

Mikrobium dan Kesehatan Manusia

Prapti Sedijani*

Program Studi Pendidikan Biologi, FKIP Universitas Mataram, Mataram, Indonesia

Article History

Received : November 28th, 2024

Revised : Decemberr 20th, 2024

Accepted : December 18th, 2024

*Corresponding Author:

Prapti Sedijani,

Program Studi Pendidikan

Biologi, FKIP Universitas

Mataram, Mataram, Indonesia;

Email:

praptisedijani@unram.ac.id

Abstract: Mikrobium merupakan keseluruhan mikro organisme yang mendiami suatu individu, bisa manusia, hewan, tumbuhan dan lainnya. Mikroba bersama makhluk lain bercoevolusi menjalin interaksi yang kompleks, tak terkecuali manusia yang menjadi focus pada topik ini. Interaksi tersebut seperti pedang bermata dua, dapat mendukung Kesehatan manusia ataupun dapat menimbulkan berbagai penyakit yang menggerigoti kesehatan manusia. Bagaimana interaksi ini kaitanya dengan Kesehatan manusia menjadi tujuan dari penelitian ini. Metode pencairan informasi tersebut dilakukan dengan studi literatur dari media elektronik, berupa journal yang terpercaya. Hasil studi para pakar menunjukkan bahwa diversitas dan keseimbangan mikrobium menentukan Kesehatan seseorang, terganggunya establishment tersebut mengganggu Kesehatan manusia. Mikrobium dapat diperbaiki terutama melalui asupan makanan, gaya hidup sehat dan management stres.

Keywords: Diversity, Diases, Health, Imbalance, Microbiuome.

Pendahuluan

Sudah menjadi pengetahuan umum bahwa berbagai penyakit bisa disebabkan oleh mikroba, seperti Diare, Desentri, Cholera, TBC dan sebagainya. Sebaliknya, berbagai merk probiotik menjadi komoditas untuk meningkatkan Kesehatan. Bukan tanpa alasan bila disebut bahwa mikroba bagai pedang bermata dua. Sementara itu dalam tubuh setiap individu, termasuk manusia, dipenuhi oleh mikroba baik didalam maupun dipermukaan tubuh yang diberi istilah mikrobium. Mikrobium tersebut mempengaruhi Kesehatan manusia (Hou, et al, 2022). Istilah ini tidak hanya sebagai kumpulan mikroorganisme, tetapi juga sebagai "mikrobiom," yang merujuk pada gen-gen dan metabolit yang dihasilkan oleh mikroba tersebut. Ini termasuk interaksi antar mikroba, serta antara mikroba dengan sel inangnya, yang dapat mempengaruhi kesehatan, proses metabolisme, dan bahkan perilaku (Lloyd-Price, et al., 2016). Berdasarkan metagenomic manusia, didapatkan sekitar mendekati 10 juta (9.879.896) gen yang aktif terekspresi (UCTV, 2019). Sementara gen manusia aktif hanya sekitar 19.000 gen saja (Ezkurdia, et al., 2014), yang menempati 1-2% saja dari keseluruhan

gen, yang ekspresinay diatur oleh sisanya 99% yang dinekal dengan "Dark Matter", namun studi selanjutnya berdasarkan transcription factornya, terdapat sekitar 150.000 active gene yang menduduki sekitar 10-15% dari genome (Chi, et al., 2016). Selebihnya diduga merupakan gen-gen mikrobium yang mendiami manusia. Menurut (Anonim, 2022) bahwa terdapat sekitar trillionan mikroba yang terdiri dari bakteri, virus, fungi dan serta protozoa. Bakteri yang paling mendominasi (sekitar 90%). Bahkan mengatakan bahwa jika manusia disterilkan tanpa mikroba, manusia akan sakit kemudian mati (Gilbert & Neufeld, 2014) Bagaimana peran mikroba tersebut terhadap Kesehatan manusia? Artikel ini akan sedikit memaparkan mengenai kaitan antara mikrobium dengan Kesehatan.

Bahan dan Metode

Informasi mengenai kaitan antara mikroba dengan Kesehatan manusia ditelusuri melalui jurnal online terbatas hanya yang penulis mampu mencermatinya berhubung sangat banyaknya yang disajikan dimedia elektronik dan terbatas pada aspek Kesehatan pencernaan kaitanya dengan Kesehatan otak yang dikenal "Gut-Brain Axis". Adapun aspek yang dibahas dalam tulisan

ini meliputi:

- A. Pengertian mikrobium
- B. Bagaimana manusia mendapatkan mikrobium
- C. Peran Mikrobium bagi Kesehatan
- D. Sirkuit Mikrobium usus-Otak
- E. Contoh kasus penyakit kaitanya dengan mikrobium
- F. Cara memperbaiki mikrobium usus

Hasil dan Pembahasan

A. Pengetian Mikrobium

Mikrobium adalah keseluruhan mikroba yang mendiami suatu individu, termasuk manusia. Lebih luas Mikrobium, mencakup mikroba beserta genetic dan perannya (Borre, *et al.*, 2014).

B. Manusia mendapatkan Mikrobium

Sekitar 1 trilyum mikroba dalam tubuh manusia, yang didominasi oleh bakteri, sisanya fungi, protista dan virus. Mikroba pada manusia didapatkan dari ibunya melalui beberapa cara, antara lain melalui jalan lahir dan ASI. Oleh karena itu orang yang terlahir melalui sesar mempunyai mikrobium yang berbeda dibanding seseorang yang terlahir secara normal, demikian halnya yang tumbuh dengan susu formula dibandingkan yang tumbuh dengan ASI. Mikrobium juga didapat dari lingkungan, dan mikrobium dipengaruhi oleh antara lain: gaya hidup terutama asupan makanan; medikasi; stress dan olah raga.

C. Peran Mikrobium bagi Kesehatan

Mikrobium sangat berperan penting bagi Kesehatan manusia yang tidak difikirkan sebelumnya. Anggota mikrobium ada yang bersifat netral, oportunistik, mualistik ataupun yang menimbulkan penyakit. Mikrobium berinteraksi dengan inangnya dengan berbagai cara, namun terutamanya adalah mempengaruhi proses pencernaan makanan. Mikrobium usus berperan dalam memodulasi metabolisme dan imun system (Rinninella, *et al.*, 2019). Peran paling penting dimainkan oleh microbiota usus besar disana terjadi pemecahan molekul kompleks seperti oligo sacharida dan pati resistant menjadi acetate, propionate, and butyrate yang berperan penting dalam mencegah inflamasi (Lazar, *et al.*, 2019). Berbagai macam asupan, tidak semua jenis asupan tersedia enzim untuk

mendegradasinya terutama karbohidrat kompleks atau polisakarida. Mikroba mendegradasinya serta menghasilkan kelompok Vit B dan vit K yang dibutuhkan oleh manusia. Selain itu polisakarida juga diubah menjadi asam lemak pendek seperti asam butyrate, asam propionate, asam acetat yang mempunyai fungsi sebagai anti inflamasi (Ohira, *et al.*, 2020).

Mikrobium juga mempengaruhi kinerja otak. Mikrobium memiliki hubungan erat dengan otak. Terjadi pertukaran informasi antara nervous system dan enteric nervous system memungkinkan percakapan antara otak dan usus yang terus menerus. Hal ini mempengaruhi keseimbangan proses fisiologis yang dikenal homeostasis (UC TV, 2014; Borre, *et al.*, 2014; Foster, *et al.*, 2016). Mikrobium usus melepaskan hormon tertentu yang dibutuhkan oleh otak. Misalnya Corinebacterium, yang menghasilkan serotonin yang diserap oleh sel usus kemudian masuk ke pembuluh darah dan berinteraksi dengan system syaraf dan mempengaruhi mood dan emosi. GABA dan asam butyrate diantara metabolit yang dihasilkan oleh mikrobium merupakan metabolit yang terlibat dalam neuro transmitter yang mempengaruhi laju signal dari dan ke otak. Jadi Kesehatan usus mempengaruhi hormonal respon. Oleh karena itu, jika ada masalah dalam usus seseorang kadang merasa anxious dan mudah tersinggung. Mikrobium usus juga melepaskan zat yang disebut peptide muramyl yang membuat manusia enak tidur. Seseorang yang susah tidur mencerminkan ketidak sehatan mikrobium usus. Mikrobium juga berkolaborasi dengan mikrobium membuatnya menjadi lebih kuat. Imun system matang belajar dari keberadaan mikrobium yang mensekresikan metabolit tertentu membuat imun system kuat.

Bagaimana mikrobium usus melakukan tugas itu dan apa yang membuat imun system kemudian sangat kuat? Mikrobium memiliki gen untuk itu. Lebih dari 99% gen dari hasil analisis metagenomic manusia adalah gen dari mikroium. Mereka aktif diekspresikan, dan berperan penting dalam Kesehatan. Bakteri baik membantu Kesehatan sedang yang lain juga berpengaruh pada timbulnya suatu penyakit, Hal ini karena zat-zat yang dihasilkan diserap dan diedarkan ke organ-organ target.

D. Sirkuit Mikrobium Usus-Otak.

Gut-Brain Axis adalah jalur komunikasi

multidirectional antara sistem saraf pusat (otak) dan sistem gastrointestinal (usus). Interaksi ini melibatkan berbagai mekanisme, termasuk neurobiologis, imunologis, dan hormonal (Cryan & Dinan, 2012; Sampson, 2016). Mikrobiota usus terdiri dari triliunan mikroorganisme yang hidup di usus. Mereka berperan dalam pencernaan, sintesis vitamin, dan perlindungan terhadap patogen, serta memproduksi metabolit yang dapat memengaruhi fungsi otak (Borre, *et al.*, 2014). Mikrobiota usus mempengaruhi produksi hormon yang dapat memengaruhi mood dan perilaku, seperti serotonin (Yano *et al.*, 2015). Mikrobiota berinteraksi dengan sistem imun, yang dapat memengaruhi peradangan dan respons imun di otak (Cani, 2017). Penelitian menunjukkan bahwa ketidakseimbangan mikrobiota (dysbiosis) dapat berkontribusi pada gangguan mental, termasuk kecemasan, depresi, dan gangguan spektrum autisme (Cryan & Dinan, 2012).

E. Contoh Kasus Penyakit Kaitanya dengan Mikrobium

Gangguan kesehatan mental, seperti depresi dan kecemasan, telah dikaitkan dengan ketidakseimbangan mikrobiota usus. Mikroba dapat mempengaruhi produksi neurotransmitter seperti serotonin (Cryan, *et al.*, 2015).

Obesitas. Mikroba usus dapat mempengaruhi metabolisme, termasuk kontrol berat badan. Penelitian menunjukkan bahwa komposisi mikrobiota berbeda pada individu obese dibandingkan dengan individu dengan berat badan norma (Ley *et al.*, 2006).

Autoimun. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa perubahan pada mikrobiota usus dapat mempengaruhi perkembangan penyakit autoimun, termasuk lupus dan penyakit rheumatoid arthritis (Rojas, *et al.*, 2015).

Autisme, juga disebabkan oleh Dysbiosis (Fatarusso, *et al.*, 2019).

Gambar berikut menunjukkan penyakit yang terkait dengan microbiome (UCTV, 2019).

F. Cara memperbaiki mikrobium usus

Konsumsi Makanan Fermentasi, Makanan fermentasi seperti yogurt, kimchi, kefir, sauerkraut, dan miso mengandung probiotik yang dapat meningkatkan jumlah bakteri baik di usus (Parnell, *et al.*, 2012).

Makan Prebiotik:

Prebiotik adalah serat makanan yang tidak dapat dicerna, yang memberikan makan bagi bakteri baik. Makanan seperti pisang, bawang, asparagus, dan kedelai kaya akan prebiotik.

Makan Beragam Makanan:

Mengonsumsi berbagai jenis makanan dapat membantu meningkatkan keragaman mikrobiota. Usahakan mengonsumsi buah-buahan dan sayuran (Lakshmanan, 2013; Allisa & Ferns, 2017).

Hindari Antibiotik yang Tidak Perlu:

Penggunaan antibiotik yang tidak perlu dapat merusak keseimbangan mikrobiota usus. Bila memungkinkan, gunakan antibiotik hanya sesuai resep dokter (Ramirez, *et al.*, (2020).

Tetap Terhidrasi:

Memastikan kecukupan cairan juga penting untuk kesehatan pencernaan. Minumlah cukup air setiap hari (Popkin, *et al.*, 2010).

Olahraga Secara Teratur:

Aktivitas fisik dapat mendukung kesehatan mikrobiota dan meningkatkan keragaman bakteri baik di usus (Allen, *et al.*, 2018).

Tidur yang Cukup:

Kualitas tidur yang baik sangat penting untuk menjaga keseimbangan mikrobiota. Usahakan untuk mendapatkan tidur yang cukup setiap malam (Lo, *et al.*, 2016).

Hindari Makanan Olahan dan Tinggi Gula:

Makanan yang diproses dan tinggi gula dapat memicu pertumbuhan bakteri jahat dalam usus, yang dapat mengganggu keseimbangan mikrobiota (Alissa, & Ferns, 2017).

Pertimbangkan Suplemen Probiotik:

Jika perlu, Anda dapat mempertimbangkan mengonsumsi suplemen probiotik setelah berkonsultasi dengan profesional kesehatan untuk membantu memperbaiki mikrobiota usus (Hill, *et al.*, 2014).

Pembahasan

Pada tulisan ini hanya akan dibahas beberapa point saja:

Asal Mikrobium.

Bayi mendapatkan mikrobium dari ibunya melalui jalan lahir (Dominguez-Bello, *et al.*, 2010), oleh karena itu seseorang yang terlahir sesar, memiliki komposisi mikrobium yang berbeda dari yang lahir secara normal, bahkan memiliki kecenderungan rentan terhadap penyakit tertentu. seperti: saluran pernafasan (Dinan, *et al.*, 2022); lebih banyak lagi daftar penyakit yang terasosiasi dengan mikrobiota usus

(UCTV, 2014). Selain itu mikrobium juga didapat dari ASI. Mikrobium bayi yang mendapatkan ASI berbeda dengan yang mendapatkan susu formula (Penders, *et al.*, 2006). Selain mengandung antibodi, ASI juga mengandung mikroba dan oligo sakarida yang merupakan prebiotik bagi bakteri baik dalam usus yang melindungi bayi dari patogen. Ketika anak mulai makan, selain nutrisi anak juga mendapat mikrobium baru dari makanan. Semakin beragam asupan makanan semakin beragam pula mikroba dan nutrisi yang didapatkan oleh anak. Mikrobium akan establish ketika anak berusia 2-3 tahun (Koenig, *et al.*, 2011), dan terus terbawa hingga dewasa, meskipun kemudian dipengaruhi oleh berbagai factor yang membuat mikrobium cukup dinamis. Saktor-factor tersebut antara lain: diet (pola makan), genetik, umur, daerah, kebiasaan, aktivitas fisik, obat-obatan, dan faktor yang lain.

Peran Mikrobium pada manusia,

Mikrobium berinteraksi dengan inangnya dengan berbagai cara, namun terutamanya adalah mempengaruhi proses pencernaan makanan. Berbagai makan dikonsumsi dan tidak semua asupan, manusia memiliki enzim untuk mendegradasinya terutama karbohidrat kompleks atau polisakarida. Mikroba mendegradasi mereka dan menghasilkan kelompok Vit B dan vit K yang dibutuhkan oleh manusia dan diserap oleh usus. Selain itu polisakarida juga diubah menjadi asam lemak pendek seperti asam butyrat, asam propionate, asam acetat yang mempunyai fungsi sebagai anti inflamasi (Ohira, *et al.*, 2020). Mikrobium mempengaruhi proses sepanjang kehidupan manusia, dan establish pada awal, tegangannya mikrobium usus mempengaruhi perkembangan otak dan berdampak pada fungsi otak (Borre, *et al.*, 2016). Mikrobium memiliki hubungan hot lain dengan otak. Terjadi pertukaran informasi antara nervous system dan interik nervous system memungkinkan percakapan antara otak dan usus yang terus menerus. Hal ini mempengaruhi keseimbangan proses fisiologis yang dikenal homeostasis (Foster, *et al.*, 2016). Mikrobium usus melepaskan hormon tertentu yang dibutuhkan oleh otak. Misalnya Corinebacterium, yang menghasilkan serotonin yang diserap oleh sel usus kemudian masuk ke pembuluh darah dan berinteraksi dengan system syaraf dan mempengaruhi mood dan emosi.

GABA dan asam butyrat diantara metabolit yang dihasilkan oleh mikrobium merupakan metabolit yang terlibat dalam neuro transmitter yang mempengaruhi laju signal dari dan ke otak (Belletti, *et al.*, 2024). Jadi Kesehatan usus mempengaruhi hormonal respon. Oleh karena itu, jika ada masalah dalam usus seseorang kadang merasa anxious dan mudah tersinggung.

Mikrobium usus juga melepaskan zat yang disebut peptide muramyl yang membuat manusia enak tidur. Metabolit ini merupakan fragment dari dinding sel bakteri (Kreuger, *et al.*, 1982) Seseorang yang susah tidur mencerminkan ketidak sehatan mikrobium usus dan kurang tidur menyebabkan inflamasi (Mullington, *et al.*, 2010). Yano *et al.*, (2016) menyatakan bahwa microbiota usus juga mengatur sintesis serotonin yang juga membuat tidur nyenyak. Mikrobium juga berkolaborasi dengan mikrobium membuatnya menjadi lebih kuat. Imun system matang belajar dari keberadaan mikrobium yang mensekresikan metabolit tertentu membuat imun system kuat. Bagaimana mikrobium usus melakukan tugas itu dan apa yang membuat imun system kemudian sangat kuat? Mikrobium memiliki gen untuk itu. Lebih dari 99% gen dari hasil analisis metagenomic manusia adalah gen dari mikroium. Merka aktif diekspresikan, dan berperan penting dalam Kesehatan. Bakteri baik membantu Kesehatan sedang yang lain juga berpengaruh pada timbulnya suatu penyakit, Hal ini karena zat-zat yang dihasilkan diserap dan diedarkan ke organ-organ target.

Memperbaiki mikrobium usus

Beberapa factor mempengaruhi diversitas dan keseimbangan mikrobium usus, antara lain genetik, medikasi, stress, olahraga dan gaya hidup terutama asupan makanan. Anggota mikrobium memiliki preferensi tertentu terhadap makanan. Bakteri baik menyukai makanan berserat, atau karbohidrat kompleks, sebaliknya bakteri jahat menyukai makanan yang lebih simple seperti gula. “Kamu adalah yang kamu makan”, istilah ini bukan hanya slogan. Intinya asupan menentukan diversitas dan keseimbangan mikrobium usus, jika diversitas dan keseimbangan mikrobium terganggu atau yang dikenal dengan dysbiosis kesehatan manusia juga gangguan. Ulasan ini menyentuh hubungan antara makanan, mikrobiota, dan genetik, serta bagaimana ini

mempengaruhi fungsi dan kesehatan manusia, dipaparkan oleh Rinninella, *et al.*, 2019).

Dysbiosis juga dapat terjadi karena medikasi. Antibiotic sangat mempengaruhi diversitas dan keseimbangan mikrobium. Antibiotik tidak hanya membunuh pathogen target, namun mikroba baik bisa ikut terbunuh. Kondisi seseorang setelah konsumsi antibiotic, tentunya menjadi lebih terbuka terhadap serangan pathogen. Analisis 16s RNA menunjukkan bahwa dysbiosis karena antibiotic mempunyai effect jangka (Huang *et al.*, 2022). Penulis tersebut menjelaskan bahwa Dysbiosis akibat antibiotic tersebut membuat kompetisi antar komunitas, dan terjadi peningkatan enterococcus dan penurunan genera probiotik seperti lactobasillus. Efek jangka panjang dari aphisilin, vancomycine, metronidazole dan neomysine bisa bersifat irreversible dan mendorong terjadinya resistance terhadap antibiotic. Milyaran mikroba yang bersifat menguntungkan terganggu dengan konsumsi antibiotic yang memicu kelemahan aiatem pertahanan tubuh dan menyebabkan inflamasi. Oleh karena itu, mengkonsumsi antibiotic harus bijak. Peneliti sedang memfokuskan mempelajari pengaruh antibiotik terhadap microbiota pathogen (lihat Huang *et al.*, 2022) untuk review.

Stress juga dapat menyebabkan dysbiosis. Menjaga stress pada tingkat rendah menjadi sangat penting dalam menjaga Kesehatan. Adanya interaksi mutualistic dalam ekologi yang rapuh antara microbiota usus dengan sel-sel inang (sel intestine, sel syaraf dan system imun). Gangguan komposisi microbiota usus setelah stress, berdampak pada system syaraf pusat dan immune system, sebaliknya, sinyal system syaraf pusat setelah stress juga berdampak pada komposisi microbiota usus, mempertegas adanya komunikasi dua arah antara microbiota usus dan syste syaraf pusat (Beurel, 2024). Olah raga teratur menyebabkan dilepaskannya endorphin yang mengurangi stress, seliain memperlancar peredaran dara dan memperkuat otot. Dengan demikian gaya hidup sehat, mengkonsumsi makanan sehat kaya serat, berolahraga menjaga stress, menghindari zat-zat yang mengganggu diversitas dan keseimbangan mikrobium akan mendukung Kesehatan yang bersangkutan secara significant.

Kesimpulan

Mikrobium terdiri dari bakteri, virus, fungi dan protista, yang didapatkan dari ibunya dan dari lingkungan, serta dipengaruhi oleh berbagai factor. Diversitas dan keseimbangan mikrobium sangat mempengaruhi Kesehatan manusia, melalui berbagai peranya antara lain membantu pencernaan, membantu imun system melawan pathogen, mempengaruhi kinerja otak. Terganggunya Diversitas dan keseimbangan mengganggu Kesehatan manusia, beberapa penyakit terbukti bisa disebabkan oleh dysbiosis. Dysbiosis bisa diperbaiki dengan asupan dan gaya hidup sehat.

Ucapan Terima Kasih

Ucapan terima kasih yang tak terhitung kepada para Autor Jurnal yang menyediakan informasi sangat berharga dalam penulisan artikel ini.

Referensi

- Alissa EM, Ferns GA. Dietary fruits and vegetables and cardiovascular diseases risk. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2017 Jun 13;57(9):1950-1962. doi: 10.1080/10408398.2015.1040487. PMID: 26192884.
- Allen JM, Mailing LJ, Niemi GM, Moore R, Cook MD, White BA, Holscher HD, Woods JA. Exercise Alters Gut Microbiota Composition and Function in Lean and Obese Humans. *Med Sci Sports Exerc*. 2018 Apr;50(4):747-757. doi: 10.1249/MSS.0000000000001495. PMID: 29166320.
- Belelli D, Lambert JJ, Wan MLY, Monteiro AR, Nutt DJ, Swinny JD. From bugs to brain: unravelling the GABA signalling networks in the brain-gut-microbiome axis. *Brain*. 2024 Dec 24:awae413. doi: 10.1093/brain/awae413. Epub ahead of print. PMID: 39716883.
- Beurel E. Stress in the microbiome-immune crosstalk. *Gut Microbes*. 2024 Jan-Dec;16(1):2327409. doi: 10.1080/19490976.2024.2327409. Epub 2024 Mar 15. PMID: 38488630; PMCID: PMC10950285.
- Borre YE, O'Keeffe GW, Clarke G, Stanton C, Dinan TG, Cryan JF. Microbiota and

- neurodevelopmental windows: implications for brain disorders. *Trends Mol Med*. 2014 Sep;20(9):509-18. doi: 10.1016/j.molmed.2014.05.002. Epub 2014 Jun 20. PMID: 24956966.
- Cani PD. Gut microbiota - at the intersection of everything? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017 Jun;14(6):321-322. doi: 10.1038/nrgastro.2017.54. Epub 2017 Apr 26. PMID: 28442782.
- Chi, K. (2016). The dark side of the human genome. *Nature* 538, 275–277 (2016). <https://doi.org/10.1038/538275a>
- Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci*. 2012 Oct;13(10):701-12. doi: 10.1038/nrn3346. Epub 2012 Sep 12. PMID: 22968153.
- Dinan, TG, Kennedy PJ, Morais LH, Murphy A, Cairion A, Long Smith M, Moloney G M, Thomaz, Bastiaanssen, F.S, Allen PA, Collerym, A, Mullin, DS, Cusack, AM, Berding, K, O'Toole, P W, Clarke G, Stanton, C; J.Cryan, J F. (2022). *Neurobiology of Stress*. 16: 100425
DOI: <http://dx.doi.org/10.2174/1389203719666180514145437>
- Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Fierer N, Knight R. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 Jun 29;107(26):11971-5. doi: 10.1073/pnas.1002601107. Epub 2010 Jun 21. PMID: 20566857; PMCID: PMC2900693.
- Ezkurdia I, Juan D, Rodriguez JM, Frankish A, Diekhans M, Harrow J, Vazquez J, Valencia A, Tress ML. (214). Multiple evidence strands suggest that there may be as few as 19,000 human protein-coding genes. *Hum Mol Genet*. 2014 Nov 15;23(22):5866-78. doi: 10.1093/hmg/ddu309. Epub 2014 Jun 16. PMID: 24939910; PMCID: PMC4204768.
- Foster JA, Lyte M, Meyer E, Cryan JF. Gut Microbiota and Brain Function: An Evolving Field in Neuroscience. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2016 Apr 29;19(5):pyv114. doi: 10.1093/ijnp/pyv114. PMID: 26438800; PMCID: PMC4886662.
- Gilbert JA, Neufeld JD (2014). Life in a World without Microbes. *PLoS Biol*. 2014 Dec 16;12(12):e1002020. doi: 10.1371/journal.pbio.1002020. PMID: 25513890; PMCID: PMC4267716.
- Gut Microbiota, Host Organism, and Diet Trialogue in Diabetes and Obesity V Lazar, LM Ditu, GG Pircalabioru, A Picu, L Petcu, N Cucu *Front Nutr*, 6: 2019. DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fnut.2019.00021>
- Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, Morelli L, Canani RB, Flint HJ, Salminen S, Calder PC, Sanders ME. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014 Aug;11(8):506-14. doi: 10.1038/nrgastro.2014.66. Epub 2014 Jun 10. PMID: 24912386.
- Hou, K., Wu, ZX., Chen, XY. *et al.* Microbiota in health and diseases. *Sig Transduct Target Ther* 7, 135 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00974-4>
- Huang C, Feng S, Huo F, Liu H. Effects of Four Antibiotics on the Diversity of the Intestinal Microbiota. *Microbiol Spectr*. 2022 Apr 27;10(2):e0190421. doi: 10.1128/spectrum.01904-21. Epub 2022 Mar 21. PMID: 35311555; PMCID: PMC9045271.
- J Zhao, X Zhang, H Liu, MA Brown, S Qiao (2019). Dietary Protein and Gut Microbiota Composition and Function. *Curr Protein Pept Sci*, 20: 145-54, 2019
- Krueger, J. M.; Pappenheimer J. R. and Karnovsky, M. L. (1982). Sleep-Promoting Effects of Muramyl Peptides. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. Biological Sciences. National Academy of Sciences*. 79(19): 6102-6106
- Lakshmanan AP, Mingione A, Pivari F, Dogliotti E, Brasacchio C, Murugesan S, Cusi D, Lazzaroni M, Soldati L, Terranegra A.

- (2014). Modulation of gut microbiota: The effects of a fruits and vegetables supplement. *Front Nutr.* 2022 Sep 23;9:930883. doi: 10.3389/fnut.2022.930883. PMID: 36211488; PMCID: PMC9537686.
- Lepage P. Le microbiome digestif humain : interactions avec l'hôte et dysfonctions [The human gut microbiota: Interactions with the host and dysfunctions]. *Rev Mal Respir.* 2017 Dec;34(10):1085-1090. French. doi: 10.1016/j.rmr.2016.11.003. Epub 2017 May 12. PMID: 28506730.
- Ley, R. E. et al., (2006). "Ecological and Evolutionary Forces Shaping Microbial Diversity in the Human Gut." *Cell*.
- Lloyd-Price J, Abu-Ali G, Huttenhower C. The healthy human microbiome. *Genome Med.* 2016 Apr 27;8(1):51. doi: 10.1186/s13073-016-0307-y. PMID: 27122046; PMCID: PMC4848870.
- Lo JC, Ong JL, Leong RL, Gooley JJ, Chee MW. Cognitive Performance, Sleepiness, and Mood in Partially Sleep Deprived Adolescents: The Need for Sleep Study. *Sleep.* 2016 Mar 1;39(3):687-98. doi: 10.5665/sleep.5552. PMID: 26612392; PMCID: PMC4763363.
- Mullington, JM and Simpson, N.S.; Meier-Ewert, HK (2010); Haack M (2010). Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. 24(5): 775-784
- Ohira, H; Tsutsui, W; and Fujioka, Y. (2017). Are Short Chain Fatty Acids in Gut Microbiota Defensive Players for Inflammation and Atherosclerosis?. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis.* 24 (7): 660-672. DOI <https://doi.org/10.5551/jat.RV17006>
- Ojas, M., et al., (2015). "Gut Microbiota and Systemic Autoimmunity." *Frontiers in Immunology*.
- Parnell JA, Reimer RA. Prebiotic fiber modulation of the gut microbiota improves risk factors for obesity and the metabolic syndrome. *Gut Microbes.* 2012 Jan-Feb;3(1):29-34. doi: 10.4161/gmic.19246. PMID: 22555633; PMCID: PMC3827018. Popkin BM, D'Anci KE, Rosenberg IH. Water, hydration, and health. *Nutr Rev.* 2010 Aug;68(8):439-58. doi: 10.1111/j.1753-4887.2010.00304.x. PMID: 20646222; PMCID: PMC2908954.
- Ramirez J, Guarner F, Bustos Fernandez L, Maruy A, Sdepanian VL and Cohen H (2020) Antibiotics as Major Disruptors of Gut Microbiota. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 10:572912. doi: 10.3389/fcimb.2020.572912
- Rinninella E, Cintoni M, Raoul P, Lopetuso LR, Scaldaferri F, Pulcini G, Miggiano GAD, Gasbarrini A, Mele MC. Food Components and Dietary Habits: Keys for a Healthy Gut Microbiota Composition. *Nutrients.* 2019 Oct 7;11(10):2393. doi: 10.3390/nu11102393. PMID: 31591348; PMCID: PMC6835969.
- Sampson TR, Mazmanian SK. (2015). Control of brain development, function, and behavior by the microbiome. *Cell Host Microbe.* May 13;17(5):565-76. doi: 10.1016/j.chom.2015.04.011. PMID: 25974299; PMCID: PMC4442490.
- Sartor, R. (2008). "Microbial Influences in Inflammatory Bowel Diseases." *The American Journal of Gastroenterology*.
- Sharon G, Sampson TR, Geschwind DH, Mazmanian SK. The Central Nervous System and the Gut Microbiome. *Cell.* 2016 Nov 3;167(4):915-932. doi: 10.1016/j.cell.2016.10.027. PMID: 27814521; PMCID: PMC5127403.
- UCTV. (2019). <https://www.youtube.com/watch?v=XCaTQzjX2rQ>
- Yano JM, Yu K, Donaldson GP, Shastri GG, Ann P, Ma L, Nagler CR, Ismagilov RF, Mazmanian SK, Hsiao EY. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell.* 2015 Apr 9;161(2):264-76. doi: 10.1016/j.cell.2015.02.047. Erratum in: *Cell.* 2015 Sep 24;163:258. PMID: 25860609; PMCID: PMC4393509.
- Yano JM, Yu K, Donaldson GP, Shastri GG, Ann P, Ma L, Nagler CR, Ismagilov RF, Mazmanian SK, Hsiao EY. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell.* 2015 Apr 9;161(2):264-76. doi: 10.1016/j.cell.2015.02.047. Erratum in: *Cell.* 2015 Sep 24;163:258. PMID: 25860609; PMCID: PMC4393509.