

MINI REVIEW: HUBUNGAN MIKROBIOM USUS DENGAN KESEHATAN MANUSIA

(MINI REVIEW: THE RELATIONSHIP OF THE GUT MICROBIOME AND HUMAN HEALTH)

Murni Fitria*, Anggi Saputra, Yeni Variyana

Prodi S1 Tr. Teknologi Rekayasa Kimia Industri, Jurusan Teknologi Pertanian, Politeknik Negeri Lampung

*Korespondensi Penulis Email: murnifitria@polinela.ac.id

ABSTRACT

The human gut microbiome, a complex ecosystem consisting of millions of microorganisms, has been a significant focus of research in the context of human health. Recent studies indicate that the composition of the gut microbiome can impact overall health, including neuropsychiatric conditions such as autism and depression, as well as cardiovascular diseases. The relationship between the gut microbiome and autism, for example, suggests differences in the abundance of specific bacteria in children with autism compared to those who are healthy. Additionally, the imbalance of microorganisms in the gut, or dysbiosis, has been associated with various health issues, including heart disease. Recent analytical methods, such as Next Generation Sequencing (NGS), have enabled researchers to further understand the composition of the gut microbiome and its interaction with human health. The use of probiotics and prebiotics has become an interesting area of research in efforts to restore the balance of the gut microbiome and address specific health issues. Further research is needed to gain a deeper understanding of the relationship between the gut microbiome and human health, as well as the potential of probiotic and prebiotic therapies in addressing health issues related to gut microbiome imbalance.

Keywords: Gut microbiome, autism, depression, cardiovascular disease.

ABSTRAK

Mikrobioma usus manusia, sebuah ekosistem kompleks yang terdiri dari jutaan mikroorganisme, telah menjadi fokus penelitian yang signifikan dalam konteks kesehatan manusia. Studi terbaru menunjukkan bahwa komposisi mikrobioma usus dapat mempengaruhi kesehatan secara keseluruhan, termasuk dalam konteks kondisi neuropsikiatrik seperti autisme dan depresi, serta penyakit kardiovaskular. Hubungan antara mikrobioma usus dengan autisme, misalnya, menunjukkan adanya perbedaan dalam kelimpahan bakteri tertentu pada anak-anak dengan autisme dibandingkan dengan yang sehat. Selain itu, gangguan keseimbangan mikroorganisme dalam usus atau disbiosis telah dikaitkan dengan berbagai masalah kesehatan, termasuk penyakit jantung. Metode analisis berupa *Next Generation Sequencing* (NGS) telah memungkinkan peneliti untuk memahami komposisi mikrobioma usus dan interaksinya dengan kesehatan manusia. Sementara itu, penggunaan probiotik dan prebiotik berpotensi menangani masalah kesehatan dengan cara memperbaiki keseimbangan mikrobioma usus. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk memahami lebih dalam hubungan antara mikrobioma usus

Murni Fitria*, Anggi Saputra, Yeni Variyana

Prodi S1 Tr. Teknologi Rekayasa Kimia Industri, Jurusan Teknologi Pertanian, Politeknik Negeri Lampung

*Korespondensi Penulis Email: murnifitria@polinela.ac.id

dan kesehatan manusia, serta potensi terapi probiotik dan prebiotik dalam mengatasi masalah kesehatan yang berkaitan dengan ketidakseimbangan mikrobioma usus.

Kata kunci: mikrobiom usus, autisme, depresi, penyakit kardiovaskular

PENDAHULUAN

Tubuh manusia sehat mengandung jutaan mikroorganisme. Organisme-organisme tersebut membentuk suatu sistem yang dikenal sebagai mikrobioma. Mikrobioma tersebut berupa bakteri, virus non-hidup, jamur, arkea, dan protozoa. Adapun komunitas mikroba yang mendominasi pada tubuh manusia adalah bakteri (Ahmad *et al.*, 2019). Bakteri merupakan anggota mikrobioma yang paling melimpah pada tubuh manusia yang diperkirakan mencapai 75–200 triliun organisme individu, sementara seluruh tubuh manusia terdiri dari sekitar 50–100 triliun sel somatik (Sender *et al.*, 2016), sehingga dapat dikatakan bahwa tubuh manusia sebenarnya merupakan kumpulan dari sel-sel serta gen-gen manusia dan mikroba, yang menciptakan perpaduan dari karakteristik manusia dan karakteristik mikroba. Komunitas bakteri terbesar dan terkompleks terdapat pada sistem pencernaan usus dan dikenal

dengan mikrobiom usus (Ahmad *et al.*, 2019)

Manusia memiliki mikrobiom usus yang terdiri atas sekitar 1800 filum yang berbeda dan 40.000 spesies bakteri (Frank & Pace, 2008). Ketidakseimbangan jumlah mikroorganisme dalam saluran pencernaan manusia atau disbiosis dapat menyebabkan beberapa masalah kesehatan seperti menyebabkan terjadinya penyakit jantung (Ahmad *et al.*, 2019), dan kelainan neuropsikiatrik (Sorboni *et al.*, 2022).

METODE PENELITIAN

Next generation sequencing (NGS) merupakan teknik sekuensing yang dapat diterapkan secara luas untuk mempelajari mikrobioma usus sebab memungkinkan peneliti untuk melakukan sekuensing jutaan hingga miliaran nukleotida DNA dalam satu kali pengerjaan (Wensel *et al.*, 2022). Data NGS dapat dianalisis berdasarkan *marker-gene* 18S *rRNA*, *internal transcribed spacer* (ITS) dan *shotgun*

Murni Fitria*, Anggi Saputra, Yeni Variyana
Prodi S1 Tr. Teknologi Rekayasa Kimia Industri, Jurusan Teknologi Pertanian, Politeknik Negeri Lampung

*Korespondensi Penulis Email: murnifitria@polinela.ac.id

metagenomic. Penggunaan *Next Generation Sequencing* (NGS) dalam analisis komposisi mikrobioma usus melibatkan beberapa tahap penting. Pertama, ekstraksi DNA mikroba dari sampel tinja atau biopsi usus menggunakan metode standar laboratorium. Kemudian, DNA yang diekstraksi disiapkan menjadi *library* untuk sekuen NGS, yang melibatkan fragmentasi DNA, penggunaan adaptor untuk amplifikasi, dan pembersihan fragmen DNA yang diinginkan. Selanjutnya, *library* DNA disekuens menggunakan teknologi NGS seperti Illumina, Ion Torrent, atau Pacific Biosciences, menghasilkan jutaan bacaan singkat (*reads*) yang merepresentasikan fragmen DNA mikroba. Setelah itu, data sekuen mentah (*raw*) diproses untuk membuang bacaan yang berkualitas rendah, adaptor, dan sekuen yang tidak diinginkan. Bacaan yang sudah diproses kemudian di-*assembly* (jika menggunakan metode *shotgun sequencing*) atau di-*mapping* (jika menggunakan metode *amplicon sequencing*) ke referensi genom untuk mengidentifikasi mikroba dan menghitung kelimpahan relatifnya. Setelah *assembling* atau *mapping*, komposisi mikrobioma usus dapat dianalisis menggunakan berbagai

metode, seperti analisis keanekaragaman (*alpha* dan *beta diversity*), identifikasi bakteri patogen, dan perbandingan komposisi antarsampel. Hasil analisis dapat diinterpretasikan untuk memahami perbedaan komposisi mikrobioma usus antarkelompok sampel, hubungan dengan kesehatan atau penyakit, serta merumuskan kesimpulan (Quince *et al.*, 2017).

HASIL DAN PEMBAHASAN

1. Hubungan mikrobiom usus dengan autisme

Autisme atau *Autism Spectrum Disorder* (ASD) merupakan kelainan neuropsikiatri parah. Autisme ditandai dengan ketidakmampuan kognitif, gangguan komunikasi, keterulangan pola kebiasaan, dan keterbatasan interaksi sosial (Pulikkan *et al.*, 2019). Beberapa penelitian menunjukkan bahwa mikrobiom usus berkaitan erat dengan beberapa gangguan kesehatan mental pada manusia, salah satunya autisme. Hal ini dikarenakan mikrobiom usus dapat 'berkomunikasi' dengan sistem saraf utama/*central nervous system* (CNS) melalui mekanisme neural, seperti saraf endokrin, dan jalur imun yang disebut *Gut-brain axis*

Murni Fitria*, Anggi Saputra, Yeni Variyana
Prodi S1 Tr. Teknologi Rekayasa Kimia Industri, Jurusan Teknologi Pertanian, Politeknik Negeri Lampung
*Korespondensi Penulis Email: murnifitria@polinela.ac.id

(GBA). Komunikasi tersebut berjalan dua arah, artinya otak memiliki peran terhadap kandungan mikrobioma usus dan mikrobioma usus mempengaruhi kinerja otak (Collins & Bercik, 2009).

Penderita autisme memiliki perbedaan kelimpahan komposisi mikrobiom usus dibandingkan orang sehat. Anak-anak penderita autisme memiliki kelimpahan bakteri Bacteroidetes lebih rendah dan rasio kelimpahan Firmicutes: Bacteroidetes lebih tinggi dibandingkan anak-anak yang tidak menderita autisme (Parracho *et al.*, 2005);(Settanni *et al.*, 2021). Studi lain menunjukkan bahwa dibandingkan dengan orang non-autisme, pada penderita autisme spesies *Desulfovibrio* dan *Bacteroides vulgatus* (autisme parah) memiliki kelimpahan lebih tinggi (Finegold *et al.*, 2002), spesies *Clostridium* dan *Ruminococcus* (autisme late-onset) (Finegold *et al.*, 2002), *Clostridium* kluster I dan XI dan *Clostridium bolteae* (Song *et al.*, 2004), serta *Clostridium histolyticum* (Parracho *et al.*, 2005). *Clostridium* merupakan bakteri penghasil propionat (Song *et al.*, 2004). Berdasarkan uji pada tikus, diketahui bahwa propionat memiliki efek neurologis (Shultz *et al.*,

2008). Sementara itu, anak autisme memiliki jumlah bakteri Bifidobacteria jauh lebih sedikit, enterococcus lebih sedikit dibandingkan anak-anak non-ASD (Pulikkan *et al.*, 2018). *Clostridium* memproduksi neurotoksin yang menyebabkan timbulnya gejala autisme. Hal tersebut didasarkan pada keberadaan metabolit fenilalanin abnormal pada urin pasien yang berasal dari spesies *Clostridia* yaitu, 3-(3-hydroxyphenyl)-3-hydroxypropionic acid (HPPA). Keberadaan HPPA mampu menurunkan kadar katekolamin sehingga dipercaya menyebabkan eksaserbasi seperti hiperaktivitas, pengulangan kebiasaan, dan hiperreaktivitas (Shaw, 2010).

2. Hubungan mikrobiom usus dengan depresi

Depresi adalah penyakit mental yang ditandai dengan kondisi emosional yang rendah, kehilangan rasa percaya diri, dan apati (Grochowska *et al.*, 2018). Depresi diindikasikan sebagai hasil dari interaksi kompleks antara genetika seseorang dengan lingkungannya (Zheng *et al.*, 2016). Dilihat dari segi lingkungan internal berupa usus manusia, pada penderita gangguan depresi

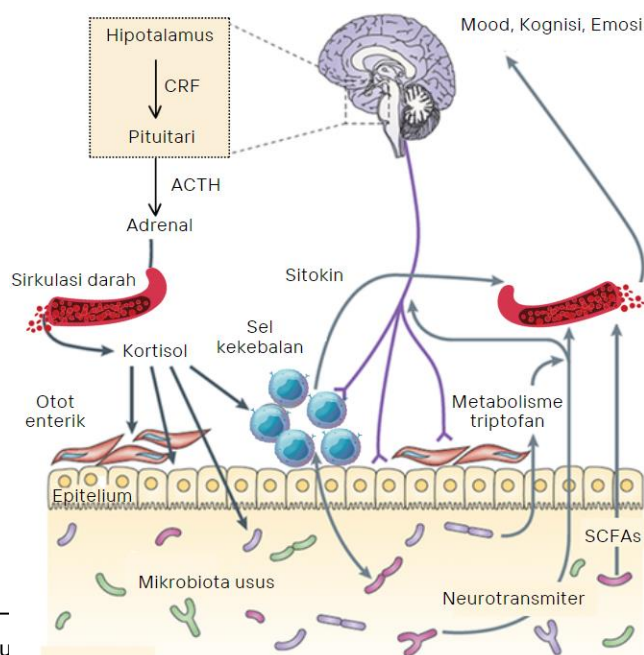
Murni Fitria*, Anggi Saputra, Yeni Variyana
Prodi S1 Tr. Teknologi Rekayasa Kimia Industri, Jurusan Teknologi Pertanian, Politeknik Negeri Lampung

*Korespondensi Penulis Email: murnifitria@polinela.ac.id

mayor/major depressive disorder (MDD) dan gangguan bipolar dengan episode depresif mayor (BPD), secara signifikan kelimpahan filum Firmicutes dan Actinobacteria lebih tinggi, sedangkan kelimpahan filum Bacteroidetes lebih rendah dibandingkan pada orang sehat. Pada tingkat genus, dibandingkan dengan orang sehat, kelimpahan Bacteroides, Clostridium, Bifidobacterium, Oscillibacter dan Streptococcus lebih tinggi pada MDD dan BPD. Sementara itu, perbedaan kelimpahan genera Escherichia dan Klebsiella pada BPD tampak berbeda secara signifikan dibandingkan orang sehat (Rong *et al.*, 2019). Pada penderita Irritable Bowel Syndrome (IBS) ditemukan korelasi antara komposisi mikrobiota usus dan volume otak.

Pada penderita IBS juga terjadi pergeseran rasio Firmicutes/Bacteroidetes dibandingkan orang sehat, yaitu Firmicutes meningkat sedangkan Bacteroidetes menurun (Labus *et al.*, 2017). Sementara itu, pada pasien depresi tanpa gejala IBS, rasio Firmicutes/ Bacteroidetes menunjukkan hasil serupa dengan penderita IBS (Jiang *et al.*, 2015; Kelly *et al.*, 2016; Naseribafrouei *et al.*, 2014), artinya rasio Firmicutes: Bacteroidetes sangat berkorelasi pada penderita depresi.

Seperti yang telah dijelaskan sebelumnya, bakteri yang berasal dari filum Firmicutes tersebut memproduksi propionat dan HPHA yang memiliki dampak buruk bagi kinerja otak.



Murni Fitria*, Anggi Sapu
Prodi S1 Tr. Teknologi Rekayasa Kimia Industri, Jurusan Teknologi Pertanian, Politeknik Negeri Lampung
*Korespondensi Penulis Email: murnifitria@polinela.ac.id

Gambar 1. Ilustrasi komunikasi mikrobiom usus dengan otak melalui mekanisme yang disebut *Gut-Brain Axis* (GBA) (Petschow *et al.*, 2013)

Genom merupakan sekumpulan informasi biologis yang diperlukan untuk membangun dan menjaga keberlanjutan kehidupan suatu organisme. Manusia memiliki 44.500 gen pada genom inti dan 37 gen pada genom mitokondria (Brown, 2023). Akan tetapi, genom manusia tidak memiliki cukup enzim untuk mendegradasi banyak polisakarida yang berasal dari tumbuhan, seperti pektin, arabinosa, dan xylan (Smith & Melrose, 2022). Metabolit yang berasal dari makanan berperan dalam proses patogenesis pada manusia. Derivat makanan dan metabolit molekul kecil yang difermentasi mikroba dilepaskan oleh mikrobiota usus ke dalam darah. Melalui darah inilah metabolit tersebut berinteraksi dengan inang sehingga menimbulkan berbagai penyakit, termasuk penyakit otak (S. Zhu *et al.*, 2020). Sementara itu, mikrobiom usus yang menyehatkan mampu memecah ikatan kompleks polisakarida tumbuhan. Fermentasi serat oleh mikrobima usus menghasilkan asam lemak rantai

pendek. Asam lemak rantai pendek tersebut mampu mempengaruhi kesehatan mental, termasuk depresi. Gangguan keseimbangan mikrobiota usus dapat mempengaruhi produksi SCFA dan berdampak pada fungsi otak sehingga berpengaruh pada kesehatan mental (Burokas *et al.*, 2017a; Foster & McVey Neufeld, 2013). Beberapa asam lemak rantai pendek, terutama asam butirat, memiliki efek sebagai antiinflamasi dan neuroprotektif (Zhang *et al.*, 2016). Asam lemak rantai pendek membantu mengurangi peradangan dalam tubuh dan melindungi sel-sel saraf sehingga dapat mencegah gangguan kesehatan mental, termasuk depresi. Selain itu, asam lemak rantai pendek juga dapat berinteraksi dengan sistem saraf melalui sumsum tulang belakang, saraf vagus, dan sistem neuroendokrin. Ini dapat mempengaruhi regulasi mood dan respon stress (Forsythe *et al.*, 2014).

3. Hubungan mikrobiom usus dengan penyakit kardiovaskular

Murni Fitria*, Anggi Saputra, Yeni Variyana
Prodi S1 Tr. Teknologi Rekayasa Kimia Industri, Jurusan Teknologi Pertanian, Politeknik Negeri Lampung

*Korespondensi Penulis Email: murnifitria@polinela.ac.id

Penyakit kardiovaskular merupakan sejumlah proses biologis yang menyebabkan disfungsi sel sehingga mengakibatkan terjadinya gangguan pada jaringan dan/atau organ kardiovaskular (Zabetakis *et al.*, 2019). Selain warisan genetik, penyakit kardiovaskular diyakini sangat berkaitan dengan pengaruh lingkungan (Papageorgiou, 2016), sementara usus merupakan lingkungan internal pada manusia. Terdapat perbedaan signifikan kelimpahan beberapa genus bakteri pada penderita penyakit kardiovaskular aterosklerosis/*atherosclerotic cardiovascular disease* (ACDV) dibandingkan orang sehat (kontrol). Kelimpahan Enterobacteriaceae (Filum: Proteobacteria) dan Streptococcus spp (Filum: Firmicutes) lebih tinggi pada ACDV dibandingkan pada Kontrol. Bakteri yang berasal dari filum Firmicutes dan Proteobacteria mengkonsumsi kolin dan mengakumulasi TMA dalam jumlah tinggi dibandingkan filum lain. Sementara itu, dilihat pada tingkat genus, terdapat enam genera yang mengkonsumsi kolin dan mengakumulasi TMA dalam jumlah tinggi, yaitu *Anaerococcus hydrogenalis*, *Clostridium asparagiforme*, *Clostridium hathewayi*, *Clostridium sporogenes*,

Escherichia fergusonii, *Proteus penneri*, *Providencia rettgeri*, dan *Edwardsiella tarda* (Romano *et al.*, 2015), dan *Clostridium XIVa* (Rath *et al.*, 2017).

Mikrobioma usus menghasilkan suatu metabolit yang memiliki dampak pada timbul dan berkembangnya penyakit kardiovaskular, seperti aterosklerosis, hipertensi, gagal jantung, fibrilasi atrium, dan fibrosis miokard. Metabolit tersebut diantaranya adalah trimetilamina-N-oksida (TMAO) dan asam lemak rantai pendek. Mikrobioma usus memetabolisme kolin, karnitin, betain, dan fosfatidilkolin menjadi trimetilamina (TMA) dengan bantuan enzim TMA lyase dan choline trimethylamine-lyase. Selanjutnya, TMA ditransportasikan ke organ hati dan dioksidasi menjadi TMAO oleh enzim *flavin-containing monooxygenase*. TMAO dikeluarkan oleh tubuh melalui urin (Peng *et al.*, 2018). TMAO dapat menumpuk di jantung, ginjal, atau jaringan lain dan ikut serta dalam berbagai proses biologis, seperti meningkatkan kemampuan penggumpalan darah (agregasi trombosit), meningkatkan pembentukan sel makrofag besar berisi banyak lemak (sel busa), menginduksi respon inflamasi, dan

Murni Fitria*, Anggi Saputra, Yeni Variyana
Prodi S1 Tr. Teknologi Rekayasa Kimia Industri, Jurusan Teknologi Pertanian, Politeknik Negeri Lampung

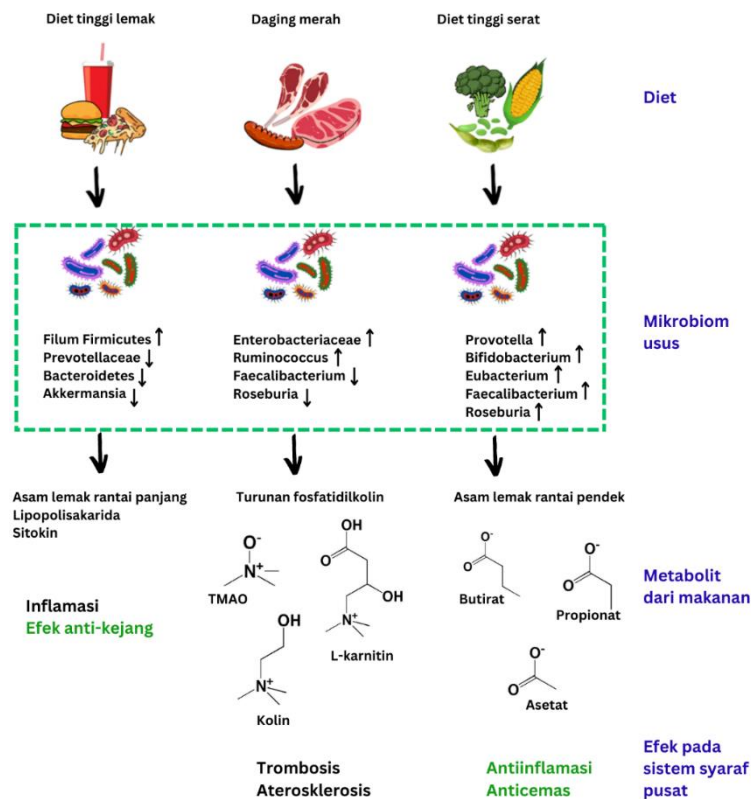
*Korespondensi Penulis Email: murnifitria@polinela.ac.id

menurunkan transportasi balik kolesterol atau pembuangan kolesterol berlebih pada jaringan peripheral ke hati (Tang *et al.*, 2019); (Wang *et al.*, 2011); (W. Zhu *et al.*, 2018). TMAO merupakan biomarker penyakit CVD (Barrea *et al.*, 2018).

4. Potensi prebiotik dan probiotik untuk mengatasi masalah kesehatan

Mikrobiom usus memiliki keterkaitan dengan kerja otak sebab mikrobiom usus dapat berinteraksi dengan otak melalui jaringan komunikasi dua arah yang menghubungkan usus dengan otak

atau disebut dengan *Microbiome-Gut-Brain* (Carabotti *et al.*, 2015). Mengingat tentang pentingnya peran mikrobiom usus bagi kesehatan manusia, dapat dilakukan usaha untuk meningkatkan komposisi mikrobiom usus agar seimbang yaitu menggunakan probiotik dan prebiotik (Rogers *et al.*, 2016). Probiotik merupakan mikroba yang dapat dikonsumsi yang bertujuan untuk meningkatkan mikrobiom yang lebih sehat, sementara prebiotik merupakan serat-serat makanan yang dapat dijadikan sumber nutrisi bagi mikroba usus (Schrezenmeir & de Vrese, 2001).



Murni Fitria*, Anggi Saputra, Yeni Variyana
 Prodi S1 Tr. Teknologi Rekayasa Kimia Industri, Jurusan Teknologi Pertanian, Politeknik Negeri Lampung
 *Korespondensi Penulis Email: murnifitria@polinela.ac.id

Gambar 2. Korelasi antara diet dengan mikrobiom usus dan beberapa penyakit yang dapat ditimbulkan (Zhu *et al.*, 2020)

Probiotik dapat digunakan secara rutin untuk meningkatkan keseimbangan mikrobiota usus manusia (Sanders *et al.*, 2011). Mikroorganisme probiotik umumnya didominasi oleh genus *Lactobacillus* dan *Bifidobacterium*, tetapi juga dapat berasal dari genus *Bacillus*, *Pediococcus*, dan beberapa jenis ragi (Socol *et al.*, 2010). Bakteri probiotik (*Lactobacillus* dan *Bifidobacterium*) bekerja secara anaerob menghasilkan asam laktat yang menyebabkan penurunan pH saluran pencernaan. Dalam lingkungan asam, bakteri berbahaya atau patogen cenderung memiliki kesulitan untuk berkembang biak (Hill *et al.*, 2014). Dengan kata lain, lingkungan asam membantu mengatur pertumbuhan dan komposisi mikrobiom usus sehingga menciptakan kondisi lingkungan yang ideal, yaitu bakteri baik dapat berkembang dan mendominasi, sedangkan bakteri berbahaya cenderung terkendali. Itulah mengapa probiotik sering digunakan untuk memperkuat populasi bakteri baik dalam usus dan mempertahankan

keseimbangan mikrobiota yang sehat.

5. Potensi probiotik untuk mengatasi penyakit jantung, autisme, dan depresi

Sementara itu, pemberian probiotik simbiosis *Limosilactobacillus (L.) reuteri* and *Bifidobacterium (B.) longum* dengan prebiotik berupa Galakto-oligosakarida (GOS) mampu menurunkan kadar asam lemak pendek (SCFAs) dan amonia. Amonia merupakan metabolit beracun yang banyak terdapat pada saluran pencernaan penderita autisme (Clark-Taylor & Clark-Taylor, 2004) yang memberikan dampak negatif bagi morfologi sel epitel usus besar dan meningkatkan permeabilitas usus (Davila *et al.*, 2013). Sementara itu, asam lemak pendek berupa asam propionat banyak terdapat pada saluran pencernaan penderita autisme (MacFabe *et al.*, 2011). Menurunnya amonia pada penderita autisme menunjukkan bahwa pemberian probiotik dan prebiotik memiliki potensi dalam mengatasi masalah autisme. Sementara itu,

Murni Fitria*, Anggi Saputra, Yeni Variyana
Prodi S1 Tr. Teknologi Rekayasa Kimia Industri, Jurusan Teknologi Pertanian, Politeknik Negeri Lampung
*Korespondensi Penulis Email: murnifitria@polinela.ac.id

menurunnya kadar SCFAs menunjukkan bahwa selain berpotensi dalam menanggulangi autisme, pemberian probiotik dan prebiotik tersebut juga mampu menanggulangi depresi. Fakta lain menunjukkan bahwa pemberian probiotik *Lactobacillus helveticus NS8* (Bravo *et al.*, 2011) dan prebiotik berupa Fruktooligosakarida (FOS) dan Galaktooligosaccharides (GOS) (Liang *et al.*, 2015) secara terpisah mampu menurunkan kadar kortikosteron, sementara konsumsi *Lactobacillus casei* mampu mengurangi peningkatan kadar kortisol (Burokas *et al.*, 2017b). Kortikosteron dan kortisol merupakan hormon yang disekresi oleh kelenjar adrenal sebagai respons terhadap stress. Dengan demikian, konsumsi probiotik dan prebiotik tersebut secara bersamaan berpotensi memberikan efek signifikan pada regulasi respons terhadap stress yang berpengaruh pada depresi. Pemberian probiotik berupa *Lactobacillus rhamnosus* juga mampu menurunkan kadar TMAO yang merupakan biomarker penyakit kardiovaskular (Cantero *et al.*, 2022).

KESIMPULAN

Mikrobioma usus manusia, yang terdiri dari berbagai mikroorganisme, memiliki peran krusial dalam kesehatan manusia. Gangguan pada komunitas mikrobioma usus dapat menyebabkan sejumlah masalah kesehatan, termasuk gangguan neuropsikiatrik dan penyakit kardiovaskular. Penelitian terbaru yang menggunakan teknologi seperti NGS telah memberikan pemahaman yang lebih mendalam tentang kompleksitas mikrobioma usus dan interaksinya dengan kesehatan manusia. Pengembangan terapi probiotik dan prebiotik menjadi sangat penting untuk mengembalikan keseimbangan mikrobioma usus dan mengatasi masalah kesehatan yang terkait. Dengan pemahaman yang lebih komprehensif tentang mikrobioma usus, diharapkan dapat terbuka peluang baru dalam perawatan kesehatan yang lebih efektif dan berkelanjutan.

DAFTAR PUSTAKA

- Ahmad, A. F., Dwivedi, G., O'Gara, F., Caparros-Martin, J., & Ward, N. C. (2019). The gut microbiome and cardiovascular disease: Current knowledge and clinical potential. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 317(5), H923-H938.

Murni Fitria*, Anggi Saputra, Yeni Variyana
Prodi S1 Tr. Teknologi Rekayasa Kimia Industri, Jurusan Teknologi Pertanian, Politeknik Negeri Lampung

*Korespondensi Penulis Email: murnifitria@polinela.ac.id

- <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00376.2019>
- Barrea, L., Annunziata, G., Muscogiuri, G., Di Somma, C., Laudisio, D., Maisto, M., de Alteriis, G., Tenore, G. C., Colao, A., & Savastano, S. (2018). Trimethylamine-N-oxide (TMAO) as Novel Potential Biomarker of Early Predictors of Metabolic Syndrome. *Nutrients*, *10*(12), 1971. <https://doi.org/10.3390/nu10121971>
- Bravo, J. A., Forsythe, P., Chew, M. V., Escaravage, E., Savignac, H. M., Dinan, T. G., Bienenstock, J., & Cryan, J. F. (2011). Ingestion of Lactobacillus strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *108*(38), 16050–16055. <https://doi.org/10.1073/pnas.1102999108>
- Brown, T. A. (2023). *Genomes 5*. CRC Press.
- Burokas, A., Arboleya, S., Moloney, R. D., Peterson, V. L., Murphy, K., Clarke, G., Stanton, C., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2017a). Targeting the Microbiota-Gut-Brain Axis: Prebiotics Have Anxiolytic and Antidepressant-like Effects and Reverse the Impact of Chronic Stress in Mice. *Biological Psychiatry*, *82*(7), 472–487. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.12.031>
- Burokas, A., Arboleya, S., Moloney, R. D., Peterson, V. L., Murphy, K., Clarke, G., Stanton, C., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2017b). Targeting the Microbiota-Gut-Brain Axis: Prebiotics Have Anxiolytic and Antidepressant-like Effects and Reverse the Impact of Chronic Stress in Mice. *Biological Psychiatry*, *82*(7), 472–487. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.12.031>
- Cantero, M. A., Guedes, M. R. A., Fernandes, R., & Lollo, P. C. B. (2022). Trimethylamine N-oxide reduction is related to probiotic strain specificity: A systematic review. *Nutrition Research*, *104*, 29–35. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2022.04.001>
- Carabotti, M., Scirocco, A., Maselli, M. A., & Severi, C. (2015). The gut-brain axis: Interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Annals of Gastroenterology*, *28*(2), 203–209.
- Clark-Taylor, T., & Clark-Taylor, B. E. (2004). Is autism a disorder of fatty acid metabolism? Possible dysfunction of mitochondrial β -oxidation by long chain acyl-CoA dehydrogenase. *Medical Hypotheses*, *62*(6), 970–975. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2004.01.011>
- Collins, S. M., & Bercik, P. (2009). The relationship between intestinal microbiota and the central nervous system in normal gastrointestinal function and disease. *Gastroenterology*, *136*(6), 2003–2014. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.01.075>
- Davila, A.-M., Blachier, F., Gotteland, M., Andriamihaja,

- M., Benetti, P.-H., Sanz, Y., & Tomé, D. (2013). Intestinal luminal nitrogen metabolism: Role of the gut microbiota and consequences for the host. *Pharmacological Research*, 68(1), 95–107. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2012.11.005>
- Finegold, S. M., Molitoris, D., Song, Y., Liu, C., Vaisanen, M.-L., Bolte, E., McTeague, M., Sandler, R., Wexler, H., Marlowe, E. M., Collins, M. D., Lawson, P. A., Summanen, P., Baysallar, M., Tomzynski, T. J., Read, E., Johnson, E., Rolfe, R., Nasir, P., ... Kaul, A. (2002). Gastrointestinal microflora studies in late-onset autism. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 35(Suppl 1), S6–S16. <https://doi.org/10.1086/341914>
- Forsythe, P., Bienenstock, J., & Kunze, W. A. (2014). Vagal pathways for microbiome-brain-gut axis communication. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 817, 115–133. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-0897-4_5
- Foster, J. A., & McVey Neufeld, K.-A. (2013). Gut-brain axis: How the microbiome influences anxiety and depression. *Trends in Neurosciences*, 36(5), 305–312. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2013.01.005>
- Frank, D. N., & Pace, N. R. (2008). Gastrointestinal microbiology enters the metagenomics era. *Current Opinion in Gastroenterology*, 24(1), 4–10. <https://doi.org/10.1097/MOG.0b013e3282f2b0e8>
- Grochowska, M., Wojnar, M., & Radkowski, M. (2018). The gut microbiota in neuropsychiatric disorders. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*, 78(2), 69–81.
- Hill, C., Guarner, F., Reid, G., Gibson, G. R., Merenstein, D. J., Pot, B., Morelli, L., Canani, R. B., Flint, H. J., Salminen, S., Calder, P. C., & Sanders, M. E. (2014). Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology*, 11(8), 506–514. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2014.66>
- Jiang, H., Ling, Z., Zhang, Y., Mao, H., Ma, Z., Yin, Y., Wang, W., Tang, W., Tan, Z., Shi, J., Li, L., & Ruan, B. (2015). Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder. *Brain, Behavior, and Immunity*, 48, 186–194. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.03.016>
- Kelly, J. R., Borre, Y., O’ Brien, C., Patterson, E., El Aidy, S., Deane, J., Kennedy, P. J., Beers, S., Scott, K., Moloney, G., Hoban, A. E., Scott, L., Fitzgerald, P., Ross, P., Stanton, C., Clarke, G., Cryan, J. F., & Dinan, T. G. (2016). Transferring the blues: Depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in

Murni Fitria*, Anggi Saputra, Yeni Variyana
 Prodi S1 Tr. Teknologi Rekayasa Kimia Industri, Jurusan Teknologi Pertanian, Politeknik Negeri Lampung

*Korespondensi Penulis Email: murnifitria@polinela.ac.id

- the rat. *Journal of Psychiatric Research*, 82, 109–118. <https://doi.org/10.1016/j.jpsy.chires.2016.07.019>
- Labus, J. S., Hollister, E. B., Jacobs, J., Kirbach, K., Oezguen, N., Gupta, A., Acosta, J., Luna, R. A., Aagaard, K., Versalovic, J., Savidge, T., Hsiao, E., Tillisch, K., & Mayer, E. A. (2017). Differences in gut microbial composition correlate with regional brain volumes in irritable bowel syndrome. *Microbiome*, 5(1), 49. <https://doi.org/10.1186/s40168-017-0260-z>
- Liang, S., Wang, T., Hu, X., Luo, J., Li, W., Wu, X., Duan, Y., & Jin, F. (2015). Administration of *Lactobacillus helveticus* NS8 improves behavioral, cognitive, and biochemical aberrations caused by chronic restraint stress. *Neuroscience*, 310, 561–577. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.09.033>
- MacFabe, D. F., Cain, N. E., Boon, F., Ossenkopp, K.-P., & Cain, D. P. (2011). Effects of the enteric bacterial metabolic product propionic acid on object-directed behavior, social behavior, cognition, and neuroinflammation in adolescent rats: Relevance to autism spectrum disorder. *Behavioural Brain Research*, 217(1), 47–54. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2010.10.005>
- Naseribafrouei, A., Hestad, K., Avershina, E., Sekelja, M., Linløkken, A., Wilson, R., & Rudi, K. (2014). Correlation between the human fecal microbiota and depression. *Neurogastroenterology and Motility*, 26(8), 1155–1162. <https://doi.org/10.1111/nmo.12378>
- Papageorgiou, N. (2016). *Cardiovascular Diseases: Genetic Susceptibility, Environmental Factors and their Interaction*. Academic Press.
- Parracho, H. M., Bingham, M. O., Gibson, G. R., & McCartney, A. L. (2005). Differences between the gut microflora of children with autistic spectrum disorders and that of healthy children. *Journal of Medical Microbiology*, 54(Pt 10), 987–991. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.46101-0>
- Peng, J., Xiao, X., Hu, M., & Zhang, X. (2018). Interaction between gut microbiome and cardiovascular disease. *Life Sciences*, 214, 153–157. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2018.10.063>
- Petschow, B., Doré, J., Hibberd, P., Dinan, T., Reid, G., Blaser, M., Cani, P. D., Degnan, F. H., Foster, J., Gibson, G., Hutton, J., Klaenhammer, T. R., Ley, R., Nieuwdorp, M., Pot, B., Relman, D., Serazin, A., & Sanders, M. E. (2013). Probiotics, prebiotics, and the host microbiome: The science of translation. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1306(1), 1–17. <https://doi.org/10.1111/nyas.12303>
- Pulikkan, J., Maji, A., Dhakan, D. B., Saxena, R., Mohan, B., Anto, M. M., Agarwal, N., Grace, T., & Sharma, V. K. (2018). Gut Microbial Dysbiosis in Indian Children with Autism Spectrum Disorders. *Microbial Ecology*,

Murni Fitria*, Anggi Saputra, Yeni Variyana

Prodi S1 Tr. Teknologi Rekayasa Kimia Industri, Jurusan Teknologi Pertanian, Politeknik Negeri Lampung

*Korespondensi Penulis Email: murnifitria@polinela.ac.id

- 76(4), 1102–1114.
<https://doi.org/10.1007/s00248-018-1176-2>
- Pulikkan, J., Mazumder, A., & Grace, T. (2019). Role of the Gut Microbiome in Autism Spectrum Disorders. In P. C. Guest (Ed.), *Reviews on Biomarker Studies in Psychiatric and Neurodegenerative Disorders* (Vol. 1118, pp. 253–269). Springer International Publishing.
https://doi.org/10.1007/978-3-030-05542-4_13
- Quince, C., Walker, A. W., Simpson, J. T., Loman, N. J., & Segata, N. (2017). Shotgun metagenomics, from sampling to analysis. *Nature Biotechnology*, 35(9), Article 9.
<https://doi.org/10.1038/nbt.3935>
- Rath, S., Heidrich, B., Pieper, D. H., & Vital, M. (2017). Uncovering the trimethylamine-producing bacteria of the human gut microbiota. *Microbiome*, 5(1), 54.
<https://doi.org/10.1186/s40168-017-0271-9>
- Rogers, G. B., Keating, D. J., Young, R. L., Wong, M.-L., Licinio, J., & Wesselingh, S. (2016). From gut dysbiosis to altered brain function and mental illness: Mechanisms and pathways. *Molecular Psychiatry*, 21(6), 738–748.
<https://doi.org/10.1038/mp.2016.50>
- Romano, K. A., Vivas, E. I., Amador-Noguez, D., & Rey, F. E. (2015). Intestinal Microbiota Composition Modulates Choline Bioavailability from Diet and Accumulation of the Proatherogenic Metabolite Trimethylamine-*N*-Oxide. *mBio*, 6(2), e02481-14.
<https://doi.org/10.1128/mBio.02481-14>
- Rong, H., Xie, X., Zhao, J., Lai, W., Wang, M., Xu, D., Liu, Y., Guo, Y., Xu, S., Deng, W., Yang, Q., Xiao, L., Zhang, Y., He, F., Wang, S., & Liu, T. (2019). Similarly in depression, nuances of gut microbiota: Evidences from a shotgun metagenomics sequencing study on major depressive disorder versus bipolar disorder with current major depressive episode patients. *Journal of Psychiatric Research*, 113, 90–99.
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2019.03.017>
- Sanders, M. E., Heimbach, J. T., Pot, B., Tancredi, D. J., Lenoir-Wijnkoop, I., Lähteenmäki-Uutela, A., Gueimonde, M., & Bañares, S. (2011). Health claims substantiation for probiotic and prebiotic products. *Gut Microbes*, 2(3), 127–133.
<https://doi.org/10.4161/gmic.2.3.16174>
- Schrezenmeir, J., & de Vrese, M. (2001). Probiotics, prebiotics, and synbiotics—Approaching a definition. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 73(2 Suppl), 361S–364S.
<https://doi.org/10.1093/ajcn/73.2.361s>
- Sender, R., Fuchs, S., & Milo, R. (2016). Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLOS Biology*, 14(8), e1002533.
<https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002533>

- Settanni, C. R., Bibbò, S., Ianiro, G., Rinninella, E., Cintoni, M., Mele, M. C., Cammarota, G., & Gasbarrini, A. (2021). Gastrointestinal involvement of autism spectrum disorder: Focus on gut microbiota. *Expert Review of Gastroenterology and Hepatology*, 15(6), 599–622. <https://doi.org/10.1080/17474124.2021.1869938>
- Shaw, W. (2010). Increased urinary excretion of a 3-(3-hydroxyphenyl)-3-hydroxypropionic acid (HPHPA), an abnormal phenylalanine metabolite of Clostridia spp. In the gastrointestinal tract, in urine samples from patients with autism and schizophrenia. *Nutritional Neuroscience*, 13(3), 135–143. <https://doi.org/10.1179/147683010X12611460763968>
- Shultz, S. R., MacFabe, D. F., Ossenkopp, K.-P., Scratch, S., Whelan, J., Taylor, R., & Cain, D. P. (2008). Intracerebroventricular injection of propionic acid, an enteric bacterial metabolic end-product, impairs social behavior in the rat: Implications for an animal model of autism. *Neuropharmacology*, 54(6), 901–911. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2008.01.013>
- Smith, M. M., & Melrose, J. (2022). Xylan Prebiotics and the Gut Microbiome Promote Health and Wellbeing: Potential Novel Roles for Pentosan Polysulfate. *Pharmaceuticals*, 15(9), Article 9. <https://doi.org/10.3390/ph15091151>
- Soccol, C. R., Medeiros, A. B. P., & Yamaguishi, C. T. (2010). *The Potential of Probiotics: A Review*.
- Song, Y., Liu, C., & Finegold, S. M. (2004). Real-Time PCR Quantitation of Clostridia in Feces of Autistic Children. *Applied and Environmental Microbiology*, 70(11), 6459–6465. <https://doi.org/10.1128/AEM.70.11.6459-6465.2004>
- Sorboni, S. G., Moghaddam, H. S., Jafarzadeh-Esfehani, R., & Soleimanpour, S. (2022). A Comprehensive Review on the Role of the Gut Microbiome in Human Neurological Disorders. *Clinical Microbiology Reviews*, 35(1), e0033820. <https://doi.org/10.1128/CMR.00338-20>
- Tang, W. H. W., Bäckhed, F., Landmesser, U., & Hazen, S. L. (2019). Intestinal Microbiota in Cardiovascular Health and Disease: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology*, 73(16), 2089–2105. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.03.024>
- Wang, Z., Klipfell, E., Bennett, B. J., Koeth, R., Levison, B. S., Dugar, B., Feldstein, A. E., Britt, E. B., Fu, X., Chung, Y.-M., Wu, Y., Schauer, P., Smith, J. D., Allayee, H., Tang, W. H. W., DiDonato, J. A., Lusis, A. J., & Hazen, S. L. (2011). Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature*, 472(7341), 57–63. <https://doi.org/10.1038/nature09922>

- Wensel, C. R., Pluznick, J. L., Salzberg, S. L., & Sears, C. L. (2022, April 1). *Next-generation sequencing: Insights to advance clinical investigations of the microbiome*. American Society for Clinical Investigation. <https://doi.org/10.1172/JCI154944>
- Zabetakis, I., Lordan, R., & Tsoupras, A. (2019). *The Impact of Nutrition and Statins on Cardiovascular Diseases*. Academic Press.
- Zhang, M., Zhou, Q., Dorfman, R. G., Huang, X., Fan, T., Zhang, H., Zhang, J., & Yu, C. (2016). Butyrate inhibits interleukin-17 and generates Tregs to ameliorate colorectal colitis in rats. *BMC Gastroenterology*, 16(1), 84. <https://doi.org/10.1186/s12876-016-0500-x>
- Zheng, P., Zeng, B., Zhou, C., Liu, M., Fang, Z., Xu, X., Zeng, L., Chen, J., Fan, S., Du, X., Zhang, X., Yang, D., Yang, Y., Meng, H., Li, W., Melgiri, N. D., Licinio, J., Wei, H., & Xie, P. (2016). Gut microbiome remodeling induces depressive-like behaviors through a pathway mediated by the host's metabolism. *Molecular Psychiatry*, 21(6), Article 6. <https://doi.org/10.1038/mp.2016.44>
- Zhu, S., Jiang, Y., Xu, K., Cui, M., Ye, W., Zhao, G., Jin, L., & Chen, X. (2020). The progress of gut microbiome research related to brain disorders. *Journal of Neuroinflammation*, 17(1), 25. <https://doi.org/10.1186/s12974-020-1705-z>
- Zhu, W., Buffa, J. A., Wang, Z., Warriar, M., Schugar, R., Shih, D. M., Gupta, N., Gregory, J. C., Org, E., Fu, X., Li, L., DiDonato, J. A., Lusic, A. J., Brown, J. M., & Hazen, S. L. (2018). Flavin monooxygenase 3, the host hepatic enzyme in the metaorganismal trimethylamine N-oxide-generating pathway, modulates platelet responsiveness and thrombosis risk. *Journal of Thrombosis and Haemostasis: JTH*, 16(9), 1857–1872. <https://doi.org/10.1111/jth.14234>