

FORUM DIAGNOSTICUM

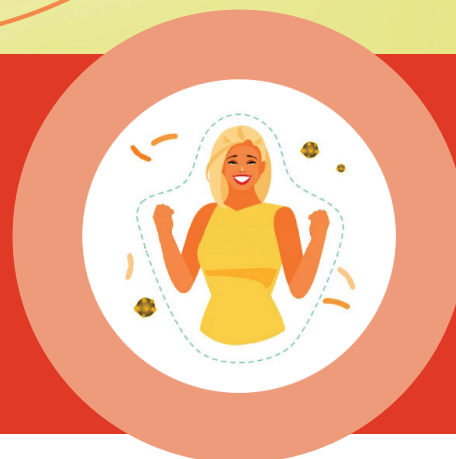
PRODIA DIAGNOSTICS EDUCATIONAL SERVICES

ISSN 0854-7173 | No. 5/2021



MIKROBIOTA USUS DAN COVID-19

Gianni Yosephine



PENDAHULUAN

Wabah COVID-19 telah tersebar di seluruh belahan dunia dan menyebabkan masalah kesehatan yang serius. Penyakit infeksi ini disebabkan oleh *severe acute respiratory syndrome coronavirus-2* (SARS-CoV-2) atau yang dikenal dengan istilah virus corona. Berbagai penelitian dilakukan untuk lebih memahami bagaimana peran sistem imun dalam melawan virus SARS-CoV-2, termasuk pada sistem pencernaan. Mikrobiota usus (*gut microbiota*) terdiri atas berbagai jenis bakteri dan berpengaruh kuat terhadap homeostasis sistem imun. Ketidakseimbangan flora mikrobiota pada usus dan adanya infeksi dapat memicu terjadinya respons inflamasi beruntun yang berujung kerusakan berbagai organ tubuh (1,2).

Saluran pencernaan manusia (*gastrointestinal tract/GI tract*) merupakan tempat dari komunitas bakteri komensal yang ada di dalam tubuh yang dikenal sebagai mikrobiota usus. Jumlah mikroorganisme yang ditemukan pada saluran pencernaan diprediksi mencapai lebih dari 1.014, yang

terdiri dari konten genomik (mikrobioma) sejumlah 100 kali lebih banyak dibanding genom manusia. Mikrobiota usus terdiri atas 1.000-1.500 spesies bakteri, dimana pada satu individu jenis dari bakteri dapat mencapai 160 spesies tergantung dari faktor lingkungan dan faktor genetik. Dalam tingkat filum, bakteri yang mendominasi usus dan paru-paru serupa. Pada usus *Bacteroidetes* dan *Firmicutes* dominan sementara di paru-paru *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, dan *Proteobacteria* yang mendominasi (3).

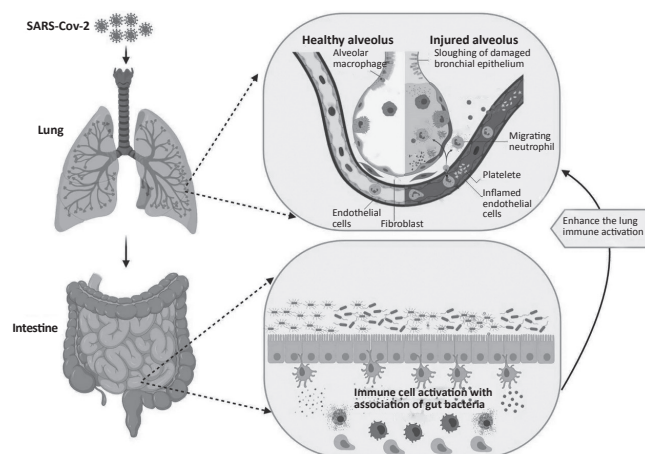
Diketahui bahwa mikrobiota usus dapat memberikan berbagai keuntungan untuk inangnya, yang meliputi inhibisi patogen secara langsung, menjaga integritas usus, memetabolisme senyawa yang tidak tercerna dengan baik, khususnya jenis karbohidrat tertentu dan membantu perkembangan *tolerant barrier mucosal* dan epitelium usus. Hubungan dan aliansi yang kompleks antara sistem imun dan mikrobiota usus meregulasi dan berkontribusi sebesar 70-80% dari sistem imun secara keseluruhan. Disbiosis diartikan sebagai perubahan mikrobiota usus yang menyebabkan terjadinya

ketidakseimbangan mikroba, tidak hanya dikaitkan dengan dengan patogenesis dari berbagai penyakit inflamasi namun juga memiliki peran penting dalam berbagai jenis infeksi (3).

Pasien COVID-19 mengalami gejala demam, batuk, myalgia, fatigue, dan pneumonia yang dapat memperberat *acute respiratory distress syndrome* atau bahkan disfungsi organ. Penelitian lainnya menemukan bahwa adanya gejala gastrointestinal selama penyakit berlangsung, seperti mual, muntah, diare dan nyeri pada perut. Gejala-gejala ini dapat disebabkan oleh infeksi langsung dari virus SARS-CoV-2 melalui keterlibatan mikrobiome yang ada di usus maupun di paru atau disebabkan karena mekanisme imunoregulatori (4).

GUT-LUNG AXIS

Mikrobiota usus diketahui dapat memengaruhi kesehatan paru-paru melalui adanya suatu fenomena yang dikenal dengan istilah *gut-lung axis*. *Gut-lung axis* bekerja secara 2 arah, dimana metabolit mikrobiota usus, endotoksin dapat memengaruhi paru-paru dan sebaliknya. Interaksi tersebut sebagian besar berasal dari sel imun atau mikrobiota usus dan metabolitnya. Mekanisme yang diajukan untuk menjelaskan hal ini yaitu mikrobiota beserta metabolitnya yang memasuki mukosa usus akan ditangkap oleh *antigen presenting cell* (APC), kemudian ditransfer menuju *mesenteric lymph nodes* dan menstimulasi sel B dan sel T. Setelah sel ini teraktivasi, maka sel-sel ini akan kembali ke lokasinya semula, seperti mukosa usus atau menuju lokasi lainnya, contohnya paru-paru. Mekanisme lainnya yang diajukan ialah, adanya perpindahan bakteri yang hidup atau produk dari bakteri menuju paru-paru oleh darah atau sistem limfatik menyebabkan adanya respons imunologis secara umum maupun secara lokal dan memicu kerusakan paru-paru (Gambar 1) (5).



Gambar 1. *Gut-lung axis*. Mikrobiota usus mengaktivasi sel imun dan meningkatkan aktivasi imun paru-paru (2).

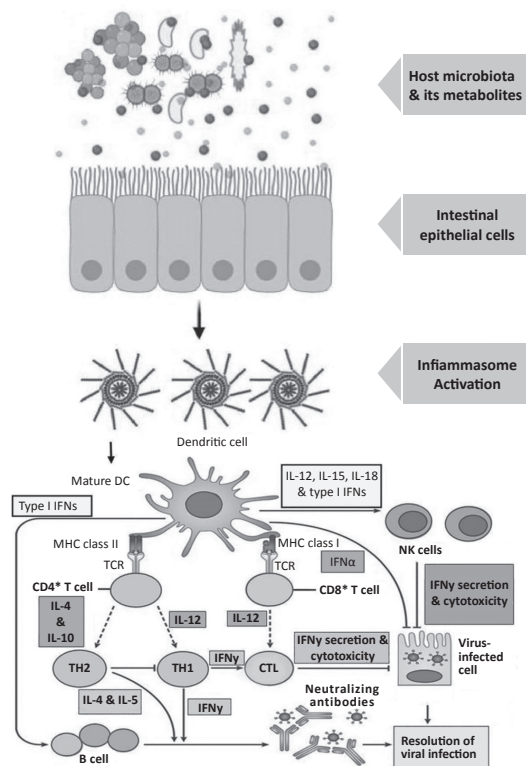
Salah satu manifestasi yang signifikan dari COVID-19 adalah *acute respiratory distress syndrome* (ARDS) dan pneumonia. Mikrobiota usus juga relevan dalam patogenesis ARDS dan sepsis. Pada penelitian Shen *et al.* yang menganalisis komposisi mikrobiota usus pada pasien yang terinfeksi SARS-CoV-2 disimpulkan bahwa, komposisi mikrobial pada cairan *bronchoalveolar lavage* (BAL) pasien yang terinfeksi berbeda dibandingkan dengan kontrol sehat. Pada pasien yang terinfeksi SARS-CoV-2 komposisi mikrobiota didominasi oleh bakteri komensal yang umum ditemukan pada mulut dan saluran pernafasan atas atau dengan kata lain strain bakteri-bakteri patogenik. Studi lainnya yang dilakukan oleh Gu *et al.* menyimpulkan bahwa pasien COVID-19 memiliki bakteri patogen yang lebih tinggi, seperti *Streptococcus* dan *Rothia*, serta memiliki bakteri “baik” yang lebih sedikit dibandingkan dengan kontrol sehat. Studi ini juga menyatakan potensi mikrobiota usus sebagai penanda diagnostik untuk COVID-19 (6,7).

MIKROBIOTA USUS DAN IMUNITAS

Mikrobiota usus berasosiasi dengan patogenesis dari berbagai jenis penyakit misalnya *inflammatory bowel disease* (IBD), penyakit ginjal kronis, diabetes melitus tipe 2, dan penyakit kardiovaskular. Usus manusia memiliki mekanisme yang luar biasa untuk perkembangan sistem imun. Homeostasis usus didapatkan dari interaksi dan koordinasi dari sistem imun bawaan maupun sistem imun adaptif pada usus, serta hubungan yang menguntungkan diantara keduanya. Regulasi sistem imun bawaan oleh mikrobiota usus terjadi dengan melibatkan berbagai jenis sel dan APC (2).

Interaksi mikrobiota usus sebagai respons imun adaptif melibatkan 2 jenis sel yang utama, yaitu limfosit B dan limfosit T. Sel lainnya pada sistem imun bawaan yang berinteraksi dengan mikrobiota usus adalah sel mast dan sel *Natural Killer* (NK). Selain itu, mikrobiota usus juga berkontribusi dalam perkembangan sel plasma, hal ini dibuktikan dengan hasil dari studi pada mencit yang bebas dari bakteri, dan memiliki sel plasma yang lebih rendah dibandingkan kontrol. Homeostasis imun pada usus dapat memengaruhi paru-paru melalui fenomena *gut-lung axis*, dimana terjadi keseimbangan antara respons pro-inflamasi yang dipertahankan oleh sel Th17 dan respons anti-inflamasi yang dipertahankan oleh sel Treg. Interaksi mikrobiota usus yang berbeda dapat menginduksi respons imun yang berbeda pula, misalnya *Bacteroides fragilis* dapat menginduksi pembentukan sel Th1, *Clostridia* dapat menginduksi pembentukan sel Treg dan bakteri berserabut segmental dapat menginduksi sel Th17 (2).

Proses metabolisme mikrobiota usus berdampak terhadap produksi sitokin, contohnya pada kasus infeksi virus influenza dimana mikrobiota memengaruhi persinyalan interferon dan meningkatkan produksi protein fase kronis. Salah satu hipotesis menyatakan bahwa interaksi COVID-19 dan mikrobiota dapat memengaruhi produksi sitokin dan menyebabkan over produksi dari sitokin pro-inflamasi. Beberapa jenis sitokin seperti IFN γ , MCP-1, IP10, dan IL1B meningkat dan menunjukkan adanya aktivitas Th1 yang lebih tinggi, sehingga terdapat kemungkinan adanya interaksi antara COVID-19 dan mikrobiota usus yang menyebabkan induksi sel imun yang lebih tinggi (Gambar 2). Efek lainnya dari mikrobiota usus adalah pelepasan sinyal imunomodulator dan metabolit lainnya seperti peptida antimikroba, polyamines dan *short chain fatty acid* (SCFA) yang dapat mendukung regulasi sistem imun secara keseluruhan. Dapat disimpulkan bahwa mikrobiota usus memiliki peran yang penting pada sistem imunitas dan SARS-CoV-2 dapat berinteraksi dengan mikrobiota sehingga menimbulkan gejala gastrointestinal (2).

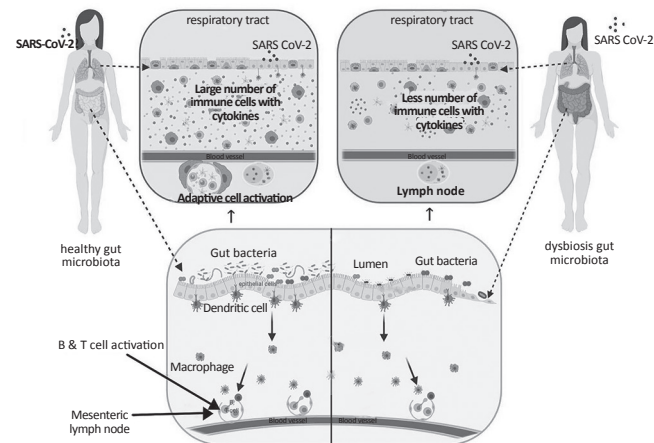


Gambar 2. Peran mikrobiota usus dalam memicu reaksi inflamasi sebagai respons terhadap infeksi SARS-CoV-2.

Keseimbangan mikrobiota berpengaruh terhadap peningkatan efektivitas dari imunitas paru-paru. Berbagai jenis penyakit multifaktorial dinyatakan berhubungan dengan disbiosis usus termasuk penyakit autoimun, penyakit metabolik dan penyakit neurodegeneratif dan neoplastic. Terjadinya disbiosis mikrobiota usus akan secara aktif memengaruhi kolonisasi bakteri dan merubah fungsi dari sistem imun

bawaan dan sistem imun adaptif. Pada pasien COVID-19 di China dilaporkan bahwa terjadi disbiosis mikrobiota usus, dimana jumlah strain probiotik Bifidobacterium dan Lactobacillus lebih rendah dari bakteri patogen (8).

Disbiosis usus terjadi disebabkan oleh peningkatan bakteri patogen akibat dari penurunan penyerapan triptofan usus karena menurunnya regulasi dari ACE2 dan berkurangnya sekresi peptida antimikroba (2). Penurunan ekspresi reseptor ACE2 ini sebelumnya telah dilaporkan pada penelitian Hashimoto et al. tahun 2012 pada infeksi SARS. Akibat adanya penurunan ekspresi reseptor ACE2 ini, maka akan memengaruhi ekspresi asam amino dari transporter B0AT1 yang meregulasi daripada kontrol penyerapan triptofan, dimana kontrol tersebut diatur oleh ACE2. Mekanisme yang sama diduga terjadi pada kondisi COVID-19 dimana penurunan reseptor ACE2 dan sekresi peptida antimikroba juga dapat memengaruhi komposisi mikrobiota usus (Gambar 3) (9).



Gambar 3. Mikrobiota usus yang seimbang dapat mengontrol infeksi paru-paru yang disebabkan oleh SARS-CoV-2 dengan cara memproduksi sel imun dalam jumlah yang banyak dibandingkan pada mikrobiota usus yang disbiosis (2).

Beberapa spesies mikroba jumlahnya meningkat dan menyebabkan ekspresi ACE2 lebih tinggi sedangkan beberapa spesies lainnya menyebabkan ekspresi ACE lebih rendah seperti yang terjadi pada kasus COVID-19. Selain itu terjadi juga penurunan jumlah spesies yang berperan dalam homeostasis sistem imun dan respons inflamasi dimana keduanya dibutuhkan pada pasien COVID-19. Oleh sebab itu, disbiosis mikrobiota usus berasosiasi dengan keparahan COVID-19 dibandingkan individu sehat (7).

INTERAKSI MIKROBIOTA DAN VIRUS

Permukaan bakteri dapat berinteraksi dengan protein virus meskipun strukturnya berbeda. Infeksi virus difasilitasi oleh adanya interaksi dengan komponen utama dari

envelope bakteri, yaitu lipopolisakarida (LPS) pada bakteri gram negatif dan peptidoglikan (PG) pada bakteri gram positif. Poliovirus, juga virus lainnya termasuk Reovirus dan Norovirus Murine diketahui memanfaatkan LPS dan PG untuk meningkatkan termostabilitas dan juga afinitas reseptor untuk memfasilitasi infeksi secara *in vivo*. Bakteri memiliki peran meningkatkan adheren, stabilitas dan infektivitas pada sel eukaryot. Di sisi lain, mikrobiota juga dapat melakukan proteksi terhadap infeksi virus dengan cara menginduksi respons imun untuk menghindari terjadinya infeksi (10).

SARS-CoV dan *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus* (MERS-CoV) berasal dari sistem pencernaan kelelawar yang mungkin mengandung banyak bakteri komensal. Bakteri ini kemudian terlibat dalam proses infeksi terhadap manusia, dimana ditemukan bakteri komensal dalam jumlah banyak pada saluran pernafasan manusia (11). Johnson *et al.* pada tahun 2019 melakukan penelitian terhadap komponen permukaan bakteri dan infeksi coronavirus dan menemukan bahwa PG dari bakteri *Bacillus subtilis* dapat mereduksi infektivitas dari coronavirus (12).

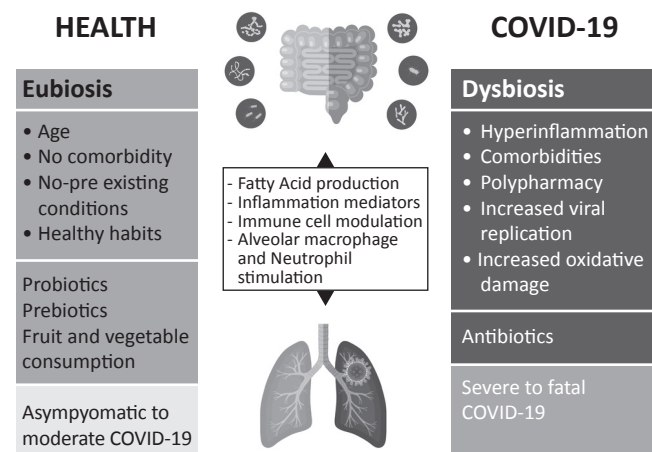
Molekul yang bertanggung jawab dalam inhibisi infeksi coronavirus adalah surfactin, yaitu *cyclic lipopeptide* (CLP) yang diketahui dapat menghambat infektivitas virus. Selain pada coronavirus, molekul ini juga dapat menurunkan infeksi dari virus lainnya seperti virus influenza, virus Zika, virus Dugbe, Chikungunya, Ebola dan lain-lain. Hal ini mengkonfirmasi peranan bakteri komensal dalam meningkatkan ataupun menurunkan infektivitas virus dan mengindikasikan pentingnya mikrobiota dalam patogenesis infeksi virus juga pengobatannya (12).

Mikrobiota usus berkontribusi terhadap keparahan COVID-19. Terjadinya disbiosis mikrobiota usus diartikan sebagai hilangnya bakteri usus yang menguntungkan, proliferasi bakteri yang berbahaya dan berkurangnya diversitas mikrobiota usus. Kondisi ini berakibat terjadinya kerusakan epitelium dan inflamasi, dimana keduanya dapat meningkatkan kadar ACE2, target dari SARS-CoV-2. Selain itu, peningkatan permeabilitas dari usus dapat menyebabkan produk dari bakteri pro-inflamasi masuk ke sistem sirkulasi, memicu kaskade inflamasi. Komposisi mikrobiota usus tertentu dapat menyebabkan individu normal mengalami COVID-19 yang parah, karena meningkatnya bakteri penghasil pro-inflamasi berkorelasi dengan sitokin pro-inflamasi dan keparahan COVID-19, bahkan dapat menyebabkan badai sitokin. Berkurangnya diversitas mikrobiota usus dapat menjadi biomarker prediktif untuk keparahan COVID-19 (13).

PERAN MIKROBIOTA DALAM KOMPLIKASI INFLAMASI COVID-19

Destruksi sel paru yang diinduksi oleh infeksi SARS-CoV-2 menimbulkan respons imun yang melibatkan rekrutmen makrofag dan monosit, pelepasan sitokin, serta intervensi sel B dan sel T. Meskipun tidak selalu, namun respons imun ini dapat menyebabkan disfungsi hingga inflamasi paru yang parah bahkan menyebabkan badai sitokin. Komplikasi COVID-19 lebih sering terjadi individu dengan kondisi inflamasi ataupun respons imun yang terganggu. Inflamasi sistemik derajat rendah seperti obesitas, aterosklerosis, diabetes tipe 2, dan hipertensi dapat memengaruhi *outcome* dari pasien COVID-19. Meningkatnya inflamasi derajat rendah berkorelasi dengan diversitas mikrobiota yang lebih rendah, selain itu mikrobiota usus juga mengalami penurunan diversitas seiring bertambahnya usia dimana keduanya meningkatkan ekspresi gen pro-inflamasi sitokin. Inflamasi kronis dapat menyebabkan disbiosis mikrobiota usus yang dapat merubah fungsi epitelial yang menyebabkan terjadinya infeksi dan COVID-19 (14).

Mikrobiota dapat memetabolisme pati dan makanan berserat lainnya melalui proses fermentasi, dan menghasilkan SCFA yang sebagian besar didominasi oleh asetat, propionate, dan butirat. Ketiga SCFA ini kemudian digunakan sebagai energy untuk sel epitelium usus dan dapat memperkuat integritas *barrier* epitel usus serta menghindari inflamasi. Mekanisme SCFA dalam meregulasi beberapa proses biologis, termasuk meregulasi ekspresi gen, kemotaksis, proliferasi dan apoptosis. Dari berbagai reseptor SCFA, *free fatty acid receptor 2* (FFAR2) diekspresikan pada sel epitelial usus



Gambar 4. Skema yang merepresentasikan dampak dari eubiosis dan disbiosis mikrobiota usus pada kasus COVID-19. Interkomunikasi yang kompleks antara *gut-lung axis* berperan penting dalam menentukan kerentanan individu terhadap infeksi SARS-CoV-2 dan keparahan COVID-19 (15).



dan sel sistem imun. Diet tinggi serat dapat meningkatkan konsentrasi SCFA dalam darah dan menurunkan inflamasi pada paru-paru. SCFA dapat menekan inflamasi dengan cara menurunkan migrasi dan proliferasi dari sel imun, berbagai jenis sitokin, menginduksi apoptosis dan secara keseluruhan memiliki peran anti-inflamasi (Gambar 4) (15).

DIET, MIKROBIOTA USUS DAN COVID-19

Disbiosis merupakan faktor yang esensial dalam keparahan penyakit COVID-19, sehingga mempertahankan pencernaan yang sehat merupakan hal yang penting dalam masa pandemik. Diet rendah serat dan tinggi lemak/karbohidrat merupakan salah satu penyebab utama terjadinya disbiosis dan perubahan homeostasis berperan dalam berubahnya respons imun. Pada studi yang dilakukan Valdes *et al.* 2018 melaporkan bahwa tikus dengan diet serat tinggi dan memiliki level tinggi SCFA memiliki proteksi terhadap alergi dan inflamasi pada paru. Sehingga dapat disimpulkan bahwa diet tinggi serat tidak hanya berpengaruh terhadap mikrobiota usus namun juga berpengaruh terhadap kesehatan paru secara keseluruhan, juga menunjukkan adanya pengaruh diet terhadap imunitas dari paru (16).

Asetilasi histon melalui *histone deacetylase 3* (HDAC3) berasosiasi dengan variasi mikrobiota usus. HDAC3 ini berintegrasi dengan ritme sirkadian dan memengaruhi asupan nutrisi melalui ekspresi gen metabolik. Interaksi ini juga meregulasi asupan lemak yang dapat menyebabkan obesitas. Pekerja sif malam memiliki pola tidur yang terganggu, mengalami perubahan mikrobiota usus yang menyebabkan peningkatan asupan makanan. Selain itu, stres metabolik juga meningkat karena adanya peningkatan respons inflamasi. Jenis makanan yang dikonsumsi, waktu makan, durasi makan dan frekuensi makan memiliki dampak yang besar bagi mikrobiota usus serta kesehatan pencernaan secara umum (17).

Selain jenis makanan yang berbeda-beda, jumlah nutrisi dan kualitas dari makanan yang dikonsumsi juga dapat memengaruhi mikrobiota usus. Diet sehat yang seimbang, kaya akan sereal, gandum, kacang-kacangan, buah dan sayuran sangat dianjurkan untuk pasien COVID-19 yang tidak bergejala maupun bergejala ringan. Terdapat korelasi negatif antara konsumsi makanan berserat tinggi dengan konsentrasi C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8) dan tumour necrosis factor-alpha (TNFα) yang merupakan sitokin inflamasi, sehingga diet tinggi serat sangat dianjurkan untuk pasien COVID-19. Selain itu, kandungan glukosa yang rendah serta konsentrasi adiponektin yang tinggi juga ditemukan pada individu dengan diet tinggi serat (18).

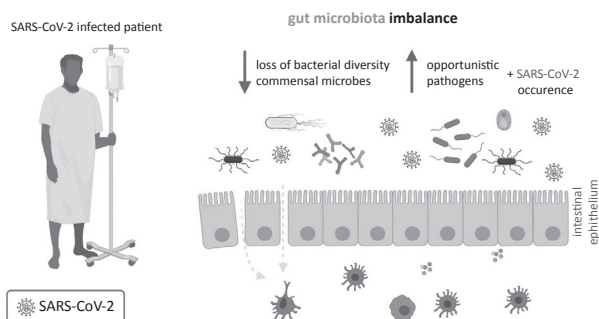
Probiotik merupakan organisme hidup non-patogen yang umumnya ditemukan di saluran pencernaan. Probiotik tidak berbahaya dan dapat dimanfaatkan sebagai suplemen makanan. Genus yang paling banyak dijumpai di saluran pencernaan adalah *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* dan *Saccharomyces* seperti *B. breve*, *B. longum*, *B. bifidum*, *L. reuteri*, *L. fermentum*, *L. paracasei*, dan *L. rhamnosus*. Probiotik biasanya berinteraksi dengan berbagai jenis sel imun, maka dari itu probiotik juga memiliki peran yang signifikan dalam mempertahankan homeostasis saluran cerna. Fungsi lainnya adalah mempertahankan pH di usus dan menurunkan kolonisasi bakteri patogen. Probiotik juga bermanfaat untuk melawan berbagai penyakit misalnya diare yang disebabkan *Clostridium difficile*, diare yang disebabkan antibiotik, diare infeksi akut, colitis ulseratif, ensefalopati hepatic, enterokolitis nekrotik, *irritable bowel syndrome* (IBS), dan penyakit gastrointestinal fungsional lainnya (19).

Selain probiotik, penggunaan prebiotik juga dapat dipertimbangkan untuk meningkatkan keberagaman mikrobiota usus, kesehatan pencernaan dan imunitas terutama pada individu dengan usia lanjut. Prebiotik juga diketahui dapat meregulasi berbagai jenis pro-inflamasi maupun anti-inflamasi sitokin, contohnya karbohidrat pada gandum dapat mereduksi sitokin pro-inflamasi IL-6 dan tepung jagung yang dapat meningkatkan sitokin anti-inflamasi IL-10. Hal ini mengindikasikan bahwa prebiotik memiliki peran imunogenik pada COVID-19. Prebiotik dan makanan tinggi serat diketahui dapat meningkatkan produksi SCFA dan membantu memodulasi jaringan limfoid gastrointestinal. Mekanisme antivirus efek pada probiotik belum diketahui secara pasti. Salah satu mekanisme yang mungkin terjadi adalah supresi replikasi virus dengan cara menghalangi adsorpsi, menghambat proses internalisasi sel virus yang berasosiasi dengan reseptor ACE2 (20).

PERUBAHAN MIKROBIOTA USUS PADA PASIEN YANG TERINFEKSI SARS-COV-2

Perubahan keseimbangan yang terjadi pada mikrobiota usus, dapat disebabkan oleh berbagai faktor, termasuk pengobatan COVID-19. Selain itu, manifestasi gastrointestinal COVID-19 seperti muntah ataupun diare juga dapat menyebabkan perubahan komposisi mikrobiota usus pada pasien. Penelitian Xu *et al.* melaporkan bahwa pasien COVID-19 mengalami ketidakseimbangan mikrobiota usus, ditemukan bahwa terjadi penurunan dari bakteri yang menguntungkan, yaitu genus *Lactobacillus* dan *Bifidobacterium*. Di waktu yang bersamaan, terjadi kenaikan pada bakteri patogen seperti *Clostridium hathewayi*, *Actinomyces viscosus*, dan *Bacteroides nordii*

(Gambar 5). Selain itu diketahui juga bahwa banyaknya jumlah bakteri *Coprobacillus*, *Clostridium ramosum*, dan *Clostridium hathewayi* berasosiasi dengan keparahan pada COVID-19 (21,22).



Gambar 5. Skema perubahan komposisi mikrobiota usus pada pasien COVID-19 (22).

Obat yang dikonsumsi oleh pasien COVID-19, diantaranya adalah chloroquine phosphate, lopinavir, ritonavir, dan remdesivir, selain itu pada manifestasi yang melibatkan pneumonia dapat juga diresepkan antibiotik, yang tentu saja dalam jangka waktu singkat maupun dalam jangka waktu yang lebih panjang bisa mengubah komposisi mikrobiota di usus dan memicu terjadinya disbiosis. Jenis obat-obatan lainnya yang digunakan untuk pengobatan COVID-19 juga dapat berkontribusi pada perubahan komposisi mikrobiota usus (22).

Dapat disimpulkan bahwa, mikrobiota usus berperan penting dalam pencegahan infeksi SARS-CoV-2, keparahan COVID-19 dan mikrobiota usus juga dapat berubah komposisinya karena pengobatan COVID-19, maka dari itu penting untuk mengetahui status kesehatan saluran pencernaan, salah satunya dengan cara mengukur metabolit SCFA yang diproduksi oleh mikrobiota usus sebagai gambaran keseimbangan dan kesehatan saluran pencernaan.

PEMERIKSAAN PROHEALTHY GUT

Pemeriksaan ProHealthy Gut meliputi pemeriksaan feses rutin, darah samar dan SCFA dalam feses yang dapat menggambarkan asupan serat makanan dan dianggap sebagai biomarker aktivitas mikrobiota usus dan kesehatan yang sangat bermanfaat. Berbagai penelitian menunjukkan bahwa SCFA berperan dalam fisiologi saluran cerna, menurunkan inflamasi, meningkatkan penyembuhan jaringan yang rusak, dan berkontribusi dalam metabolisme serta diferensiasi sel yang normal. Dengan mengetahui persentase SCFA maka kita dapat menilai keseimbangan metabolik mikrobiota usus (indirek) yang berkaitan dengan berbagai penyakit. Konsentrasi feses SCFA yang rendah

dianggap kondisi merugikan dan dapat mencerminkan disbiosis dan/atau asupan serat yang tidak memadai, dengan beberapa implikasi klinis, salah satunya berkaitan dengan keparahan COVID-19.

Hasil pemeriksaan ProHealthy Gut meliputi informasi sebagai berikut:

1. Makroskopis feses

- Lendir
- Darah

2. Mikroskopis feses

- Sisa pencernaan
- Lemak
- Karbohidrat
- Serat-serat

3. Darah samar

4. SCFA feses

- Asetat
- Propionat
- Butirat
- Valerat

Pemeriksaan ProHealthy Gut dilakukan untuk mengukur SCFA dalam feses menggunakan metode Gas Chromatography-Mass Spectrometry (GC-MS) dengan prinsip pemisahan berdasarkan polaritas dan titik uap. Metode pembacaan MS yang digunakan pada analisis SCFA adalah SIM (Selected Ion Monitoring) dimana hanya ion-ion untuk target analit saja dalam setiap waktu retensi tertentu saja yang akan dianalisis kelimpahannya oleh detektor MS. Metode GC-MS ini dinilai baik karena seluruhnya dapat diintegrasikan secara otomatis tanpa irisan *peak* sehingga setiap analit dapat diidentifikasi dengan sangat akurat. Secara alami, SCFA merupakan senyawa yang bersifat volatil, sehingga tanpa adanya derivatisasi sudah dapat langsung dianalisis menggunakan GC-MS.

PENUTUP

Mikrobiota usus berperan penting dalam sistem imun tubuh, termasuk dalam pencegahan infeksi SARS-CoV-2. Keseimbangan mikrobiota usus idealnya senantiasa terjaga untuk memastikan sistem imun kuat dalam menghadapi berbagai jenis penyakit. Pengukuran SCFA melalui pemeriksaan ProHealthy Gut dapat menjadi salah satu alternatif dalam mengetahui status kesehatan gastrointestinal serta keseimbangan populasi mikrobiota usus.



DAFTAR PUSTAKA

1. Chhibber-Goel, J, Gopinathan, S, & Sharma, A. Interplay between severities of COVID-19 and the gut microbiome: implications of bacterial co-infections? *Gut Pathog.* 2021, 13:14.
2. Rajput, S, Paliwal D, Naithani M, Kothari A, Meena K, Rana S. COVID-19 and Gut Microbiota: A Potential Connection. *Ind J Clin Biochem.* 2021.
3. Zhang D, Li S, Wang N, Zhang Z, Feng Y. The cross-talk between gut microbiota and lungs in common lung diseases. *Front Microbiol.* 2020.
4. Musa S. Hepatic and gastrointestinal involvement in coronavirus disease 2019 (COVID-19): What do we know till now? *Arab J Gastroenterol.* 2020;21(1):3-8.
5. Bingula R, Filaire M, Radosevic-Robin N, Bey M, Berthon JY, Bernalier-Donadille A, et al. Desired turbulence? Gut-Lung Axis, immunity, and lung cancer. *J Oncol.* 2017;15:5035371.
6. Shen Z, Xiao Y, Kang L, Ma W, Shi L, Zhang L, et al. Genomic diversity of SARS-CoV-2 in coronavirus disease 2019 patients. *Clin Infect Dis.* 2020.
7. Gu S, Chen Y, Wu Z, Chen Y, Gao H, Lv L, et al. Alterations of the gut microbiota in patients with COVID-19 or H1N1 influenza. *Clin Infect Dis.* 2020.
8. Dhar D, Mohanty A. Gut microbiota and Covid-19- possible link and implications. *Virus Res.* 2020;285:198018.
9. Hashimoto T, Perlot T, Rehman A, Trichereau J, Ishiguro H, Paolino M, et al. ACE2 links amino acid malnutrition to microbial ecology and intestinal inflammation. *Nature.* 2012;487(7408):477-81.
10. Neu, U, and Mainou, BA. Virus interactions with bacteria: Partners in the infectious dance. *PLoS Pathog.* 2020.;16, e1008234.
11. Domcke S, Bardet AF, Adrian GP, Hartl D, Burger L, and Schübeler D. Competition between DNA methylation and transcription factors determines binding of NRF1. *Nature* 2015; 528, 575-79.
12. Johnson BA, Hage A, Kalveram B, Mears M, Plante JA, and Rodriguez SE. Peptidoglycan-Associated Cyclic Lipopeptide Disrupts Viral Infectivity. *J. Virol.* 2019; 93, e01282-e01219.
13. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020; 395:1033-4.
14. Chiappetta S, Sharma AM, Bottino V, and Stier C. COVID-19 and the role of chronic inflammation in patients with obesity. *Int. J. Obes.* 2020; (Lond) 44, 1790-1792. doi: 10.1038/s41366-020-0597-4.
15. Donati Zeppa S, Agostini D, Piccoli G, Stocchi V, Sestili P. Gut Microbiota Status in COVID-19: An Unrecognized Player? *Front Microbiol.* 2020;10.
16. Valdes AM, Walter J, Segal E, Spector TD. Role of the gut microbiota in nutrition and health. *BMJ.* 2018;13:361.
17. Reynolds AC, Broussard J, Paterson JL, Wright KP Jr, Ferguson SA. Sleepy, circadian disrupted and sick: could intestinal microbiota play an important role in shift worker health? *Mole Metab.* 2017;6(1):12-3.
18. Goletzke J, Buyken AE, Joslowski G, Bolzenius K, Remer T, Carstensen M, et al. Increased intake of carbohydrates from sources with a higher glycaemic index and lower consumption of whole grains during puberty are prospectively associated with higher IL-6 concentrations in younger adulthood among healthy individuals. *J Nutr.* 2014;144(10):1586-93.
19. Zeng J, Wang CT, Zhang FS, Qi F, Wang SF, Ma S, et al. Effect of probiotics on the incidence of ventilator-associated pneumonia in critically ill patients: a randomized controlled multicenter trial. *Intensive Care Med.* 2016;42:1018-28.
20. Johnson AJ, Vangay P, Al-Ghalith GA, Hillmann BM, Ward TL, Shields-Cutler RR, et al. Daily sampling reveals personalized diet-microbiome associations in humans. *Cell Host Microbe.* 2019;25(6):789-802.
21. Xu K, Cai H, Shen Y, Ni Q, Chen Y, Hu S, et al. Management of corona virus disease-19 (COVID-19): the Zhejiang experience. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2020; 49: 32096367.
22. Kazmierczak-Siedlecka K, Vitale E, Makarewicz W. COVID-19 - gastrointestinal and gut microbiota-related aspects. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020; 24: 10853-59

FORUM DIAGNOSTICUM

ISSN 0854-7173 | No. 5/2021

Redaksi Kehormatan

Drs. Andi Wijaya, Ph.D.
Prof. Dr. dr. FX Budhianto Suhadi

Penanggung Jawab

Dr. Trilis Yulianti, M.Kes.

Ketua Dewan Redaksi

Siska Darmayanti, S.Si., M.Farm.

Anggota Dewan Redaksi

Ardian Susanto, M.Farm.
Gianni Yosephine, S.Si., M.Farm
Matthew Justyn, S.Si.
Bena Zaira, S.Si

Alamat Redaksi

PT. Prodia Widyahusada
Jl. Kramat Raya 150, Jakarta 10430
Telepon: (021) 3144182 (Hunting)
Fax: (021) 3926675
e-mail: produk@prodia.co.id
website: www.prodia.co.id



Certificate Number : JKT 0403247
Certified to QMS

Agustus 2021 - PR0004109