molekul DNA berupa perubahan sekuen ataupun penataan ulang pada kromosom. Mutasi dapat terjadi karena faktor paparan bahan mutagen dari lingkungan seperti logam berat dan radiasi. Hal ini menjadi perhatian yang sangat besar oleh karena dampak yang terjadi adalah ireversibel sehingga dapat mempengaruhi keberlangsungan organisme hidup dan populasinya. Keberadaan radikal bebas ROS menyebabkan mutagenesis melalui perlekatan pada basa nukleotida dan fragmentasi DNA.⁷⁷

Kefir memiliki efek antimutagenik yang dimediasi oleh kemampuannya sebagai antioksidan, hambatan peroksidase asam linoleat dan induksi enzim-enzim antioksidan.⁷⁸ Sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Grishina *et al.* (2011), bahwa efek antigenotoksisitas dari kefir pada sel kanker colon manusia. Inkubasi kefir dapat menghambat kerusakan DNA dan memberikan efek antioksidan yang lebih tinggi daripada susu nonfermentasi.⁷⁹

Kefir memiliki kandungan yang tertinggi untuk asam oleat, asam plamitat, *vaccinic*, *eicosanoic*, *erucic* dan asam linoleat. Uji AMES susu fermentasi kefir dan yogurt memperlihatkan adanya inhibisi yang lebih besar daripada susu nonfermentasi.⁸⁰ Kefir disinyalir dapat menurunkan tingkat kerusakan DNA melalui peningkatan aktivitas DNA *repair* dan menghambat apoptosis sel. Kefir melindungi regio stem sel epithelial kolon yang merupakan area paling sensitif terkena kerusakan DNA akibat ion radiasi.⁸¹ Kefir juga melindungi kripte kolon sekaligus merangsang regenerasi kripte dari paparan radiasi sinar X pada mencit B6C3F1.⁸² Pada jaringan paru, pemberian kefir dosis rendah pada tikus model fibrosis subkronis menunjukkan adanya efek yang positif pada jaringan paru pada tikus yang dipapar dengan bleomycin, namun apabila dosis kefir ditingkatkan menjadi tinggi, maka justru memiliki efek sebaliknya yaitu memperparah fibrosis.^{83,84}

Kefir sebagai Antialergi

Kefir dapat menggeser produksi sitokin pada sel limpa melalui peningkatan aktivitas Th1 dibandingkan Th2. Selain itu, terdapat efek supresi IgE pada pemberian kefir yang terjadi melalui peningkatan ekspresi gen Cd2, Stat4 dan *lfnr* yang berpengaruh terhadap pergeseran keseimbangan Th1/Th2.. Adanya penurunan ekspresi sistem komplemen berperan dalam regulasi supresi kadar IgE.⁸⁵ Efek antialergi kefir juga dilaporkan pada aplikasi kefir susu kedelai pada atopi yang diinduksi ovalbumin pada hewan coba. Penurunan kadar IgE dan IgG1 juga dilaporkan pada penggunaan kefir susu kedelai.⁸⁶

Pada mencit model *asthma bronchiale*, kefir secara signifikan menekan hiper-responsivitas saluran nafas. Hal tersebut karena adanya efek penurunan total sel-sel inflamasi terutama eosinofil pada cairan bronkoalveolar. Demikian juga dengan kadar sitokin IL-4, IL-13 dan IgE yang mengalami

penurunan hingga mencapai kadar normal. Analisis histologi juga memperlihatkan penurunan eosinofil pada jaringan paru serta produksi mukus dari sel goblet pada saluran nafas.⁸⁷

Kandungan bakteri pada kefir telah dianalisis dengan metode PCR-DGGE dan 16S rDNA *sequencing*. Studi tersebut memperoleh data adanya bakteri jenis *Lactobacillus* di dalam kefir.⁸⁸ Bakteri tersebut memiliki aktivitas pada produksi Th1 dan sitokin proinflamasi oleh makrofag dan bermanfaat untuk memberikan keseimbangan Th1/Th2 yang sangat penting bagi sistem imun inang.⁵²

Kefir dan Kolesterol

Suatu studi memperlihatkan bahwa suplementasi *Lactobacillus plantarum* MA2 yang berada diisolasi dari kefir Tibet memiliki kemampuan aktivitas menurunkan kadar kolesterol dan trigliserida darah serta hepar pada tikus diet tinggi kolesterol. Sebaliknya, kadar kolesterol dan trigliserida dalam feses menunjukkan peningkatan. Ditambah lagi dengan adanya diversitas populasi yang membaik untuk bakteri *Escherichia coli*, bakteri asam laktat dan *Bifidobacteria* pada feses. Sehingga produksi bahan organik yang diperlukan dalam sintesis kolesterol dapat ditingkatkan ekskresinya melalui feses.⁸⁹

Suplementasi kefir pada diet selama 8 minggu dapat menurunkan kadar serum total kolesterol dan trigliserida serta kolesterol pada hepar. Hambatan absorpsi kolesterol diperlihatkan dengan adanya peningkatan ekskresi sterol *fecal* setelah pemberian kefir susu kedelai.⁹⁰ Menariknya, hasil yang berbeda diungkapkan pada studi konsumsi kefir dengan subjek manusia bahwa tidak terdapat efek penurunan kadar kolesterol yang signifikan setelah pemberian kefir. Diperkirakan bahwa optimasi jumlah koloni bakteri yang terkandung dalam kefir serta tipe bakteri mempengaruhi terjadinya perbedaan efek tersebut.⁹¹

Kefir dan Obesitas

Disbiosis mikrobiota intestinal berkaitan erat dengan obesitas. Penyakit kardio-vaskuler berkaitan erat dengan obesitas. Dilaporkan bahwa jumlah bifidobakterial pada anak dengan berat badan normal lebih tinggi, sedangkan *Staphylococcus aureus* lebih tinggi pada anak dengan berat badan berlebih. Studi kohort pada bayi usia satu bulan menunjukkan bahwa level kolonisasi *Bacteroides fragilis* berhubungan erat dengan peningkatan BMI pada anak di usia 10 tahun.⁹²

Penggunaan kefir untuk obesitas dan dislipidemia telah dilakukan baik pada hewan model maupun manusia. Studi pada hewan telah memberikan hasil yang relatif konsisten akan manfaat kefir dalam memperbaiki dislipidemia, menurunkan berat badan, berat lemak visceral dan komorbiditas terkait obesitas.⁹³ Salah satunya adalah penelitian yang dilakukan oleh Kim *et al.* (2017), yang menunjukkan bahwa pemberian kefir dapat menurunkan berat badan pada tikus diet tinggi lemak. Jalur perbaikan dislipidemia tersebut terjadi melalui induksi keragaman mikrobiota *Lactobacillus*, total *yeast* dan *Candida* serta meningkatkan gen terkait regulasi oksidasi asam lemak baik di hepar maupun jaringan adiposa.⁹⁴

Obesitas dan dislipidemia dapat menimbulkan berbagai gangguan metabolik dan kardiovaskuler. Aterosklerosis merupakan salah satu komplikasi dari keadaan dislipidemia pada obesitas. Manfaat kefir sebagai antiobesitas dan komplikasi aterosklerosis ditunjukkan pada penelitian dengan model mencit *knockout* ApoE *-/-*. Intervensi kefir selama 12 minggu dapat menurunkan aterosklerosis melalui penurunan stres oksidatif dan penurunan akumulasi makrofag serta pelepasan sitokin IL-1 β and TNF- α . Hasil ini mengindikasikan bahwa konsumsi kefir dapat bermanfaat untuk mencegah dan terapi aterosklerosis.⁹⁵

Adapun studi pada manusia

menunjukkan bahwa suplementasi minuman kefir selama 8 minggu pada wanita obesitas *post-menopause* dapat menurunkan kadar dan rasio lipoprotein dibandingkan pada mereka yang mengonsumsi susu rendah lemak.⁹⁶ Studi metaanalisis pada subjek manusia menunjukkan bahwa pemberian susu fermentasi secara signifikan menurunkan BMI dan direkomendasikan sebagai salah satu tata laksana obesitas meskipun studi pada populasi yang lebih besar masih diperlukan.⁹⁷

Kefir sebagai Antihipertensi

Studi efek antihipertensi dari kefir telah dilakukan pada hewan model hipertensi spontan. Dikemukakan bahwa pemberian kefir selama 9 minggu dapat memperbaiki profil hemodinamik termasuk tekanan darah yang terjadi melalui hambatan kefir terhadap proses hipertrofi ventrikel jantung, perbaikan kontraktilitas otot jantung dan penurunan aktivitas simpatis dari saraf autonom.⁹⁸ Studi lain menginformasikan bahwa perbaikan jalur *gut-brain axis* pada pemberian kefir jangka panjang diduga berperan besar dalam mekanisme penurunan tekanan darah oleh pemberian kefir.⁹⁹

Andrade *et al.* (2021), mengungkapkan bahwa efek antihipertensi dari kefir juga dapat diperoleh pada pemberian akut maupun kronis. Dimana kefir bertindak sebagai inhibitor *angiotensin-converting enzyme* (ACE) dan mendukung keseimbangan produksi vasodilator nitrit oksida.¹⁰⁰

Kesimpulan

Kefir tersusun dari kombinasi mikroflora bakteri maupun *yeast* yang memberikan peluang manfaat baik untuk kesehatan. Oleh karena itu, kefir sangat potensial untuk dieksplorasi lebih lanjut dalam penelitian translasional sebagai salah satu bahan aditif dalam produk pangan fungsional yang memberikan manfaat untuk kesehatan.

Daftar Pustaka

1. 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.
2. Schwan RF, Magalhães-Guedes KT, Dias DR. Kefir - Grains and Beverages: A Review. *Sci Agrar Parana.* 2015; 14(1):1–9.
3. Garrote GL, Abraham AG, De Antoni GL. Microbial Interactions in Kefir: A Natural Probiotic Drink. *Biotechnol Lact Acid Bact Nov Appl.* 2010; (1980):327–40.
4. Nejati F, Junne S, Neubauer P. A Big World in Small Grain: A Review of Natural Milk Kefir Starters. *Microorganisms.* 2020; 8(2).
5. Tamime AY. Fermented Milks: A Historical Food with Modern Applications— a Review. *Eur J Clin Nutr.* 2002; 56:S2–15.
6. Marsh AJ, O’Sullivan O, Hill C, Ross RP, Cotter PD. Sequencing-Based Analysis of the Bacterial and Fungal Composition of Kefir Grains and Milks from Multiple Sources. *PLoS One.* 2013; 8(7).
7. Rimada PS, Abraham AG. Polysaccharide Production by Kefir Grains During Whey Fermentation. *J Dairy Res.* 2001; 68(4):653–61.
8. Güzel-Seydim ZB, Seydim AC, Greene AK, Bodine AB. Determination of Organic Acids and Volatile Flavor Substances in Kefir during Fermentation. *J Food Compos Anal.* 2000; 13(1):35–43.
9. Rattray FP, O’Connell MJ. Fermented Milks: Kefir. *Encycl Dairy Sci Second Ed.* 2011; 518–24.
10. Ötles S, Çağındı Ö, Akçiçek E. Probiotics and Health. 2003; 4:369–72.
11. Singh RK, Chang HW, Yan D, Lee KM, Ucmak D, Wong K, et al. Influence of Diet on the Gut Microbiome and Implications for Human Health. *J Transl Med.* 2017; 15 (1):1–17.
12. Maldonado Galdeano C, Perdigon G. The Probiotic Bacterium *Lactobacillus casei* Induces Activation of the Gut Mucosal Immune System through Innate Immunity. *Clin Vaccine Immunol.* 2006; 13(2):219–26.
13. Kim DH, Jeong D, Kim H, Kang IB, Chon JW, Song KY, et al. Antimicrobial Activity of Kefir against Various Food Pathogens and Spoilage Bacteria. *Korean J Food Sci Anim Resour.* 2016; 36(6):787–90.
14. Rodrigues KL, Carvalho JCT, Schneedorf JM. Anti-Inflammatory Properties of Kefir and Its Polysaccharide Extract. *Inflammopharmacology.* 2005; 13(5–6):485–92.
15. Marques VD, Franzolin MR, Sanabani SS, Vigerelli H, Piazza RMF, Pimenta DC, et al. A New Class of Antimicrobial Molecules Derived from Kefir, Effective against *Pseudomonas aeruginosa* and Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) strains. *Sci Rep.* 2020; 10 (1):1–13.
16. Gao J, Gu F, Ruan H, Chen Q, He J, He G. Induction of Apoptosis of Gastric Cancer Cells SGC7901 In Vitro by a Cell-Free Fraction of Tibetan kefir. *Int Dairy J.* 2013; 30(1):14–8.
17. Lai Y, Ko C, Chen H, Chen C. Anti-Inflammatory Effect and Bone Protection of Kefir Peptides in a Rat Model of Adjuvant-Induced Rheumatoid Arthritis. *FASEB J.* 2019; 33(S1).
18. Dębińska A, Sozańska B. Fermented Food in Asthma and Respiratory Allergies—Chance or Failure?. *Nutrients.* 2022; 14(7):1420.
19. Peluzio M do CG, Dias M de M e., Martinez JA, Milagro FI. Kefir and Intestinal Microbiota Modulation: Implications in Human Health. *Front Nutr.* 2021; 8(February):1–15.

20. Bell V, Ferrão J, Pimentel L, Pintado M, Fernandes T. One Health, Fermented Foods, and Gut Microbiota. *Foods*. 2018; 7(12).
21. Sirirat D, Jelena P. Bacterial Inhibition and Antioxidant Activity of Kefir Produced from Thai Jasmine Rice Milk. *Biotechnology*. 2010; 9(3):332–7.
22. Dobson A, O’Sullivan O, Cotter PD, Ross P, Hill C. High-Throughput Sequence-Based Analysis of the Bacterial Composition of Kefir and an Associated Kefir Grain. *FEMS Microbiol Lett*. 2011; 320(1):56–62.
23. Garofalo C, Osimani A, Milanović V, Aquilanti L, De Filippis F, Stellato G, et al. Bacteria and Yeast Microbiota in Milk Kefir Grains from Different Italian Regions. *Food Microbiol*. 2015; 49(1):123–33.
24. Korsak N, Taminiau B, Leclercq M, Nezer C, Crevecoeur S, Ferauche C, et al. Short Communication: Evaluation of the Microbiota of Kefir Samples using Metagenetic Analysis Targeting the 16S and 26S Ribosomal DNA Fragments. *J Dairy Sci*. 2015; 98(6):3684–9.
25. Pintado J, Ruiz P, Cremades J, Masaló I, Jiménez P, Oca J. Experimental Colonization of *Ulva* spp. with Algal-Epiphytic Antagonistic Bacteria as a Strategy for Pathogen Control in Integrated Multi-Trophic Aquaculture Recirculating Systems. In: *Aquaculture Europe “Book of abstracts Aquaculture ’16 20-23 2016 Edinburgh”*. 2016. p. 788–9.
26. Witthuhn RC, Schoeman T, Britz TJ. Characterisation of the Microbial Population at Different Stages of Kefir Production and Kefir Grain Mass Cultivation. *Int Dairy J*. 2005; 15(4):383–9.
27. Plessas S, Nouska C, Mantzourani I, Kourkoutas Y, Alexopoulos A, Bezirtzoglou E. Microbiological Exploration of Different Types of Kefir Grains. *Fermentation*. 2017; 3(1):1–10.
28. Marquina D, Santos A, Corpas I, Muñoz J, Zazo J, Peinado JM. Dietary Influence of Kefir on Microbial Activities in the Mouse Bowel. *Lett Appl Microbiol*. 2002; 35(2):136–40.
29. Latorre-García L, Del Castillo-Agudo L, Polaina J. Taxonomical Classification of Yeasts Isolated from Kefir Based on the Sequence of Their Ribosomal RNA Genes. *World J Microbiol Biotechnol*. 2007; 23(6):785–91.
30. Diosma G, Romanin DE, Rey-Burusco MF, Londero A, Garrote GL. Yeasts from Kefir Grains: Isolation, Identification, and Probiotic Characterization. *World J Microbiol Biotechnol*. 2014; 30(1):43–53.
31. Simova E, Beshkova D, Angelov A, Hristozova T, Frengova G, Spasov Z. Lactic Acid Bacteria and Yeasts in Kefir Grains and Kefir Made from Them. *J Ind Microbiol Biotechnol*. 2002; 28(1):1–6.
32. Abraham AG, De Antoni GL. Characterization of Kefir Grains Grown in Cows’ Milk and in Soya Milk. *J Dairy Res*. 1999; 66(2):327–33.
33. Wang SY, Chen HC, Liu JR, Lin YC, Chen MJ. Identification of Yeasts and Evaluation of Their Distribution in Taiwanese Kefir and Villi Starters. *J Dairy Sci*. 2008; 91(10):3798–805.
34. Miguel MG da CP, Cardoso PG, Magalhães KT, Schwan RF. Profile of Microbial Communities Present in Tibico (Sugary Kefir) Grains from Different Brazilian States. *World J Microbiol Biotechnol*. 2011; 27(8):1875–84.
35. Ruas-Madiedo P, Hugenholtz J, Zoon P. An Overview of the Functionality of Exopolysaccharides Produced by Lactic Acid Bacteria. *Int Dairy J*. 2002; 12(2–3):163–71.
36. Ismaiel AA, Ghaly MF, El-Naggar AK. Some Physicochemical Analyses of Kefir Produced under Different Fermentation Conditions. *J Sci Ind Res*. 2011; 70(5):365–72.

37. Guérin M, Robert-Da Silva C, Garcia C, Remize F. Lactic Acid Bacterial Production of Exopolysaccharides from Fruit and Vegetables and Associated Benefits. *Fermentation*. 2020; 6(4).
38. Kumar AS, Mody K, Jha B. Bacterial Exopolysaccharides - A Perception. *J Basic Microbiol*. 2007; 47(2):103–17.
39. Korhonen H, Pihlanto A. Bioactive Peptides: Production and Functionality. *Int Dairy J*. 2006;16(9):945–60.
40. Zaky AA, Simal-Gandara J, Eun JB, Shim JH, Abd El-Aty AM. Bioactivities, Applications, Safety, and Health Benefits of Bioactive Peptides From Food and By-Products: A Review. *Front Nutr*. 2022; 8 (January):1–18.
41. Vieira CP, Rosario AILS, Lelis CA, Rekowky BSS, Carvalho APA, Rosário DKA, et al. Bioactive Compounds from Kefir and Their Potential Benefits on Health: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Oxid Med Cell Longev*. 2021; 2021.
42. Liu Y, Pischetsrieder M. Identification and Relative Quantification of Bioactive Peptides Sequentially Released during Simulated Gastrointestinal Digestion of Commercial Kefir. *J Agric Food Chem*. 2017; 65(9):1865–73.
43. Bermudez-Brito M, Plaza-Díaz J, Muñoz-Quezada S, Gómez-Llorente C, Gil A. Probiotic Mechanisms of Action. *Ann Nutr Metab*. 2012; 61(2):160–74.
44. Russell JB, Diez-Gonzalez F. The Effects of Fermentation Acids on Bacterial Growth. *Adv Microb Physiol*. 1998; 39:228–34.
45. Nielsen DS, Cho GS, Hanak A, Huch M, Franz CMAP, Arneborg N. The Effect of Bacteriocin-Producing *Lactobacillus plantarum* Strains on the Intracellular pH of Sessile and Planktonic *Listeria monocytogenes* Single Cells. *Int J Food Microbiol*. 2010; 141(SUPPL.):S53–59.
46. Mulligan C, Gibbs B. Types, Production and Applications of Biosurfactants. Vol. 70, Proceedings-Indian National Science Academy Part B. 2004. p. 31–56.
47. Satpute SK, Plaza GA, Banpurkar AG. Biosurfactants' Production from Renewable Natural Resources: Example of Innovative and Smart Technology in Circular Bioeconomy. *Manag Syst Prod Eng*. 2017; 25(1):46–54.
48. Satpute SK, Kulkarni GR, Banpurkar AG, Banat IM, Mone NS, Patil RH, et al. Biosurfactant/s from Lactobacilli species: Properties, Challenges and Potential Biomedical Applications. *J Basic Microbiol*. 2016; 56(11):1140–58.
49. Voltan S, Castagliuolo I, Elli M, Longo S, Brun P, D'Inca R, et al. Aggregating Phenotype in *Lactobacillus crispatus* Determines Intestinal Colonization and TLR2 and TLR4 Modulation in Murine Colonic Mucosa. *Clin Vaccine Immunol*. 2007; 14(9):1138–48.
50. Azizah N, Qonitun U, Raras TYM, Prawiro SR. Probiotics *Lactobacillus Reuteri* Increase Levels of β -Defensin1, sIgA and Decrease Number of *Staphylococcus aureus* Bacteria Colonies in Vaginal Mucosa on Puerperal Mice Model Infected with *Staphylococcus aureus*. *J Kebidanan*. 2020; 9(1):71.
51. Rodrigues LR, Teixeira JA, van der Mei HC, Oliveira R. Physicochemical and Functional Characterization of a Biosurfactant Produced by *Lactococcus lactis* 53. *Colloids Surfaces B Biointerfaces*. 2006; 49(1):79–86.
52. Hong WS, Chen HC, Chen YP, Chen MJ. Effects of Kefir Supernatant and Lactic Acid Bacteria Isolated from Kefir Grain on Cytokine Production by Macrophage. *Int Dairy J*. 2009; 19(4):244–51.
53. CG Vinderola, Duartei J, Thangavel D, Pergidon G, Farnworth E, Matar C. Distal Mucosal Site Stimulation by Kefir and Duration of The Immune Response. *Eur J Inflamm*. 2005; 3(2):15–24.

54. Vinderola CG, Duarte J, Thangavel D, Perdigón G, Farnworth E, Matar C. Immunomodulating Capacity of Kefir. *J Dairy Res.* 2005; 72(2):195–202.
55. Adiloglu AK, Gonulates N, Isler M, Senol A. The Effect of Kefir Consumption on Human Immune System: A Cytokine Study. *Mikrobiol Bul.* 2013; 47(2):273–81.
56. Berenbaum F. Osteoarthritis as an Inflammatory Disease (Osteoarthritis is not Osteoarthrosis!). *Osteoarthr Cartil.* 2013; 21(1):16–21.
57. Bullock J, Rizvi SAA, Saleh AM, Ahmed SS, Do DP, Ansari RA, et al. Rheumatoid Arthritis: A Brief Overview of the Treatment. *Med Princ Pract.* 2019; 27(6):501–7.
58. Saigal R, Agrawal A. Pathogenesis and Clinical Management of Gouty Arthritis. *J Assoc Physicians India.* 2015; 63 (DECEMBER2015):56–63.
59. Leung BP, Conacher M, Hunter D, McInnes IB, Liew FY, Brewer JM. A Novel Dendritic Cell-Induced Model of Erosive Inflammatory Arthritis: Distinct Roles for Dendritic Cells in T Cell Activation and Induction of Local Inflammation. *J Immunol.* 2002;169(12):7071–7.
60. Chen CF, Li HP, Chao YH, Tu MY, Yen CC, Lan YW, et al. Suppression of Dendritic Cell Maturation by Kefir Peptides Alleviates Collagen-Induced Arthritis in Mice. *Front Pharmacol.* 2021; 12 (October):1–14.
61. Silverthorn DU. *Human Physiology An Integrated Approach.* England. 2016.
62. Mörbe UM, Jørgensen PB, Fenton TM, von Burg N, Riis LB, Spencer J, et al. Human Gut-Associated Lymphoid Tissues (GALT); Diversity, Structure, and Function. *Mucosal Immunol.* 2021; 14(4):793–802.
63. Britti MS, Roselli M, Finamore A, Merendino N, Mengheri E. Regulation of Immune Response at Intestinal and Peripheral Sites by Probiotics. *Biologia.* 2006; 61(6):735–40.
64. Carasi P, Racedo SM, Jacquot C, Romanin DE, Serradell MA, Urdaci MC. Impact of Kefir Derived *Lactobacillus kefir* on the Mucosal Immune Response and Gut Microbiota. *J Immunol Res.* 2015; 2015.
65. Thoreux K, Schmucker DL. Kefir Milk Enhances Intestinal Immunity in Young but Not Old Rats. *J Nutr.* 2001; 131(3):807–12.
66. Medrano M, Racedo SM, Rolny IS, Abraham AG, Pérez PF. Oral Administration of Kefiran Induces Changes in the Balance of Immune Cells in a Murine Model. *J Agric Food Chem.* 2011; 59(10):5299–304.
67. Kuna L, Jakab J, Smolic R, Raguz-Lucic N, Vcev A, Smolic M. Peptic Ulcer Disease: A Brief Review of Conventional Therapy and Herbal Treatment Options. *J Clin Med.* 2019; 8(2).
68. Orhan YT, Karagözlü C, Sarioğlu S, Yilmaz O, Murat N, Gidener S. A Study on the Protective Activity of Kefir against Gastric Ulcer. *Turkish J Gastroenterol.* 2012; 23(4):333–8.
69. Fahmy HA, Ismail AFM. Gastroprotective Effect of Kefir on Ulcer Induced in Irradiated Rats. *J Photochem Photobiol B Biol.* 2015; 144:85–93.
70. Barboza KRM, Coco LZ, Alves GM, Peters B, Vasquez EC, Pereira TMC, et al. Gastroprotective Effect of Oral Kefir on Indomethacin-Induced Acute Gastric Lesions in Mice: Impact on Oxidative Stress. *Life Sci.* 2018; 209(May):370–6.
71. Bourrie BCT, Willing BP, Cotter PD. The Microbiota and Health Promoting Characteristics of the Fermented Beverage Kefir. *Front Microbiol.* 2016; 7 (MAY):1–17.
72. Badr El-Din NK, Shabana SM, Abdulmajeed BA, Ghoneum M. A Novel Kefir Product (Pft) Inhibits Ehrlich Ascites Carcinoma in Mice via Induction of Apoptosis and Immunomodulation. *BMC Complement Med Ther.* 2020; 20(1):1–12.

73. Fatahi A, Soleimani N, Afrough P. Anticancer Activity of Kefir on Glioblastoma Cancer Cell as a New Treatment. *International Journal of Food Science*. 2021;2021.
74. Hatmal MM, Nuirat A, Zihlif MA, Taha MO. Exploring the Influence of Culture Conditions on Kefir ' S Anticancer Properties. *J Dairy Sci* . 2018; 101(5):3771–7.
75. Sarkar S. Potential of Kefir as a Dietetic Beverage – a Review. *Br Food J*. 2007; 109(4):280–90.
76. Sharifi M, Moridnia A, Mortazavi D, Salehi M, Bagheri M, Sheikhi A. Kefir: a Powerful Probiotics with Anticancer Properties. *Med Oncol*. 2017; 34(11):1–7.
77. Theodorakis CW. Mutagenesis. In: *Encyclopedia of Physical Science and Technology*. 3rd Edition. 2003.
78. Liu JR, Chen MJ, Lin CW. Antimutagenic and Antioxidant Properties of Milk-Kefir and Soy milk-Kefir. *J Agric Food Chem*. 2005; 53(7):2467–74.
79. Grishina A, Kulikova I, Alieva L, Dodson A, Rowland I, Jin J. Antigenotoxic Effect of Kefir and Ayrans Supernatants on Fecal Water-Induced DNA Damage in Human Colon Cells. *Nutr Cancer*. 2011; 63(1):73–9.
80. Guzel-Seydim ZB, Seydim AC, Greene AK, Taş T. Determination of antimutagenic Properties of Acetone Extracted Fermented Milks and Changes in Their Total Fatty Acid Profiles Including Conjugated Linoleic Acids. *Int J Dairy Technol*. 2006; 59(3):209–15.
81. Matsuo M, Shichijo K, Okaichi K, Wen CY, Fukuda E, Nakashima M, et al. The Protective Effect of Fermented Milk Kefir on Radiation-Induced Apoptosis in Colonic Crypt Cells of Rats. *J Radiat Res*. 2003; 44(2):111–5.
82. Teruya K, Myojin-Maekawa Y, Shimamoto F, Watanabe H, Nakamichi N, Tokumaru K, et al. Protective Effects of the Fermented Milk Kefir on X-Ray Irradiation-Induced Intestinal Damage in B6C3F1 Mice. *Biol Pharm Bull*. 2013; 36(3):352–9.
83. Griana TP, Raras TYM, Mintaroem K, Chozin IN, Wilujeng CS. Immunosuppressive Activity of Goat Kefir in a Rat Model with Bleomycin-Induced Pulmonary Fibrosis. *Pharmacogn J*. 2020; 12(6):1594–9.
84. Raras TYM, Hidayati N, Wardhani SO. High Doses of Kefir Accelerate Lung-Injury Progression in Bleomycin-Induced Pneumonitis in Rats. *Jundishapur J Nat Pharm Prod*. 2021; 16(3).
85. Hong WS, Chen YP, Chen MJ. The Antiallergic Effect of Kefir Lactobacilli. *J Food Sci*. 2010; 75(8):244–53.
86. Liu J-R, Wang S-Y, Chen M-J, Yueh P-Y, Chin-Wen Lin. The Anti-Allergenic Properties of Milk Kefir and Soy milk Kefir and Their Beneficial Effects on the Intestinal Microflora. *J Sci of Food Agric*. 2006; 86:2527–33.
87. Lee MY, Ahn KS, Kwon OK, Kim MJ, Kim MK, Lee IY, et al. Anti-Inflammatory and Anti-Allergic Effects of Kefir in a Mouse Asthma Model. *Immunobiology*. 2007; 212(8):647–54.
88. Chen HC, Wang SY, Chen MJ. Microbiological Study of Lactic Acid Bacteria in Kefir Grains by Culture-Dependent and Culture-Independent Methods. *Food Microbiol*. 2008; 25(3):492–501.
89. Wang Y, Xu N, Xi A, Ahmed Z, Zhang B, Bai X. Effects of *Lactobacillus plantarum* MA2 Isolated from Tibet Kefir on Lipid Metabolism and Intestinal Microflora of Rats Fed on High-Cholesterol Diet. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2009; 84(2):341–7.
90. Liu J-R, Wang S-Y, Chen M-J, Chen H-L, Yueh P-Y, Lin C-W. Hypocholesterolaemic Effects of Milk-Kefir and Soy milk-Kefir in Cholesterol-Fed Hamsters. *Br J Nutr*. 2006; 95(5):939–46.

91. St-Onge MP, Farnworth ER, Savard T, Chabot D, Mafu A, Jones PJH. Kefir Consumption does not alter Plasma Lipid Levels or Cholesterol Fractional Synthesis Rates Relative to Milk in Hyperlipidemic Men: A Randomized Controlled Trial. *BMC Complement Altern Med.* 2002; 2:1–7.
92. Zhuang L, Chen H, Zhang S, Zhuang J, Li Q, Feng Z. Intestinal Microbiota in Early Life and Its Implications on Childhood Health. *Genomics, Proteomics Bioinforma.* 2019; 17(1):13–25.
93. Bourrie BCT, Richard C, Willing BP. Kefir in the Prevention and Treatment of Obesity and Metabolic Disorders. *Curr Nutr Rep.* 2020; 9(3):184–92.
94. Kim DH, Kim H, Jeong D, Kang IB, Chon JW, Kim HS, et al. Kefir Alleviates Obesity and Hepatic Steatosis in High-Fat Diet-Fed Mice by Modulation of Gut Microbiota and Mycobiota: Targeted and Untargeted Community Analysis with Correlation of Biomarkers. *J Nutr Biochem.* 2017; 44:35–43.
95. Tung MC, Lan YW, Li HH, Chen HL, Chen SY, Chen YH, et al. Kefir Peptides Alleviate High-Fat Diet-Induced Atherosclerosis by Attenuating Macrophage Accumulation and Oxidative Stress in ApoE Knockout Mice. *Sci Rep.* 2020; 10(1):1–15.
96. Fathi Y, Ghodrati N, Zibaenezhad MJ, Faghih S. Kefir Drink Causes a Significant Yet Similar Improvement in Serum Lipid Profile, Compared with Low-Fat Milk, in a Dairy-Rich Diet in Overweight or Obese Premenopausal Women: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Lipidol.* 2017; 11(1):136–46.
97. Mohammadi H, Ghavami A, Faghihimani Z, Sharifi S, Nattagh-Eshtivani E, Ziaei R, et al. Effects of Probiotics Fermented Milk Products on Obesity Measure Among Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. *J Funct Foods.* 2021; 82(April):104494.
98. Silva-Cutini MA, Almeida SA, Nascimento AM, Abreu GR, Bissoli NS, Lenz D, et al. Long-Term Treatment with Kefir Probiotics Ameliorates Cardiac Function in Spontaneously Hypertensive Rats. *J Nutr Biochem.* 2019; 66:79–85.
99. de Almeida Silva M, Mowry FE, Peadar SC, Andrade TU, Biancardi VC. Kefir Ameliorates Hypertension via Gut–Brain Mechanisms in Spontaneously Hypertensive Rats. *J Nutr Biochem.* 2020; 77:108318.
100. de Andrade TU, Schumacker KS, Coutinho G, Rezende MS, Ronchi SN, et al. Chronic and Acute Effects of Kefir: The Role of Angiotensin Converting Enzyme Inhibition Instead of Nitric Oxide Balance. *Brazilian J Pharm Sci.* 2021; 57:1–8.
101. Leite AM de O, Miguel MAL, Peixoto RS, Rosado AS, Silva JT, Paschoalin VMF. Microbiological, Technological and Therapeutic Properties of Kefir: A Natural Probiotic Beverage. *Brazilian J Microbiol.* 2013; 44(2):341–9.