

HUBUNGAN ANTARA KETIDAKSEIMBANGAN KOMPOSISI MIKROBIOTA USUS TERHADAP GANGGUAN KESEHATAN : TELAAH LITERATUR

Nabila Putri Laudy¹, Rissya Febiona Atiqah², Rizki Fadlika³, Debie Rizqoh^{4*}

¹⁻³Program Studi S1 Kedokteran Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Bengkulu

⁴Departemen Mikrobiologi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Bengkulu

[*Email Korespondensi: debierizqoh@unib.ac.id]

Abstract: The Correlation between Imbalances Gut Microbiota Composition in Health Disorders: a Review. *The gut microbiota is a collection of microorganisms that colonize the digestive tract and are found in higher proportions than other primary cells. Intestinal microbiota acts as a barrier to the entry of pathogens, the digestive system, metabolism, maintaining the immune system, and treatment of central nervous system disorders. The composition of gut microbiota is influenced by internal and external factors. The imbalance in the composition of the gut microbiota impacts the overall health of the human body due to its involvement in various interactions. An imbalance in gut microbiota composition is called dysbiosis which can lead to various health problems such as enteritis, obesity, liver disorders, diabetes mellitus, cardiovascular disorders, HIV, arthritis, asthma, gout, and neurological disorders.*

Keywords: Gut Microbiota, Health Problem, Imbalance, Dysbiosis

Abstrak: Hubungan antara Ketidakseimbangan Komposisi Mikrobiota Usus Terhadap Gangguan Kesehatan: Telaah Literature. Mikrobiota usus merupakan sekumpulan mikroorganisme yang berkolonisasi saluran pencernaan dan ditemukan dalam proporsi yang lebih tinggi dibandingkan sel sel tubuh lainnya. Mikrobiota usus berperan sebagai penghalang masuknya patogen, sistem pencernaan, metabolisme, menjaga sistem imunitas, dan pengobatan gangguan sistem saraf pusat. Komposisi mikrobiota usus dipengaruhi oleh faktor internal dan eksternal. Ketidakseimbangan komposisi mikrobiota usus berdampak pada kesehatan tubuh manusia secara keseluruhan dikarenakan keterlibatannya dalam berbagai interaksi. Ketidakseimbangan komposisi mikrobiota usus disebut dysbiosis yang dapat menyebabkan berbagai masalah kesehatan seperti, radang usus, obesitas, gangguan hati, diabetes mellitus, gangguan kardiovaskuler, HIV, radang sendi, asma, asam urat, gangguan neurologis.

Kata Kunci : Mikrobiota Usus, Gangguan Kesehatan, Ketidakseimbangan, Disbiosis

PENDAHULUAN

Konsep "mikrobiota" muncul pada awal abad ke-20 ketika penelitian menunjukkan bahwa berbagai mikroorganisme seperti bakteri, ragi, dan virus hidup berdampingan di berbagai bagian tubuh manusia, seperti usus, kulit, paru-paru, dan mulut. Mikrobiota manusia, sering disebut sebagai "organ tersembunyi," ditemukan memiliki informasi genetik yang jauh lebih luas, 150 kali lebih besar dari

seluruh genom manusia. Meskipun istilah "mikrobiota" dan "mikrobioma" sering dianggap sama, ada perbedaan signifikan antara keduanya. Mikrobiota merujuk pada mikroorganisme yang hidup di lingkungan tertentu, seperti mikrobiota mulut dan usus, sedangkan mikrobioma mencakup seluruh genom mikroorganisme dalam lingkungan tersebut, termasuk komunitas mikroba, komponen struktural mikroba, metabolit,

dan kondisi lingkungan. Oleh karena itu, mikrobioma mencakup spektrum yang lebih luas daripada mikrobiota (Hou et al., 2022).

Kelompok bakteri, archaea, dan eukariota yang menghuni saluran pencernaan disebut "mikrobiota usus" dan telah berevolusi bersama dengan tuan rumahnya selama ribuan tahun, menciptakan hubungan yang kompleks dan saling menguntungkan (Thursby and Juge, 2017). Mikrobiota usus dianggap penting untuk menjaga kesehatan kita. Bakteri usus melakukan banyak fungsi, seperti menghasilkan fermentasi makanan, melindungi terhadap patogen, merangsang respons kekebalan tubuh, dan memproduksi vitamin. Secara umum, mikrobiota usus terdiri dari enam filum termasuk Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, Proteobacteria, Euryarchaeota, dan Verrucomicrobia, dengan filum utama adalah Firmicutes dan Bacteroidetes. Jamur yang paling sering dipelajari (flora usus) adalah *Candida*, *Saccharomyces*, *Malassezia*, dan *Cladosporium*. Selain bakteri dan jamur, mikrobiota usus manusia juga mengandung virus, fag, dan archaea, termasuk *M. smithii*. (Hou et al., 2022)

Dysbiosis adalah keadaan dimana perubahan ketidakseimbangan komposisi mikrobiota dalam usus. Sehingga, mikrobiota telah diusulkan sebagai "organ penting" dari tubuh manusia. Ketidakseimbangan komposisi mikrobiota dalam usus merujuk pada perubahan signifikan dalam populasi bakteri normal yang mendiami saluran pencernaan manusia. Dysbiosis dapat disebabkan oleh berbagai faktor, termasuk perubahan diet, penggunaan antibiotik, stres, dan kondisi medis tertentu (Madhogaria, Bhowmik and Kundu, 2022).

Dalam konteks kanker, gangguan pada bakteri pelindung usus yang mengarah ke jaringan dapat memicu respons inflamasi, termasuk induksi reseptor pengenalan pola seperti TLR dan NLR, yang berkontribusi pada perkembangan kanker. Banyak

penelitian telah dilakukan, dan ada dua hipotesis utama yang menghubungkan dysbiosis dan kanker. Salah satunya adalah hipotesis obat alfa, di mana keberadaan spesies bakteri enterotoksigenik *Bacteroides fragilis* dikaitkan dengan gangguan mikrobiota kolon yang memicu respons inflamasi, yang dapat mendorong perkembangan kanker melalui produksi sitokin seperti IL-17, TNF- α , dan TH17. Hipotesis lain, disebut hipotesis bakteri pengemudi-penumpang, melibatkan *Bacteroides fragilis* dalam memicu peradangan yang menghasilkan genotoksik, seperti CDT, BNF, dan BST, yang dapat memicu proliferasi sel dan mutasi yang berkontribusi pada pembentukan adenoma. Selain itu, bakteri lain seperti *Fusobacterium* spp. juga terlibat sebagai bakteri penumpang yang dapat memicu perkembangan adenoma (Sheflin, Whitney and Weir, 2014).

METODE

Studi ini dilaksanakan dengan metode telaah literatur (*literatur review*) dengan mencari literatur terkait topik ini melalui Google Scholar, PubMed, dan ScienceDirect. Kata kunci yang digunakan dalam pencarian yaitu: gut microbiota AND health problem AND imbalance AND dysbiosis. Setelah itu penulis mendownload artikel yang dapat diakses secara *fulltext* dan mengkaji artikel-artikel ilmiah hasil pencarian tersebut. Hasil kajian literatur tersebut kemudian ditulis menjadi telaah literatur.

PEMBAHASAN

PERAN MIKROBIOTA USUS

Penghalang Masuknya Patogen

Mikrobiota dalam usus memiliki peran penting sebagai penghalang patogen dengan berbagai mekanisme perlindungan. Salah satunya dengan melalui pembentukan penghalang fisik atau persaingan kompetitif, dimana mikroorganisme usus bersaing dengan patogen untuk sumber daya dan tempat yang tersedia. Selain itu, mikrobiota usus juga menghasilkan senyawa seperti bakteriosin yang secara langsung

menghambat pertumbuhan patogen, menjaga keseimbangan mikroba yang sehat dan mengurangi risiko infeksi dalam tubuh. Dengan cara ini, mikrobiota usus berperan penting dalam menjaga kesehatan dan keseimbangan sistem pencernaan serta melindungi tubuh dari invasi patogen yang berbahaya (Madhogaria, Bhowmik and Kundu, 2022).

Membantu Sistem Pencernaan

Mikrobiota dalam sistem pencernaan memainkan peran penting dalam menguraikan karbohidrat yang tidak dapat dicerna oleh manusia, seperti oligosakarida, pati, serat, dan laktosa. Bakteri yang berada di usus besar mengubah karbohidrat ini menjadi asam lemak rantai pendek (SCFA). Proses ini menghasilkan asam asetat, propionat, dan butirrat sebagai produk sampingan. Propionat, memiliki kemampuan untuk menekan sinyal lapar dari otak, bertindak sebagai molekul yang menginduksi kenyang, serta mendukung produksi energi dalam hati dengan memfasilitasi produksi ATP. Di sisi lain, butirrat membantu menginduksi apoptosis pada sel epitel ganas yang melapisi usus besar, yang mengurangi risiko kanker usus, sambil juga memberikan sumber energi bagi sel-sel usus. Asam asetat, yang juga dihasilkan dalam proses ini, digunakan oleh otot sebagai bahan bakar energi. Selain itu, produksi SCFA oleh mikrobiota usus sering menyertai pembentukan gas dalam saluran pencernaan, termasuk hidrogen, karbon dioksida, dan metana. Meskipun sebagian besar gas tersebut tidak berbau, sedangkan hidrogen sulfida, yang dihasilkan dalam jumlah kecil, dapat memberikan aroma yang menyengat. Semua ini adalah hasil fermentasi serat makanan oleh bakteri usus, yang menunjukkan peran yang sangat penting dari mikrobiota dalam memecah dan memanfaatkan komponen makanan yang tidak dapat dicerna oleh tubuh manusia (Madhogaria, Bhowmik and Kundu, 2022).

Metabolisme

Bakteri yang terdapat di dalam usus memiliki kemampuan untuk memproduksi berbagai vitamin yang sangat penting untuk menjaga kesehatan dan kelangsungan hidup manusia. Selain itu, mereka juga mampu mensintesis semua jenis asam amino, baik yang *esensial* maupun *non esensial*, serta melakukan biotransformasi pada empedu. Beberapa vitamin yang larut dalam air, seperti asam folat (B9), riboflavin (B2), biotin (B7), cobalamin (B12), asam nikotinat (B3), asam pantotenat (B5), dan tiamin (B1), bersama dengan vitamin larut lemak seperti Vitamin K, dapat diproduksi oleh komunitas mikroba yang kaya akan jenis bakteri seperti *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, dan *E. coli* yang mendiami usus. Kemampuan ini memberikan kontribusi yang signifikan terhadap asupan vitamin dan nutrisi yang penting bagi kesehatan kita. Selain itu, mikrobiota usus juga membantu dalam penyerapan nutrisi tertentu seperti magnesium, zat besi, dan kalsium, yang merupakan unsur penting dalam menjaga fungsi tubuh yang optimal. (Vyas and Ranganathan, 2012).

Pengobatan Gangguan Sistem Saraf Pusat

Sumbu usus-otak adalah sistem kompleks yang mencakup berbagai komponen, seperti sistem saraf pusat, sistem neuroendokrin, dan neuroimun, serta melibatkan sumbu hipotalamus-hipofisis-adrenal (HPA), sistem saraf otonom termasuk simpatis dan parasimpatis, serta sistem saraf enterik dan saraf vagus (Carabotti et al., 2015). Interaksi antara mikrobiota usus dan sumbu usus-otak telah menjadi fokus penelitian yang semakin intens dalam beberapa tahun terakhir. Studi menunjukkan bahwa komunikasi dua arah antara bakteri usus dan sistem saraf pusat dapat mempengaruhi respon tubuh terhadap stres. Mikroorganisme di usus dapat mempengaruhi aktivitas saraf otak melalui berbagai mekanisme, termasuk produksi neurotransmitter dan

metabolit sekunder. Penelitian juga menyoroti peran probiotik dalam mengatur kesehatan sistem saraf pusat. Beberapa strain probiotik, terutama dari genus *Bifidobacterium* dan *Lactobacillus*, telah menunjukkan potensi dalam meredakan gejala gangguan sistem saraf pusat seperti kecemasan dan depresi (Foster and McVey Neufeld, 2013). Bakteri anaerob obligat seperti *Bacteroides* dan *Clostridium*, yang mendiami usus manusia secara alami, memainkan peran penting dalam pencernaan serat makanan kompleks menjadi metabolit yang berguna untuk tubuh manusia. Selain itu, penelitian juga menyoroti peran sel epitel kolon dalam menjaga keseimbangan mikrobiota usus (Lippi et al., 2017). Sel-sel ini, yang juga dikenal sebagai sel koanosit, memiliki peran penting dalam mengkonsumsi oksigen dan menjaga kondisi anaerobik di lumen usus, yang mendukung pertumbuhan bakteri anaerob yang menguntungkan bagi kesehatan usus. Namun, perubahan drastis dalam kondisi anaerobik usus dapat terjadi karena berbagai faktor, termasuk diet tinggi lemak atau penggunaan antibiotik. Hal ini dapat mengganggu fungsi mitokondria dan menyebabkan produksi hidrogen peroksida yang berkontribusi pada dysbiosis (Tang, Kitai and Hazen, 2017).

Disfungsi mitokondria juga menyebabkan pembentukan spesies oksigen reaktif yang menyebabkan dysbiosis tetapi mekanismenya tidak diketahui (Ni et al., 2017). Disfungsi mitokondria juga dapat memicu peradangan dan menurunkan produksi asam lemak rantai pendek (SCFA) seperti butirat, propionat, dan asetat, yang diperlukan untuk kesehatan usus dan sistem kekebalan tubuh. Dengan merusak sinyal PPAR- γ dalam sel epitel yang pada gilirannya memicu sintesis nitrogen oksida sintase yang mengarah pada pembentukan lebih banyak nitrogen oksida yang berkontribusi dalam kolonisasi *Enterobacteriaceae* dan menciptakan dysbiosis. Modulasi sel T regulator akibat pengobatan antibiotik

juga dapat menyebabkan ketidakseimbangan hipoksia epitel yang mengakibatkan dysbiosis (Lippi et al., 2017). Perubahan mendadak dalam komposisi mikrobiota usus yang sehat dapat melibatkan berbagai mekanisme dan jalur dan diperlukan lebih banyak penelitian untuk memahami mekanisme yang terlibat.

FAKTOR YANG MEMPENGARUHI KOMPOSISI MIKROBIOTA USUS

Faktor Internal

Komposisi mikrobiota usus terus berkembang dan memengaruhi kesehatan sejak lahir hingga dewasa. Mikrobiota usus berperan penting dalam perkembangan anak mulai dari perubahan biologis, psikologis, dan emosional. Mikrobiota usus pada bayi belum sempurna dan stabil dibandingkan orang dewasa. Faktor-faktor seperti mode persalinan, diet, dan penggunaan antibiotik dapat memengaruhi komposisi mikrobiota usus bayi (Ronan, Yeasin and Claud, 2021).

Perbedaan dalam mikrobiota usus seseorang dipengaruhi oleh faktor genetik inang yang memengaruhi proses metabolisme dan pada akhirnya dapat berdampak pada kesehatan. Anggota keluarga memiliki pola mikrobiota usus yang lebih serupa dibandingkan dengan individu yang tidak memiliki hubungan keluarga, dan mikrobiota usus kembar monozigot lebih serupa daripada kembar dizigotik. Meskipun demikian, penelitian genom yang secara spesifik mengidentifikasi gen dan jalur yang bertanggung jawab atas komposisi mikrobiota usus masih belum dilakukan hingga saat ini (Wen and Duffy, 2017).

Faktor Eksternal

Pola makan merupakan faktor kunci yang memengaruhi komposisi mikrobioma usus, menjadikannya sasaran yang paling masuk akal untuk dimanipulasi. Penelitian intervensi telah menunjukkan bahwa perubahan dalam pola makan dapat menghasilkan perubahan signifikan dan cepat dalam komposisi mikrobioma usus. Konsumsi

makanan tinggi lemak, misalnya, dapat memodifikasi populasi bakteri usus dan mengakibatkan kondisi dysbiosis, yang pada gilirannya dapat menyebabkan berbagai penyakit. (Wen and Duffy, 2017).

Selama tahun pertama kehidupan, perbedaan dalam komposisi mikrobiota tinja antara bayi yang lahir dengan operasi caesar (CS) dan bayi yang lahir melalui vagina (VD) tidak dipengaruhi oleh penggunaan antibiotik oleh ibu. Pada bayi yang lahir melalui vagina, bukti menunjukkan transfer mikrobiota tinja dari ibu ke bayi dan perkembangan mikrobiota yang lebih stabil pada tahap awal kehidupan dibandingkan dengan bayi yang lahir dengan operasi Caesar (Reyman et al., 2019).

Para peneliti telah melakukan penelitian, mikrobiota usus bayi sehat yang menerima ASI eksklusif atau susu formula dibandingkan dengan menganalisis komposisi bakteri tinja. Pada usia 40 hari, bayi yang diberi ASI memiliki keragaman α yang lebih rendah daripada bayi yang diberi susu formula, tetapi peningkatan secara signifikan terjadi pada bulan ke enam. *Bifidobacterium* menjadi genus dominan lalu diikuti *Enterobacteriaceae*. Pada usia 40 hari, bayi yang diberi ASI menunjukkan jumlah *Bifidobacterium* dan *Bacteroids* yang lebih tinggi, sementara jumlah *Streptococcus* dan *Enterococcus* lebih rendah dibandingkan dengan kelompok susu formula. *Lachnospiraceae* juga lebih sedikit pada kelompok ASI dibandingkan dengan kelompok susu formula. *Veillonella* dan *Clostridioides* juga menunjukkan jumlah yang lebih sedikit pada kelompok ASI dibandingkan dengan kelompok susu formula. Pada usia 3 bulan, jumlah *Lachnospiraceae* dan *Clostridioides* juga lebih sedikit pada kelompok ASI dibandingkan dengan kelompok susu formula. Hal ini bisa berpengaruh pada kesehatan bayi ke depannya (Ma et al., 2020).

Studi terkini menunjukkan bahwa penggunaan antibiotik telah

menyebabkan kerusakan yang signifikan dan cepat pada mikrobiota usus. Penggunaan antibiotik mengubah komposisi mikrobiota usus hingga pada tingkat kapasitas genomik, taksonomi, dan fungsi. Antibiotik tertentu dengan spektrum luas, seperti klindamisin yang efektif melawan bakteri anaerob, telah menunjukkan dampak jangka panjang pada susunan komunitas usus (Madhogaria, Bhowmik and Kundu, 2022).

GANGGUAN KESEHATAN TERHADAP KETIDAKSEIMBANGAN KOMPOSISI MIKROBIOTA USUS

Radang Usus

Penyakit iritasi usus besar merupakan salah satu jenis penyakit radang usus atau *Inflammatory bowel disease* (IBD). Pada kasus kolitis ulserativa yang menyerang usus besar, selama fase aktif penyakit jumlah spesies *Lactobacillus* cenderung lebih rendah, namun beberapa spesies seperti *Lactobacillus salivarius*, *Lactobacillus manihotivorans*, dan *Pediococcus acidilactici* dapat terdeteksi selama fase remisi, bukan selama peradangan aktif. Beban *E. coli* yang lebih tinggi dikaitkan dengan patologi dan perkembangan kolitis. *Roseburia hominis* dan *Faecalibacterium prausnitzii* cenderung berkurang pada pasien *Ulcerative colitis* (UC), demikian juga dengan spesies bakteri seperti *Lachnospiraceae* dan *Ruminococcaceae*.

Pasien Crohn's disease (CD) cenderung memiliki jumlah *Enterobacteriaceae* yang lebih tinggi dibandingkan dengan orang sehat. Peningkatan jumlah bakteri *Enterobacteriaceae*, *Pasteurellaceae*, *Veillonellaceae*, dan *Fusobacteriaceae* tetapi jumlah bakteri *Erysipelotrichales*, *Bacteroidales*, dan *Clostridiales* yang lebih rendah diidentifikasi pada pasien CD pediatric (Dahlhamer et al., 2016). Penurunan jumlah *Dialister invisus*, *Faecalibacterium prausnitzii*, dan *Bifidobacterium youthis*, serta peningkatan jumlah *Ruminococcus gnavus* telah teridentifikasi pada pasien

CD. Meskipun demikian, sulit untuk menyimpulkan bahwa dysbiosis secara langsung menyebabkan IBD atau *Crohn's disease* (Bhattacharjee, 2012)

Namun, dysbiosis dapat mempengaruhi perkembangan dan kronisitas penyakit ini, serta menjadi penanda penting dalam patogenesisnya. Beberapa penelitian pada hewan telah mencoba meneliti korelasi antara dysbiosis dan IBD serta CD, meskipun sulit untuk menetapkan hubungan sebab-akibat yang pasti. Mikrobiota usus tampaknya memainkan peran dalam modulasi peradangan usus dan respon imun spesifik.

Metabolit seperti SCFA dan asam empedu membantu menjaga integritas mukosa usus, menginduksi proses anti-inflamasi, dan memproduksi sitokin IL-18. Indole juga merupakan metabolit yang dihasilkan dari triptofan oleh mikrobiota usus, juga memiliki peran dalam mengatur kekebalan mukosa (Cason et al., 2018). Oleh karena itu, dysbiosis yang terjadi dalam kasus IBD dan CD dapat mempengaruhi aktivitas metabolit ini di usus, yang pada gilirannya mempengaruhi patogenesis penyakit tersebut (Ni et al., 2017) (Chen, Zhou and Wang, 2021).

Obesitas

Komposisi mikroorganisme di usus sangat dipengaruhi oleh pola makan individu. Pola makan yang tinggi lemak telah terbukti mengubah mikrobiota usus dengan meningkatkan jumlah *Firmicutes* dan *Proteobacteria*, sementara kadar *Bacteroidetes* cenderung menurun. Perbandingan antara *Firmicutes* dan *Bacteroidetes* telah terkait dengan masalah berat badan, di mana individu dengan obesitas cenderung memiliki perbandingan yang lebih tinggi. Obesitas juga dapat dipicu oleh infeksi oleh *Clostridium difficile*. Adanya obesitas seringkali dipengaruhi oleh peradangan kronis yang disebabkan oleh bakteri usus tertentu atau oleh metabolit yang mengatur sumbu mikrobiota-otak-usus (Moran and Shanahan, 2014).

Conjugated linoleic acid (CLA) adalah jenis asam lemak yang penting untuk mencegah obesitas. Beberapa bakteri *Bifidobacterium*, termasuk *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium bifidum*, dan *Bifidobacterium pseudolongum*, telah terbukti mampu mensintesis berbagai bentuk CLA dan isomer asam linoleat terkonjugasi dari suplemen makanan. *Bacteroides* spp., yang merupakan bagian dari mikrobiota usus, juga memiliki peran yang penting dalam mencegah obesitas.

Dalam kasus obesitas yang lebih parah, operasi bariatrik menjadi pilihan pengobatan yang umum. Penurunan berat badan setelah operasi bariatrik juga terkait dengan peningkatan jumlah *B. thetaiotaomicron* dan penurunan kadar glutamat serum (Moran and Shanahan, 2014).

Gangguan Hati

Zat-zat bermanfaat yang dihasilkan oleh hati dan kemudian diserap oleh usus mencakup beberapa senyawa penting, seperti amonia, etanol, dan asetaldehida. Proses ini terjadi karena mikrobiota yang ada dalam usus juga memiliki peran dalam menghasilkan senyawa-senyawa tersebut. Setelah diserap oleh usus, produk-produk tersebut akan diproses oleh hati. Hati berfungsi untuk memetabolisme senyawa-senyawa tersebut dan mengatur produksi sitokin serta aktivitas sel Kupffer, yang merupakan bagian penting dari sistem kekebalan tubuh.

Kondisi hepatitis yang dipicu oleh Concanavalin-A (ConA) dapat menjadi lebih buruk ketika mikrobiota usus terganggu oleh penggunaan antibiotik. Studi telah menemukan bahwa bakteri usus yang mampu menghasilkan hidrogen dapat mengurangi tingkat peradangan yang disebabkan oleh ConA, menunjukkan peran penting mikrobiota usus dalam respons imun terhadap kondisi hepatitis. (Hall et al., 2017)

Selain itu, kerusakan hati yang disebabkan oleh konsumsi alkohol yang berlebihan juga terkait erat dengan perubahan komposisi mikrobiota usus,

yang disebut dysbiosis. Endotoksin dan metabolit atau produk bakteri dalam usus kemungkinan berperan sebagai pemicu kerusakan hati terkait alkohol, yang dapat memicu terjadinya endotoksemia. Salah satu komplikasi serius yang sering terjadi pada penyakit hati adalah ensefalopati hepatik (HE), yang merupakan kondisi yang umum terjadi. Produksi amonia oleh beberapa bakteri yang mengandung urease adalah faktor penting dalam perkembangan HE. Studi menunjukkan bahwa penggunaan probiotik dalam pengobatan HE lebih efektif dibandingkan dengan penggunaan probiotik dan antibiotik, menyoroti peran penting mikrobiota usus dalam manajemen penyakit hati (Hall et al., 2017).

Diabetes Melitus

Diabetes adalah sindrom metabolik yang sangat terkait dengan komposisi mikrobiota usus. Terdapat dua jenis utama diabetes, yaitu Diabetes Melitus Tipe-1 (DMT1) dan Diabetes Melitus Tipe-2 (DMT2) (Bielka, Przekazak and Pawlik, 2022). Penelitian telah menemukan bahwa anak-anak dengan T1D cenderung memiliki peningkatan kelimpahan bakteri *Veillonella*, *Clostridium*, dan *Bacteroides*, sementara kelompok bakteri seperti *Lactobacillus*, *Eubacterium rectale*, *Blautia coccooides*, dan *Bifidobacterium* cenderung menurun. Selain itu, terdapat korelasi negatif antara kadar glukosa plasma dan kelimpahan bakteri *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* spp., serta *Firmicutes* dan *Bacteroides* spp., sementara korelasi positif ditemukan antara kelimpahan *Clostridium* dan kadar glukosa plasma. Filum *Firmicutes*, khususnya spesies *F. prausnitzii*, cenderung berkurang, sedangkan *B. fragilis* hadir dalam jumlah yang lebih rendah pada pasien T1D. Rasio antara *Bacteroidetes* dan *Firmicutes* juga ditemukan memiliki korelasi positif dengan kadar glukosa plasma. Selain itu, pada pasien T2D, terdapat kelimpahan lebih rendah dari genus *Lactobacillus* dan lebih tinggi dari *Bifidobacterium*. Keberadaan

Betaproteobacteria juga berkorelasi positif dengan kadar glukosa plasma (Bielka, Przekazak and Pawlik, 2022)

A. muciniphila merupakan sebuah bakteri usus yang dikaitkan dengan peningkatan produksi lendir dan penundaan perkembangan diabetes. Oleh karena itu, bakteri ini dianggap sebagai kandidat potensial untuk pengobatan probiotik pada T1D. Di masa depan, obat antidiabetes diharapkan akan menargetkan strain bakteri tertentu yang bertanggung jawab atas ketidakseimbangan metabolisme asam amino.

Dysbiosis atau ketidakseimbangan dalam komposisi mikrobiota usus, diketahui menjadi penyebab banyak sindrom metabolik dan berhubungan langsung dengan obesitas, penyakit hati berlemak, serta diabetes melitus. Perubahan dalam mikrobiota usus dapat secara langsung mempengaruhi permeabilitas pembuluh darah hati, yang dapat memicu reaksi peradangan dan berkontribusi pada patogenesis penyakit hati berlemak. Hal ini juga dapat memengaruhi faktor toleransi insulin yang pada akhirnya dapat menyebabkan diabetes mellitus (Madhogaria, Bhowmik and Kundu, 2022).

Karbohidrat yang tidak dapat dicerna oleh tubuh tetapi digunakan oleh mikrobiota usus untuk menghasilkan asam lemak rantai pendek (SCFA) dan suksinat, yang memiliki peran penting dalam rasa kenyang, pengeluaran energi, dan regulasi obesitas. SCFA juga diketahui terlibat dalam peningkatan konsumsi energi dan oksidasi lipid, yang dapat membantu mencegah obesitas melalui pengaturan ekspresi protein yang terlibat dalam pembakaran lemak. Studi juga menunjukkan bahwa suksinat dapat meningkatkan glukoneogenesis di usus dan memicu sinyal Usus-Otak melalui reseptor GPR 91 (Chen, Zhou and Wang, 2021).

Gangguan Kardiovaskular

Penyakit kardiovaskular yang mencakup kondisi seperti aterosklerosis

(termasuk sindrom koroner akut dan stroke), gagal jantung, dan hipertensi, menjadi perhatian pada bidang kesehatan (Ahmad et al., 2019). Dalam konteks penyakit kardiovaskular aterosklerosis, ditandai dengan kehadiran yang tinggi dari *Enterobacteriaceae* dan *Streptococcus* spp. dalam mikrobiota usus. Pada aterosklerosis, ditemukan bahwa filum *Proteobacteria* (termasuk genera *Chryseomonas* dan *Helicobacter*) serta filum *Firmicutes* (termasuk genera *Anaeroglobus*, *Clostridium*, *Eubacterium*, *Lactobacillales*, dan *Roseburia*) yang hadir dalam jumlah yang signifikan di rongga usus. Perubahan komposisi bakteri seperti *Enterobacteriaceae*, *Streptococcus* spp, *Lactobacillales*, dan *Collinsella* terlihat pada pasien kardiovaskular. Bahkan, adanya *Bacteroides*, *Clostridium*, dan *Lactobacillales* dianggap sebagai penanda diagnosis pada pasien yang menderita penyakit arteri koroner (Ahmad et al., 2019).

Peran subspecies *Bifidobacterium lactis* LKM 512 sebagai probiotik telah menunjukkan penurunan kadar TMA (trimetilamin) dan kelompok bakteri tertentu seperti *Clostridia*, *Clostridiales*, dan *Lachnospiraceae* yang menghasilkan TMA, sehingga mengurangi risiko terjadinya arteriosclerosis (Koren et al., 2011).

Disbiosis usus dapat mengakibatkan perubahan pada sistem transportasi kolesterol terbalik, yang dapat menyebabkan kondisi yang dikenal sebagai endotoksemia metabolik. Hal ini dapat menyebabkan peningkatan permeabilitas usus dan konsentrasi LPS (lipopolisakarida) dalam sirkulasi darah, yang memicu ekspresi sitokin dan molekul adhesi sel. Proses ini kemudian memicu adhesi monosit ke lapisan endotel, yang pada akhirnya dapat mengakibatkan perkembangan aterosklerosis dan pembentukan sel busa untuk menghilangkan kelebihan LPS dari darah.

Butirat, Trimethylamine N-oksida (TMAO), dan asam empedu adalah

beberapa metabolit yang dihasilkan oleh mikrobiota usus. Mikrobiota usus dapat membantu mengatur perkembangan aterosklerosis dengan memodulasi aktivitas hidrolase garam empedu. Peningkatan aktivitas hidrolase garam empedu dapat meningkatkan pembentukan asam empedu dan menurunkan konsentrasi LPS.

Kadar Trimethylamine N-oksida berhubungan erat dengan katabolisme kolesterol dan regulasi transportasi balik kolesterol. Gangguan dalam proses RCT (reverse cholesterol transport) dan metabolisme kolesterol yang disebabkan oleh dysbiosis dapat meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular (Lau et al., 2017). Disbiosis juga dapat memengaruhi produksi butirat, yang dapat mengganggu fungsi anti-inflamasi dan memicu adhesi monosit serta pembentukan plak, yang pada gilirannya dapat meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular.

SCFA yang dihasilkan oleh bakteri usus tertentu memiliki peran penting dalam menurunkan tekanan darah dengan berinteraksi dengan berbagai reseptor, termasuk GPR41, GPR43, dan olfO79, yang tersebar di berbagai organ tubuh seperti ginjal, jantung, ganglia simpatis, dan pembuluh darah. Selain itu, hidrogen sulfat, yang merupakan produk sampingan dari mikrobiota usus, juga memiliki efek langsung pada pembuluh darah, yang berkontribusi dalam mengatur tekanan darah (Richards et al., 2017)

SCFA juga terlibat dalam mengurangi peradangan dan menekan aktivitas saraf simpatis dengan mengatur respons sel imun secara langsung. Dengan demikian, mekanisme aksi SCFA dan hidrogen sulfat membentuk bagian dari kompleksitas interaksi antara mikrobiota usus dan kesehatan kardiovaskular, menunjukkan peran penting mikroorganisme usus dalam mengatur keseimbangan tekanan darah dan respons inflamasi tubuh (Pluznick, 2013).

HIV

Dysbiosis, yang merupakan ketidakseimbangan dalam komposisi mikrobiota di dalam tubuh, telah terbukti memiliki peran signifikan dalam perkembangan infeksi HIV. Saluran pencernaan manusia menjadi lokasi utama bagi virus HIV untuk mereplikasi diri pada tahap awal infeksi. Ini disebabkan oleh keberadaan sejumlah besar sel T CD4+, yang menjadi target utama virus HIV, di dalam saluran pencernaan. Disbiosis menciptakan kondisi yang mendukung replikasi virus HIV di dalam saluran pencernaan dan dapat mempengaruhi perkembangan AIDS sebagai hasil dari infeksi HIV. Penelitian telah menunjukkan bahwa pada pasien yang terinfeksi HIV, terjadi peningkatan jumlah berbagai jenis bakteri, sementara beberapa jenis bakteri mengalami penurunan jumlahnya (Paquin-Proulx et al., 2017).

Pasien HIV yang memiliki tingkat virus HIV yang tinggi dalam darah, yang disebut subjek *Viremia Untreated* (VU) cenderung memiliki tingkat bakteri tertentu yang lebih tinggi. Jenis bakteri ini cenderung terkait dengan masalah obesitas dan penyakit jantung. Selain itu, jenis bakteri proinflamasi juga ditemukan lebih banyak pada pasien ini, meningkatkan risiko peradangan yang merugikan. Bakteri patogen lainnya, seperti *Pseudomonas* dan *Campylobacter* spp. sering ditemukan pada mukosa pasien VU, yang dapat menjadi sumber infeksi darah pada pasien HIV.

Pada pasien dengan HIV, bakteri baik seperti *Lactobacillus* dan *Bifidobacterium* yang berperan penting dalam kesehatan usus mengalami penurunan jumlahnya, sedangkan bakteri patogen seperti *Candida albicans* dan *Pseudomonas aeruginosa* meningkat. Hal ini menunjukkan bahwa ketidakseimbangan dalam komposisi bakteri dalam usus dapat memperburuk kondisi kesehatan dan meningkatkan risiko infeksi serta komplikasi pada pasien HIV. Dengan demikian, perawatan yang ditargetkan untuk memperbaiki keseimbangan mikrobiota

usus mungkin menjadi strategi yang berguna dalam infeksi HIV (Madhogaria, Bhowmik and Kundu, 2022).

Radang Sendi

Penyakit *Rheumatoid Arthritis* (RA) atau radang sendi merupakan kondisi inflamasi sistemik dan kronis pada manusia (He et al., 2022). Salah satu gejalanya yang paling umum adalah kerusakan pada tulang rawan sendi dan tulang, yang disebabkan oleh respons imun yang terus-menerus. Bakteri komensal mempengaruhi respon sistem kekebalan tubuh dengan mempengaruhi perkembangan dan fungsi sel dendritik, serta subset sel T. Ketidakseimbangan dalam rasio sel Th17/Treg dan ekspresi reseptor mirip Tol pada sel yang menyajikan antigen dipengaruhi oleh dysbiosis pada mikrobiota usus. Pada pasien RA, terjadi penurunan bakteri anti-inflamasi seperti *Faecalibacterium prausnitzii*, sementara bakteri seperti *Bacteroides*, *Akkermansia*, *Prevotella*, dan *Ruminococcus* meningkat, yang menyebabkan peradangan.

Teknik shotgun metagenomics atau metode analisis molekuler yang telah dilakukan dalam beberapa penelitian menunjukkan perbedaan yang signifikan dalam komposisi mikrobiota usus antara pasien RA dan individu sehat. Kehadiran *Actinobacteria* dikaitkan dengan patogenesis RA. Bakteri *Collinsella* sp. dan *Eggerthella* sp. dapat dijadikan sebagai penanda. Dalam penelitian dilakukan analisis sampel feses dan air liur dari pasien RA menunjukkan adanya penurunan *Haemophilus* sp. dan peningkatan *Lactobacillus salivarius* (Guo et al., 2016). Diketahui bahwa pasien RA yang positif untuk faktor reumatoid (RF) umumnya memiliki dominasi kelompok filogenetik D, sementara pasien yang RF-negatif didominasi oleh *E. coli*, kelompok filogenetik tipe B2 (Madhogaria, Bhowmik and Kundu, 2022).

Asma

Produksi asam lemak rantai pendek (SCFA), sebuah produk sampingan dari

aktivitas mikroba dalam usus, sangat bergantung pada komposisi mikrobiota usus. Pola makan yang kaya serat dan biji-bijian telah terbukti menjadi titik pemicu utama dalam modulasi respons imun pada manusia. SCFA memainkan peran kunci dalam mengontrol sinyal kekebalan tubuh untuk mencegah terjadinya asma. Penelitian menunjukkan bahwa rendahnya tingkat SCFA telah dikaitkan dengan kemungkinan terjadinya kondisi asma. Beberapa spesies bakteri tertentu, seperti *Veillonella*, *Lachnospira*, *Faecalibacterium*, *Rothia*, dan *Faecalibacterium*, telah dikaitkan dengan tingkat SCFA yang rendah dan mungkin memiliki hubungan dengan perkembangan asma (Knaysi et al., 2017).

Selain itu, pola makan yang rendah serat dan biji-bijian juga dapat mempengaruhi kondisi mikrobiota usus secara keseluruhan. Perubahan ini dapat mengganggu keseimbangan mikrobiota usus yang penting untuk kesehatan sistem kekebalan tubuh, memungkinkan reaksi alergi dan inflamasi yang dapat memperburuk gejala asma (Stiemsma and Turvey, 2017). Oleh karena itu, peningkatan kesadaran akan pentingnya pola makan seimbang dan mengandung serat serta biji-bijian bagi kesehatan saluran pernapasan dapat menjadi strategi yang berpotensi dalam pencegahan dan manajemen asma (Madhogaria, Bhowmik and Kundu, 2022).

Asam Urat

Asam urat adalah suatu kondisi autoinflamasi yang terkait dengan peningkatan kadar urat dalam darah karena gangguan metabolisme purin. Kadar asam urat yang tinggi dapat menyebabkan kristalisasi dan akumulasi kristal asam urat di persendian, yang mengakibatkan nyeri akut. Pada pasien yang menderita asam urat, ditemukan keberadaan bakteri tertentu seperti *Bacteroides caccae* dan *Bacteroides xylanisolvens* saat pemeriksaan dilakukan. Keberadaan *B. caccae* pada

pasien asam urat telah dikaitkan dengan pemicu respon inflamasi yang serius. Di sisi lain, bakteri seperti *Faecalibacterium prausnitzii* dan *Bifidobacterium pseudocatenulatum*, yang memiliki sifat anti-inflamasi, ternyata keberadaannya menurun pada pasien ini. Penurunan ini juga mempengaruhi produksi butirir yang penting untuk kesehatan usus.

Pemahaman lebih lanjut tentang hubungan antara komposisi mikrobiota usus dan perkembangan asam urat dapat membantu dalam pengembangan strategi terapeutik yang lebih efektif. Oleh karena itu, penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengeksplorasi peran spesifik berbagai jenis bakteri dalam patogenesis asam urat, serta untuk mengidentifikasi potensi terapi yang dapat mengintervensi pada interaksi antara mikrobiota usus dan kondisi autoinflamasi ini (Guo et al., 2016).

Gangguan Neurologis

Banyak penelitian telah menunjukkan bahwa individu dengan Autism spectrum disorder (ASD) tidak hanya mengalami dysbiosis (ketidakseimbangan dalam komposisi mikrobiota di dalam tubuh), tetapi juga mengalami perubahan dalam produksi metabolit Gevi (Gevi et al., 2016). Beberapa jenis bakteri usus, seperti *Faecalibacterium* dan *Ruminococcaceae*, terkait dengan ekspresi protein zonulin, yang bertanggung jawab atas regulasi permeabilitas usus. Peningkatan kadar zonulin telah dikaitkan dengan ketidaknormalan perilaku pada individu dengan ASD. Selain itu, kadar asam lemak rantai pendek atau *Short Chain Fatty Acid* (SCFA) ditemukan lebih rendah pada individu dengan ASD, yang berkorelasi dengan keberadaan spesies bakteri tertentu seperti *Faecalibacterium*, *Ruminococcus*, dan *Bifidobacterium*. Beberapa spesies bakteri *Clostridium* juga ditemukan lebih banyak pada individu dengan ASD dan berperan dalam produksi propionat.

Penelitian juga menemukan bahwa senyawa p-kresol, yang diproduksi oleh bakteri seperti *Clostridium scatologenes*,

Lactobacillus, dan *Pseudomonas*, hadir dalam jumlah yang lebih tinggi dalam sampel urin dan feses individu dengan ASD. P-kresol telah dikaitkan dengan disfungsi usus dan memperburuk gejala ASD. Selain itu, komposisi mikrobiota usus pada individu dengan ASD juga memperlihatkan penurunan jumlah beberapa jenis bakteri, seperti *Alistipes*, *Bilophila*, *Veillonella*, *Faecalibacterium*, *Ruminococcus*, *Bifidobacterium*, serta beberapa genera lainnya seperti *Prevotella*, *Copricoccus*, *Veillonellaceae*, *Prevotella copri*, *Faecalibacterium prausnitzii*, dan *Haemophilus parainfluenzae* (Madhogaria, Bhowmik and Kundu, 2022).

Dalam konteks gangguan sistem saraf, poros interaksi antara usus dan otak (gut-brain axis) memainkan peran penting dalam fungsi otak dan perkembangan neuron. Fungsi otak dipengaruhi oleh neurotransmitter seperti GABA (Gamma-Aminobutyric Acid) dan 5-HT (5-Hydroxytryptamine), yang juga dipengaruhi oleh berbagai jenis metabolit mikroba seperti SCFA, BA (Bile Acid), dan sebagainya. Metabolit ini, bersama dengan komposisi mikrobiota usus, dapat mempengaruhi aktivitas saraf vagus dan sistem saraf usus, yang pada gilirannya mempengaruhi fungsi otak dan perilaku. Disbiosis juga dapat berkontribusi pada peradangan pada tingkat sel mikroglia dan produksi sitokin sistemik.

Banyak bukti menunjukkan bahwa komposisi mikrobiota usus juga berhubungan dengan patogenesis penyakit Alzheimer dan Parkinson. Dengan mempengaruhi patologi protein β -amiloid, mikroorganisme dapat memicu akumulasi yang merusak dan memperparah kerusakan saraf pada penyakit Alzheimer. Pada penyakit Parkinson, penumpukan protein α -synuclein di saraf disertai dengan peningkatan aktivitas mikroglia akibat dysbiosis, menegaskan peran penting dysbiosis dalam perkembangan penyakit tersebut (Chen, Zhou and Wang, 2021).

KESIMPULAN

Mikrobiota yang berada pada saluran pencernaan manusia memainkan peran penting dalam kesehatan manusia. Mikrobiota ini tidak hanya memengaruhi berbagai aspek positif dalam tubuh manusia, tetapi juga dapat memberikan dampak yang merugikan. Ketidakseimbangan komposisi mikrobiota usus disebut dysbiosis yang dapat menyebabkan berbagai masalah kesehatan seperti, radang usus, obesitas, gangguan hati, diabetes mellitus, gangguan kardiovaskuler, HIV, radang sendi, asma, asam urat, gangguan neurologis.

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. Available at: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00376.2019>.
- Bhattacharjee, A. (2012). Oral micro-particulate colon targeted drug delivery system for the treatment of crohn’s disease: a review. *Pharm. Res.* [Preprint].
- Bielka, W., Przekaz, A., & Pawlik, A. (2022). The Role of the Gut Microbiota in the Pathogenesis of Diabetes. *International Journal of Molecular Sciences*. 23(1): 480. Available at: <https://doi.org/10.3390/ijms23010480>.
- 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*: quarterly publication of the Hellenic Society of Gastroenterology. 28(2): 203–209.

- Cason, C.A. Dolan, K.T., Sharma, G., Tao, M., Kulkarni, R., Helenowski, I.B., Doane, B.M., Avram, M.J., McDermott, M.M., Chang, E.B. & Ozaki, C.K.. (2018). Plasma microbiome-modulated indole- and phenyl-derived metabolites associate with advanced atherosclerosis and postoperative outcomes. *Journal of Vascular Surgery*. 68(5): 1552-1562.e7. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2017.09.029>.
- Chen, Y., Zhou, J., & Wang, L. (2021). Role and Mechanism of Gut Microbiota in Human Disease. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 11: 625913. Available at: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.625913>.
- Dahlhamer, J.M. (2016). Prevalence of Inflammatory Bowel Disease Among Adults Aged ≥ 18 Years - United States, 2015. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 65(42): 1166-1169. Available at: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6542a3>.
- 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. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.tins.2013.01.005>.
- Gevi, F., Zolla, L., Gabriele, S., & Persico, A. M. (2016). Urinary metabolomics of young Italian autistic children supports abnormal tryptophan and purine metabolism. *Molecular Autism*. 7:1-11. Available at: <https://doi.org/10.1186/s13229-016-0109-5>.
- Guo, Z. Zhang, J., Wang, Z., Ang, K.Y., Huang, S., Hou, Q., Su, X., Qiao, J., Zheng, Y., Wang, L., & Koh, E., (2016). Intestinal Microbiota Distinguish Gout Patients from Healthy Humans. *Scientific Reports*. 6:20602. Available at: <https://doi.org/10.1038/srep20602>.
- Hall, A.B., Yassour, M., Sauk, J., Garner, A., Jiang, X., Arthur, T., Lagoudas, G.K., Vatanen, T., Fornelos, N., Wilson, R., & Bertha, M., (2017). A novel Ruminococcus gnavus clade enriched in inflammatory bowel disease patients. *Genome Medicine*. 9(1): 1-12. Available at: <https://doi.org/10.1186/s13073-017-0490-5>.
- He, C., Xie, Y., Zhu, Y., Zhuang, K., Huo, L., Yu, Y., Guo, Q., Shu, X., Xiong, Z., Zhang, Z., & Lyu, B., (2022). Probiotics modulate gastrointestinal microbiota after Helicobacter pylori eradication: A multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial. *Frontiers in Immunology*. 13:1033063. Available at: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1033063>.
- Hou, K., Wu, Z.X., Chen, X.Y., Wang, J.Q., Zhang, D., Xiao, C., Zhu, D., Koya, J.B., Wei, L., Li, J. and Chen, Z.S. (2022). Microbiota in health and diseases. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 7:1-28. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00974-4>.
- Knaysi, G., Smith, A. R., Wilson, J. M., & Wisniewski, J. A. (2017). The Skin as a Route of Allergen Exposure: Part II. Allergens and Role of the Microbiome and Environmental Exposures. *Current Allergy and Asthma Reports* 17(1):1-8. Available at: <https://doi.org/10.1007/s11882-017-0675-4>.
- Koren, O., Spor, A., Felin, J., Fåk, F., Stombaugh, J., Tremaroli, V., Behre, C.J., Knight, R., Fagerberg, B., Ley, R.E., & Bäckhed, F. (2011). Human oral, gut, and plaque microbiota in patients with atherosclerosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of*

- the United States of America. 108 (1): 4592–4598. Available at: <https://doi.org/10.1073/pnas.1011383107>.
- Lau, K., Srivatsav, V., Rizwan, A., Nashed, A., Liu, R., Shen, R., & Akhtar, M. (2017). Bridging the Gap between Gut Microbial Dysbiosis and Cardiovascular Diseases. *Nutrients*. 9(8): 859. Available at: <https://doi.org/10.3390/nu9080859>.
- Lippi, G., Danese, E., Mattiuzzi, C., & Favaloro, E. J. (2017). The intriguing link between the intestinal microbiota and cardiovascular disease. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 43(6): 609-613.
- Ma, J., Li, Z., Zhang, W., Zhang, C., Zhang, Y., Mei, H., Zhuo, N., Wang, H., Wang, L., & Wu, D. (2020). Comparison of gut microbiota in exclusively breast-fed and formula-fed babies: a study of 91 term infants. *Scientific Reports*. 10(1): 15792. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-72635-x>.
- Madhogaria, B., Bhowmik, P., & Kundu, A. (2022). Correlation between human gut microbiome and diseases. *Infectious Medicine* 1(3): 180–191. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.imj.2022.08.004>.
- Moran, C.P., & Shanahan, F. (2014). Gut microbiota and obesity: role in aetiology and potential therapeutic target. *Best Practice & Research. Clinical Gastroenterology*. 28(4):585–597. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2014.07.005>.
- Ni, J. Wu, G. D., Albenberg, L., & Tomov, V. T. (2017). Gut microbiota and IBD: causation or correlation. *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology*. 14(10): 573–584. Available at: <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.88>.
- Paquin-Proulx, D., Ching, C., Vujkovic-Cvijin, I., Fadrosch, D., Loh, L., Huang, Y., Somsouk, M., Lynch, S.V., Hunt, P.W., Nixon, D.F., & SenGupta, D. (2017). Bacteroides are associated with GALT iNKT cell function and reduction of microbial translocation in HIV-1 infection. *Mucosal Immunology* 10(1):69–78. Available at: <https://doi.org/10.1038/mi.2016.34>.
- Pluznick, J.L. (2013). Renal and cardiovascular sensory receptors and blood pressure regulation. *American Journal of Physiology. Renal Physiology*. 305(4):439-444. Available at: <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00252.2013>.
- Reyman, M., van Houten, M.A., van Baarle, D., Bosch, A.A., Man, W.H., Chu, M.L.J., Arp, K., Watson, R.L., Sanders, E.A., Fuentes, S., & Bogaert, D., (2019). Impact of delivery mode-associated gut microbiota dynamics on health in the first year of life. *Nature Communications*. 10(1): 4997. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13014-7>.
- Richards, E.M., Pepine, C. J., Raizada, M. K., & Kim, S. (2017). The Gut, Its Microbiome, and Hypertension. *Current Hypertension Reports*. 19(4):36. Available at: <https://doi.org/10.1007/s11906-017-0734-1>.
- Ronan, V., Yeasin, R., & Claud, E.C. (2021). Childhood Development and the Microbiome-The Intestinal Microbiota in Maintenance of Health and Development of Disease During Childhood Development. *Gastroenterology*. 160(2): 495–506. Available at: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.08.065>.
- Sheflin, A.M., Whitney, A.K., & Weir, T.L. (2014). Cancer-promoting effects of microbial dysbiosis. *Current Oncology Reports*. 16(10):406.

- Available at:
<https://doi.org/10.1007/s11912-014-0406-0>.
- Stiemsma, L.T., & Turvey, S.E. (2017). Asthma and the microbiome: defining the critical window in early life, *Allergy, Asthma, and Clinical Immunology*. Official Journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology. 13:3. Available at:
<https://doi.org/10.1186/s13223-016-0173-6>.
- Tang, W.H.W., Kitai, T., & Hazen, S.L. (2017). Gut Microbiota in Cardiovascular Health and Disease. *Circulation Research*. 120(7): 1183–1196. Available at:
<https://doi.org/10.1161/CIRCRES.AHA.117.309715>.
- Thursby, E., & Juge, N. (2017). Introduction to the human gut microbiota. *Biochemical Journal*. 474(11): 1823–1836. Available at:
<https://doi.org/10.1042/BCJ20160510>.
- Vyas, U. and Ranganathan, N. (2012). Probiotics, prebiotics, and synbiotics: gut and beyond. *Gastroenterology Research and Practice*. 2012:872716. Available at:
<https://doi.org/10.1155/2012/872716>.
- Wen, L. and Duffy, A. (2017). Factors Influencing the Gut Microbiota, Inflammation, and Type 2 Diabetes. *The Journal of Nutrition*. 147(7): 1468S-1475S. Available at:
<https://doi.org/10.3945/jn.116.240754>.