

Tinjauan Pustaka

PERSONALIZED FECAL MICROBIOTA TRANSPLANTATION: UPAYA RESTORASI KESEIMBANGAN MIKROBIOTA USUS DENGAN CROSS-KINGDOM miRNA PADA INDIVIDU OBESITAS

Aisyah Farah Nisrina¹, Nadia Yasmine¹, Yumna
Shafa Yananda¹, Rio Jati Kusuma²

¹Program Studi Gizi Kesehatan, Fakultas Kedokteran,
Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan, Universitas
Gadjah Mada, Yogyakarta

²Departemen Gizi dan Kesehatan, Fakultas
Kedokteran, Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan,
Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

ABSTRAK

Introduksi: Obesitas atau kegemukan merupakan salah satu masalah utama kesehatan di Indonesia dengan angka kejadian yang tinggi. Pasien obesitas mengalami disbiosis sehingga menyebabkan terjadinya gangguan kesehatan lain. Saat ini mulai dikembangkan terapi *Fecal Microbiota Transplantation* (FMT) untuk mengatasi obesitas dengan restorasi keseimbangan mikrobiota usus pada pasien obesitas. **Tujuan:** *Literature review* ini dibuat untuk mendiskusikan potensi terapi *personalized* FMT, yaitu memodifikasi FMT pada donor feses yang berasal dari pasien obesitas dengan teknik *cross-kingdom* miRNA. **Metode:** Penulis melakukan pencarian artikel pada beberapa sistem basis data jurnal kedokteran seperti *PubMed*, *ScienceDirect*, dan beberapa jurnal yang dipublikasikan dalam *Google Scholar* menggunakan logika pencarian Boolean. **Hasil dan Pembahasan:** FMT terbukti memiliki efek positif dalam menyeimbangkan mikrobiota usus pasien obesitas, namun hal tersebut terjadi secara temporal. Penerapan *personalized* FMT adalah dengan mengambil feses pasien obesitas itu sendiri dan dilakukan perlakuan dengan teknik *cross-kingdom* miRNA dari sumber hewani dan nabati. miRNA yang telah dikultur dengan mikrobiota usus secara *in vitro* sebelum memasuki tahap FMT akan meningkatkan komposisi bakteri baik seperti *Bacteroidetes* dan menekan *Firmicutes*, sehingga dapat langsung ditransplantasikan kembali kepada pasien obesitas untuk memperbaiki kondisi disbiosis dan kemudian mempertahankan komposisi mikrobiota usus secara permanen.

Kata Kunci: *Cross-kingdom miRNA*, disbiosis, *fecal microbiota transplantation*, obesitas, restorasi mikrobiota



ABSTRACT

Introduction: Obesity or overweight is one of the main health problems in Indonesia with a high incidence. Obese patients experience dysbiosis, which causes other health problems. Currently, Fecal Microbiota Transplantation (FMT) therapy is being developed to treat obesity by restoring the balance of the intestinal microbiota in obese patients. **Objective:** This literature review was created to discuss the potential for personalized FMT therapy, by modifying FMT in faecal donors from obese patients using the cross-kingdom miRNA technique. **Method:** The author searches for articles on several medical journal database systems such as PubMed, ScienceDirect, and several journals published in Google Scholar using Boolean search logic. **Result and Discussion:** FMT has been shown to have a positive effect in balancing the gut microbiota of obese patients temporally. The application of personalized FMT is to take the feces of obese patients themselves and treat them with cross-kingdom miRNA techniques from animal and vegetable sources. miRNA that has been cultured with the intestinal microbiota in vitro before entering the FMT stage will increase the composition of good bacteria such as *Bacteroidetes* and suppress *Firmicutes*, so that they can be immediately transplanted back to obese patients to improve dysbiosis conditions and then permanently maintain the intestinal microbiota composition.

Keywords: Cross-kingdom miRNA, dysbiosis, fecal microbiota transplantation, microbiota restoration, obesity

1. PENDAHULUAN

Obesitas menjadi permasalahan kesehatan yang dihadapi oleh negara maju maupun berkembang. Kejadian obesitas terus meningkat setiap tahunnya. Menurut data WHO tahun 2016, lebih dari 1,9 milyar orang dengan usia diatas 18 tahun mengalami berat badan berlebih yang mana 650 juta diantaranya mengalami obesitas.^[1] Di Indonesia, kejadian obesitas juga meningkat. Hasil Riskesdas pada 2013 dan 2018 menunjukkan peningkatan dari 14,8% menjadi 21,8%.^[3] Obesitas sendiri merupakan faktor risiko meningkatnya kejadian penyakit tidak menular (PTM).

Kegemukan dan obesitas didefinisikan sebagai akumulasi lemak secara abnormal atau berlebih yang dapat mengganggu kesehatan.^[1] Obesitas menjadi salah satu faktor risiko munculnya berbagai penyakit degeneratif, seperti penyakit jantung dan stroke yang disebabkan adanya penumpukan lemak pada organ dalam tubuh. Penyakit-penyakit tersebut menjadi penyebab kematian terbesar penduduk dunia, terutama pada kelompok usia lanjut.^[4] Hal tersebut menjadi alasan utama atas pengembangan dan penelitian berbagai penanganan dan pencegahan obesitas.

Penanganan konvensional dilakukan dengan perubahan pola makan dan peningkatan aktivitas fisik

dirasa sulit untuk dilakukan oleh sebagian besar orang dengan obesitas. Pada saat ini mulai dikembangkan salah satu penanganan obesitas dengan metode *Fecal Microbiota Transplant* (FMT). Metode FMT adalah salah satu strategi modulasi mikroba saluran cerna pada pasien yang telah diteliti untuk pengobatan berbagai penyakit manusia, termasuk yang berhubungan dengan obesitas dan gangguan metabolisme.^[5] Terdapat perbedaan antara mikrobiota pada orang obesitas dan ramping. Pada individu yang mengalami obesitas ditemukan keragaman mikrobiota yang lebih rendah dan jumlah enzim yang lebih tinggi. Kondisi tersebut dikenal dengan disbiosis. Organisme komensal FMT dari orang normal terdiri dari mikrobiota usus dan genom kolektif (*metagenome*) yang mengandung lebih dari seratus kali lipat jumlah gen. Pola-pola metagenik ini responsif terhadap perubahan berat badan pada individu yang menunjukkan bahwa modulasi mikrobiota usus berkorelasi secara dinamis dengan fenotip metabolik inang manusia.^[6]

Akan tetapi, penerapan FMT juga memiliki beberapa efek samping. Sebagian besar gejala negatif yang dilaporkan adalah ringan, seperti diare atau demam.^[7] Selain itu, ancaman lainnya adalah penyebaran penyakit menular terutama pada pasien dengan



sistem imun yang tertekan, meskipun belum ada laporan. Hal tersebut menegaskan bahwa terdapat risiko penularan penyakit yang berasal dari pendonor. Oleh karena itu, diperlukan peningkatan dalam pelaksanaan FMT.

Salah satu inovasi yang dikembangkan adalah dengan penggunaan donor dari pasien obesitas itu sendiri atau dapat disebut dengan *personalized* FMT. Metode ini memanfaatkan miRNA dari produk tanaman maupun hewani yang dapat memperbaiki keseimbangan mikrobiota pada individu dengan obesitas melalui transfer miRNA *cross kingdom*. Dalam literatur ini dikaji tentang pelaksanaan *personalized* FMT dalam mengatasi permasalahan obesitas secara efektif dan efisien. *Personalized* FMT ini juga diharapkan mampu mencegah risiko penularan penyakit yang berasal dari pendonor pada pelaksanaan FMT konvensional.

2. METODE

Sumber data yang digunakan dalam *literature review* ini diperoleh dari jurnal berbahasa Indonesia dan Inggris hasil penelitian yang dipublikasikan dalam media jurnal medis daring seperti *PubMed*, *ScienceDirect*, dan beberapa jurnal yang dipublikasikan dalam *Google Scholar* periode terbit tahun 2010 – 2020. Pencarian artikel dengan menggunakan logika pencarian Boolean, sehingga mengambil artikel yang relevan seputar pembahasan *Fecal Microbiota Transplantation* dengan feses dari pasien obesitas sendiri untuk mengubah komposisi mikrobiota dalam saluran cerna sehingga menurunkan berat badan pasien obesitas, yang mana diperoleh dengan kata kunci "*fecal microbiota transplantation, gut microbiota, dysbiosis microbiome, miRNA, obese,*"

3. PEMBAHASAN

3.1. Disbiosis Mikrobiota

Disbiosis mikrobiota usus memiliki peran penting terhadap kejadian obesitas. Mikrobiota usus dapat memfermentasi karbohidrat yang tidak bisa dicerna dan mengakibatkan penghambatan lipoprotein lipase LPL dan penumpukan lemak di jaringan

perifer.^[23] Mikrobiota usus terdiri kurang lebih 10^{13} - 10^{14} bakteri dan kebanyakan termasuk *phylum Firmicutes* dan *Bacteroidetes*.^[23]

Pada kasus obesitas, jenis mikrobiota yang paling banyak terdapat di usus adalah *phylum Firmicutes* sedangkan *Bacteroidetes* lebih rendah.^[24] Mikrobiota usus ini akan terakumulasi dalam feses sama seperti miRNA yang disekresikan dari sel epitel usus di lumen. Beberapa penelitian menyatakan bahwa ekspresi miRNA dapat memodulasi ekspresi gen oleh mikrobiota usus.^[25]

3.2. Fecal Microbiota Transplant (FMT)

Fecal Microbiota Transplantation (FMT) adalah metode atau proses pemindahan feses dari individu donor yang sehat kepada individu penerima yang memiliki gangguan keseimbangan mikrobiota dalam ususnya. Proses ini dilakukan dengan tujuan memperbaiki komposisi mikrobiota pada individu penerima.^[8] Prosedur FMT diawali dengan melakukan seleksi donor berdasarkan standar (diet, lingkungan, dan penyakit), kemudian feses diambil dan dicampur dengan larutan NaCl, lalu divortex hingga homogen, selanjutnya mikrobiota feses diberikan kepada pasien dengan bermacam cara seperti kolonoskopi, NGT, atau kapsul oral.^[9]

Penerapan metode ini telah dilakukan pada beberapa penyakit, diantaranya infeksi *Clostridium difficile*, *Inflammatory Bowel Disease* (IBD), alergi, gangguan autoimun, dan juga gangguan metabolik salah satunya obesitas. Diantara beberapa penyakit tersebut, FMT paling sukses digunakan sebagai *second line* penyembuhan infeksi *Clostridium difficile* dengan rasio keberhasilan 92%.^[10] FMT tergolong aman, efek samping yang ditimbulkan yakni muncul suara gas di perut dan peningkatan frekuensi feses, namun gejala ini langsung hilang pada hari kedua.^[11]

Penggunaan FMT pada gangguan metabolik, khususnya obesitas telah melalui penelitian pra-klinik dan klinik. Salah satu penelitian praklinik menggunakan tikus yang diberikan diet normal dan tinggi lemak dengan intervensi berupa olahraga dan FMT.



Hasil dari penelitian ini menunjukkan tikus yang dilatih berolahraga dan diberikan FMT mengalami penurunan konsumsi makan, penurunan efisiensi makanan, penurunan berat badan, dan penurunan berat lemak yang signifikan dibandingkan dengan tikus tanpa intervensi. Kadar LDL darah dan ekspresi TNF pada tikus dengan intervensi olahraga dan FMT lebih rendah dibandingkan tikus tanpa intervensi maupun tikus yang berolahraga saja. Bakteri yang mendominasi tikus yang diberi FMT adalah *Odoribacter*, *Helicobacter*, dan *AF12*.^[12]

Penelitian lainnya yang dilakukan oleh Guirro, menunjukkan kemampuan FMT dari donor sehat dalam memperbaiki keragaman mikrobiota usus pada tikus yang mengkonsumsi diet tinggi lemak setelah diberi antibiotik. Komposisi mikrobiota tikus ini berubah menjadi mirip dengan tikus yang diberi diet rendah lemak.^[13] Subjek yang mendapat intervensi FMT dari donor yang sehat akan memiliki kemiripan komposisi mikrobiota dengan donornya, sehingga akan mengembalikan kondisi mikrobiota yang semula disbiosis menjadi normal, lalu sitokin inflamasi seperti TNF akan berkurang.^[14]

Penelitian klinis tentang dampak pemberian FMT allogenik (donor sehat) dan autologous (diri sendiri) terhadap pasien dengan sindroma metabolik menunjukkan pemberian FMT allogenik meningkatkan sensitivitas insulin hepatik dan meningkatkan keragaman mikrobiota usus besar terutama *Roseburia* dan *Eubacterium hallii* yang menyebabkan adanya peningkatan konsentrasi butirir. Komposisi mikrobiota dibandingkan dengan donor sehat, yaitu terdapat peningkatan *Bacteroidetes* dan penurunan *Clostridium* klaster XIVa pada pasien obesitas yang diberi FMT allogenik. Selain itu, kadar butirir pada feses menurun secara signifikan. Pasien yang diberikan FMT autologous tidak mengalami peningkatan keberagaman mikrobiota.^[15]

Penelitian ini kemudian dilanjutkan dengan subjek yang lebih banyak dan waktu intervensi lebih panjang, hasilnya setelah 18 minggu, komposisi mikrobiota

subjek kembali lagi seperti keadaan sebelum diberi FMT. Pemberian FMT berulang juga tidak mampu meningkatkan keberagaman mikrobiota setelah 18 minggu. Pada minggu ke 6, pemberian FMT allogenik dapat meningkatkan sensitivitas insulin perifer. Pemberian FMT autologous tidak memiliki efek signifikan.^[16] Kendala penelitian ini adalah komposisi mikrobiota usus yang diberi FMT tidak bertahan lama serta tidak semua subjek merespon dengan baik terhadap FMT (hanya setengah dari 66 subjek yang menunjukkan efek setelah diberi FMT).

Penelitian pra-klinis dan penelitian klinis yang sudah ada menunjukkan bahwa pemberian FMT dari donor sehat kepada subjek yang mengalami sindroma metabolik dan obesitas dapat memperbaiki keragaman mikrobiota di dalam usus sehingga kemudian dapat meningkatkan sensitivitas insulin. Peningkatan *Odoribacter* pada saluran cerna tikus menunjukkan adanya profil lipid serum yang normal, terlebih bakteri ini resisten terhadap sindroma metabolik yang disebabkan dari pola makan^[17], *Odoribacter* juga memiliki kemampuan untuk menghasilkan *short chain fatty acid* (SCFA).^[18] Pada manusia, bakteri *Roseburia*, *Eubacter hallii*, dan *Clostridium* klaster XIVa merupakan bakteri penghasil SCFA. *Eubacter hallii* menggunakan laktat sebagai substratnya, *Roseburia* menggunakan asetat untuk menghasilkan butirir, sedangkan *Clostridium* klaster XIVa dapat mengubah laktat dan asetat menjadi butirir.^[19,20]

SCFA merupakan metabolit dari mikrobiota usus yang memecah karbohidrat kompleks seperti serat pangan. Reseptor SCFA dalam usus, yaitu *fatty acid receptor 3* (FFAR3) memiliki kemampuan untuk menstimulasi sekresi hormon peptida YY (PYY) dan leptin sehingga menurunkan *intake* makanan karena muncul rasa kenyang, selain itu juga dapat mengaktifkan sistem saraf simpatis sehingga meningkatkan *energy expenditure*. Reseptor lainnya, yaitu FFAR2 dapat meningkatkan sekresi *glucose like peptide 1* (GLP-1) yang kemudian meningkatkan sensitivitas insulin.^[21] Penurunan kadar SCFA feses yang ditemukan pada



penelitian diatas membuktikan bahwa keseimbangan mikrobiota pada usus telah membaik.^[22]

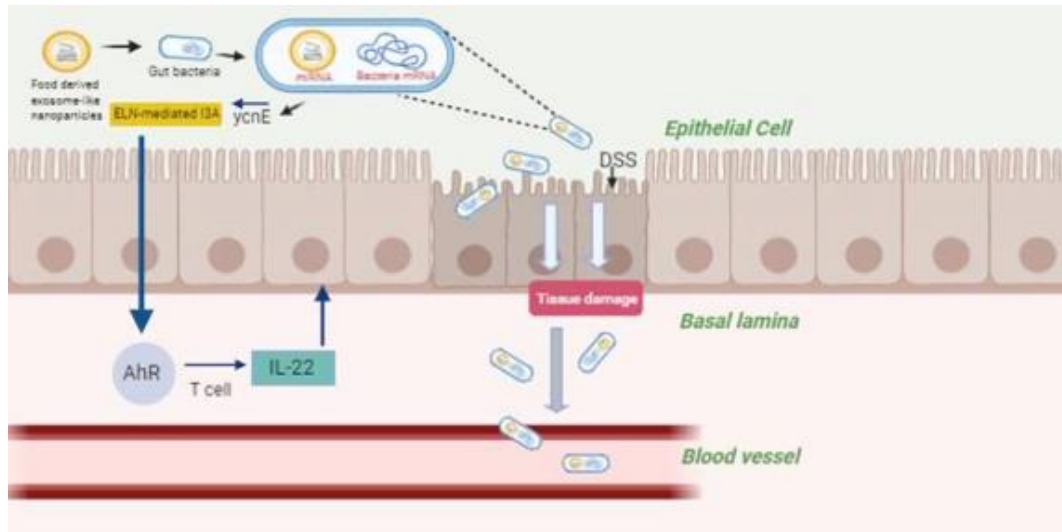
Beberapa faktor yang mempengaruhi keberhasilan FMT yaitu gen *host*, pola makan, umur, dan penggunaan antibiotik. Dibalik bukti positif pemberian FMT pada subjek obesitas, ada pula kendala utama yang belum teratasi, yakni tidak semua subjek merespon pemberian FMT. Berdasarkan penelitian diatas hanya setengah dari partisipan yang menunjukkan efek terhadap FMT. Hal ini disebabkan karena perbedaan susunan genetik donor dan *host* karena *host* dapat menyeleksi mikrobiota yang sesuai dengan cara memproduksi beberapa molekul sinyal yang dikeluarkan oleh sel epitel termasuk *mucus*, peptida antimikrobia, dan imunoglobulin A (IgA). *Mucus* dan O- glycan menjadi tempat mikrobiota menempel dan memberi nutrisi. Peptida antimikrobia berfungsi untuk membunuh bakteri, virus, dan patogen lainnya yang membahayakan tubuh, sedangkan IgA memiliki kemampuan untuk mengontrol jumlah mikroba di dalam usus.^[23] Hal ini yang kemungkinan menjadi penyebab sebagian subjek tidak respon terhadap FMT dan menyebabkan komposisi mikrobiota subjek kembali seperti semula.

Jalan keluar untuk meningkatkan respon pasien terhadap FMT serta mengurangi resiko efek samping penularan penyakit adalah donor dengan *personalized FMT*. Salah satu cara yang memiliki peluang besar adalah rekayasa genetika seperti penggunaan miRNA *cross-kingdom* untuk mempengaruhi ekspresi gen dan sintesis protein tertentu yang dapat mendukung pertumbuhan maupun menghambat jenis mikrobiota tertentu.

3.3. Personalized FMT dengan miRNA *Cross-kingdom*

MikroRNAs (miRNAs) merupakan salah satu dari RNA kecil non-protein coding yang memiliki panjang endogen 18-23 nukleotida.^[26] Dikatakan sebagai RNA non-protein coding dikarenakan miRNA ditranskrip dari DNA namun tidak diproses menjadi protein. miRNAs dihasilkan di nukleus dan diangkut menuju sitoplasma untuk mendegradasi mRNA dan memicu terjadinya penghambatan translasi untuk menghasilkan protein tertentu. Selain itu, dalam tubuh manusia, miRNA juga membantu proses proliferasi sel, kematian sel, metabolisme lemak, membantu perkembangan imunitas tubuh, dan merupakan salah satu faktor inang yang dapat digunakan untuk menilai bentuk dan struktur mikrobiota (khususnya mikrobiota usus).^[27] miRNA juga merupakan mediator interaksi inang mikrobiota yang memiliki kemampuan untuk memodulasi gen inang dan gen bakteri sehingga dapat dengan mudah membantu menjaga keseimbangan mikrobiota.^[28,29]

miRNA yang memiliki kemampuan untuk menjaga keseimbangan mikrobiota dalam sistem pencernaan dapat diperoleh melalui sumber hewani, tumbuhan, maupun sintesis. miRNA ini dapat ditransfer antar spesies sehingga dapat bekerja secara *cross-kingdom*. Salah satu sumber dari tumbuhan adalah jahe. miRNA pada jahe terletak pada eksosom atau *ginger exosome-like nanoparticles* (GELN). Untuk mendapatkan GELN, jahe dikupas dan diblender selama 1 menit. Kemudian jahe yang telah diblender disaring bersih dan hasil saringannya di sentrifugasi lalu diambil peletnya yang mengandung nanopartikel. Pelet ini kemudian dipintal dan didapatkan eksosom yang kemudian disentrifugasi kembali sebelum menjadi GELN. GELN yang sudah didapatkan perlu diisolasi kandungan RNANYa menggunakan *mini kit miRNeasy* (Qiagen) untuk



Gambar 1. Proses mdo-miR 7267-3p membantu meningkatkan produksi IL-22 sebagai anti-inflamasi dan mengurangi kejadian obesitas.^[29]

mendapatkan miRNA. miRNA yang sudah didapatkan akan ditentukan jenis dan jumlahnya menggunakan *Realtime Quantitative PCR* dan didapatkan mdo-miR 7267-3p.^[30,37]

mdo-miR 7267-3p membantu memproduksi IL-22 yang meningkatkan anti-inflamasi dan penurunan kejadian obesitas.^[30] mdo-miR 7267-3p akan membantu menyeimbangkan dan meningkatkan keberagaman mikrobiota dalam saluran cerna. Keberagaman mikrobiota ini akan menginduksi produksi IL-22.^[31]

Selain pada jahe, penelitian membuktikan bahwa miRNA banyak terdapat pada produk pangan hewani, yaitu susu sapi. miRNA yang terkandung pada eksosom susu sapi adalah miR-155. Untuk mendapatkan miR-155, diambil bagian *bovine* pada susu yang kemudian diultrasentrifugasi dan diekstraksi untuk mendapatkan eksosomnya. Setelah mendapatkan eksosom, dilakukan isolasi RNA oleh reagen trizol lalu dilakukan pengurutan RNA kecil menggunakan *microarray* dan menghasilkan miRNA. miRNA akan melewati tahap pengujian *Realtime Quantitative PCR* untuk mengetahui jumlah dan jenisnya (miR-155).^[36,37,38]

miR-155 dapat meningkatkan jumlah CD4⁺, CD25⁺, dan FoxP3⁺.^[32] CD4⁺ dapat meningkatkan keberagaman dan menyeimbangkan komposisi mikrobiota pada saluran cerna.^[33] Selain itu, miR-155 yang meningkatkan CD4⁺ dapat menurunkan

CD8⁺ yang memiliki pengaruh besar dalam terjadinya inflamasi adiposa yang mengakibatkan terjadinya obesitas.^[34]

miRNA yang diekstraksi dari susu dan jahe akan dikultur bersama mikrobiota usus secara *in vitro*. Mikrobiota usus didapatkan dari feses pasien obesitas yang dihomogenasi lalu dikultur selama 24-48 jam. Setelah didapatkan jenis dan komposisi mikrobiota usus, miRNA hasil ekstrak susu dan jahe dicampurkan dan dikultur secara bersamaan.^[39]

miRNA yang telah dikultur dengan mikrobiota usus secara *in vitro* sebelum memasuki tahap FMT akan meningkatkan komposisi bakteri baik seperti *Bacteroidetes*.^[40] mdo-miR 7267-3p dari jahe diyakini menurut penelitian dapat menurunkan komposisi bakteri jenis *Firmicutes* yang merupakan salah satu mikrobiota usus utama yang menyebabkan obesitas. mdo-miR 7267-3p dan miRNA akan meningkatkan *Bacteroidetes* dan menurunkan *Firmicutes* sehingga keseimbangan mikrobiota akan terjadi dan menurunkan risiko obesitas.^[41] Contoh miRNA lain yang ada pada tanaman adalah MIR-168a yang berasal dari beras ternyata berhubungan dengan penurunan *low density lipoprotein receptor adapter protein* (LDLRAP) pada manusia.^[42]

Mekanisme ini terjadi karena adanya transfer miRNA dalam vesikel atau eksosom dari sel pada susu atau tanaman yang menarget asam nukleat

mikrobiota usus baik di untai positif maupun negatif, kemudian dapat bekerja pada level RNA ataupun DNA untuk mengekspresikan gen tertentu. Gen ini yang kemudian dapat mempengaruhi peningkatan dan penurunan jumlah mikrobiota tertentu. Setelah keseimbangan komposisi mikrobiota sudah tercapai, mikrobiota usus dapat langsung ditransplantasikan kembali kepada pasien obesitas untuk memperbaiki kondisi disbiosis dan kemudian mempertahankan komposisi mikrobiota usus secara permanen serta mencegah resiko terjadinya transfer penyakit dari donor.

4. SIMPULAN

Terapi FMT mampu menyeimbangkan mikrobiota pada pasien obesitas sehingga efektif mengembalikan metabolisme dalam tubuh. Akan tetapi penyeimbangan mikrobiota ini terjadi secara temporal dan beresiko menularkan penyakit dari donor ke penerima. Maka dari itu dikembangkan terapi *personalized* FMT dengan memodifikasi feses yang diambil dari pasien obesitas itu sendiri dengan memberi perlakuan miRNA yang berasal dari produk tumbuhan dan hewani pada feses pasien obesitas dengan mekanisme *cross-kingdom*. miRNA akan mempengaruhi peningkatan dan penurunan jumlah mikrobiota tertentu sehingga keberagaman mikrobiota kembali normal.

5. SARAN

Studi mengenai pelaksanaan *personalized* FMT sebagai intervensi medis pada pasien obesitas belum banyak dilakukan baik secara *in vitro* dan *in vivo*, terutama penggunaan miRNA dari sumber hewani dan nabati untuk membentuk keseimbangan mikrobiota usus. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut, terutama secara klinis pada pasien obesitas untuk meningkatkan bukti yang kuat sebagai dasar pelaksanaan *personalized* FMT. Penelitian lebih lanjut juga diperlukan untuk membandingkan dan menentukan sumber miRNA dan komposisi yang terbaik untuk manajemen pasien obesitas pada berbagai kondisi pasien.

DAFTAR PUSTAKA

1. WHO. Obesity and Overweight. Available online: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>: (accessed on 16 February 2018).
2. Kementerian Kesehatan RI. Riset Kesehatan Dasar. 2013
3. Kementerian Kesehatan RI. Riset Kesehatan Dasar. 2018
4. WHO. WHO | Projections of mortality and causes of death, 2015 and 2030. WHO. 2017
5. Zhang, Zhengxiao, Valentin Mocanu, Cai C., Dang J., Slater L., Deehan E.C., Walter J., Madsen K.L. Impact of Fecal Microbiota Transplantation on Obesity and Metabolic Syndrome. *Nutrients*. 2019; 11(10): 2291
6. Marotza, Clarisse A. & Amir Zarrinparb. Treating Obesity and Metabolic Syndrome with Fecal Microbiota Transplantation. *YALE Journal Of Biology And Medicine*. 2016; pp.383-8.
7. Baxter M, Colville A. Adverse Events In Faecal Microbiota Transplant: A Review Of The Literature. *J Hosp Infect*. 2016; 92(2): 117-27.
8. Vindigni SM, Surawicz CM. *Fecal Microbiota Transplantation*. *Gastroenterology Clinics of North America W.B. Saunders*. 2017;(46):p. 171-85.
9. Marotz CA, Zarrinpar A. Treating obesity and metabolic syndrome with fecal microbiota transplantation. *Yale Journal of Biology and Medicine*. 2016;(89): p.383–8.
10. Kim KO, Gluck M. Fecal microbiota transplantation: An update on clinical practice. *Clinical Endoscopy. Korean Society of Gastrointestinal Endoscopy*. 2019;(52): p. 137–43.
11. Sbahi H, Di Palma JA. Faecal microbiota transplantation: applications and limitations in treating gastrointestinal disorders. *BMJ Open Gastroenterol*. 2016;3(1).
12. Lai ZL, Tseng CH, Ho HJ, Cheung



- CKY, Lin JY, Chen YJ, *et al.* Fecal microbiota transplantation confers beneficial metabolic effects of diet and exercise on diet-induced obese mice. *Sci Rep.* 2018;8(1):1–11.
13. Guirro M, Costa A, Gual-Grau A, Herrero P, Torrell H, Canela N, *et al.* Effects from diet-induced gut microbiota dysbiosis and obesity can be ameliorated by fecal microbiota transplantation: A multiomics approach. *PLoS One.* 2019;14(9).
 14. Nagpal R, Newman TM, Wang S, Jain S, Lovato JF, Yadav H. Obesity-Linked Gut Microbiome Dysbiosis Associated with Derangements in Gut Permeability and Intestinal Cellular Homeostasis Independent of Diet. *J Diabetes Res.* 2018;(2018):1-9
 15. Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, Salojärvi J, Kootte RS, Bartelsman JFWM, *et al.* BRIEF REPORT Transfer of Intestinal Microbiota From Lean Donors Increases Insulin Sensitivity in Individuals With Metabolic Syndrome. *YGAST.* 2012;(143):913–916.e7.
 16. Kootte RS, Levin E, Salojärvi J, Smits LP, Hartstra A V., Udayappan SD, *et al.* Improvement of Insulin Sensitivity after Lean Donor Feces in Metabolic Syndrome Is Driven by Baseline Intestinal Microbiota Composition. *Cell Metab.* 2017;26(4):611–619.e6.
 17. Lin YW, Montassier E, Knights D, Wei LN. Gut microbiota from metabolic disease-resistant, macrophage-specific RIP140 knockdown mice improves metabolic phenotype and gastrointestinal integrity. *Sci Rep.* 2016;8(1):1-6.
 18. Goffredo M, Mass K, Parks EJ, Wagner DA, McClure EA, Graf J, *et al.* Role of gut microbiota and short chain fatty acids in modulating energy harvest and fat partitioning in youth. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(11):4367–76.
 19. Moens F, Van den Abbeele P, Basit AW, Dodoo C, Chatterjee R, Smith B, *et al.* A four-strain probiotic exerts positive immunomodulatory effects by enhancing colonic butyrate production in vitro. *Int J Pharm.* 2019;(555):1–10.
 20. Van Den Abbeele P, Belzer C, Goossens M, Kleerebezem M, De Vos WM, Thas O, *et al.* Butyrate-producing *Clostridium* cluster XIVa species specifically colonize mucins in an in vitro gut model. *ISME J.* 2013;7(5):949–61.
 21. Li X, Shimizu Y, Kimura I. Gut microbial metabolite short-chain fatty acids and obesity. *Bioscience of Microbiota, Food and Health.* BMFH Press; 2017. p. 135– 40.
 22. de la Cuesta-Zuluaga J, Mueller NT, Álvarez-Quintero R, Velásquez- Mejía EP, Sierra JA, Corrales- Agudelo V, *et al.* Higher fecal short- chain fatty acid levels are associated with gut microbiome dysbiosis, obesity, hypertension and cardiometabolic disease risk factors. *Nutrients.* 2019;11(1)
 23. Hasan N, Yang H. Factors affecting the composition of the gut microbiota, and its modulation. *PeerJ.* 2019;(2019).
 24. Wahid, Fazli, Adeeb Shehzad, Taous Khan, and You Young Kim. 2010. MicroRNAs: Synthesis, Mechanism, Function, and Recent Clinical Trials. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research.* 1803 (11): 1231-1243.
 25. Tomkovich, Sarah, Raad Z Gharaibeh, Christine M Dejea, Jillian L. Pope, Jinmai Jiang, Kathryn Winglee, Josee Gauthier, *et al.* Human Colon Mucosal Biofilms and Murine Host Communicate via Altered mRNA and microRNA Expression during Cancer. *Host-Microbe Biology.* 2020;5(1).
 26. Susmiati. Peran Mikrobiota Usus dalam Perkembangan Obesitas. *Majalah Kedokteran Andalas.* 2019;42 (1):41-49.
 27. Mao, Qian Qian, Xiao Yu Xu, Shi Yu Cao, Ren You Gan, Harold Corke, Trust Beta, and Hua Bin Li. Bioactive Compound and Bioactivities of Ginger (*Zingiber*



- officinale Roscoe). *Foods*. 2019;8(6):185.
28. Teng, Yun, Yi Ren, Mohammed Sayed, Xin Hu, Chao Lei, Anil Kumar, Elizabeth Hutchins, et al. Plant-derived exosomal microRNAs shape the gut microbiota. *Cell Host Microbe*. 2019;24(5):637-652.
29. Melnik, Bodo C, Swen Malte John, and Gerd Schmitz. Milk: an exosomal microRNA transmitter promoting thymic regulatory T cell maturation preventing the development of atopy?. *J Transl Med*. 2014;(12):43.
30. Lu, Wei, Yuqing Feng, Fanhui Jing, Yang Han, Na Lyu, Fei Liu, Jing Li, et al. Association Between Gut Microbiota and CD4 Recovery in HIV-1 Infected Patients. *Front Microbiol*. 2018 9:1451.
31. Rahmawati, Ana. Mekanisme Terjadinya Inflamasi dan Stres Oksidatif Pada Obesitas. *El-Hayah*. 2014;5(1): 1-8.
32. Wang, Zhiwei, Yan Qiao, Jingjing Zhang, Wenhui Shi, and Jinwen Zhang. Genome wide identification of microRNAs involved in fatty acid and lipid metabolism of Brassica napus by small RNA and degradome sequencing. *Gene*. 2017;619: 61-70.
33. Li, Bo, Alison Hock, Richard Y. Wu, Adam Minich, Steven R. Botts, Carol Lee, Lina Antounians, et al. Bovine milk-derived exosomes enhance goblet cell activity and prevent the development of experimental necrotizing enterocolitis. *PLoS ONE*. 2019;14(1).
34. Chen, Ting, Qian-Yun Xi, Jia-Jie Sun, Rui-Song Ye, Xiao Cheng, Rui-Ping Sun, Song-Bo Wang, et al. Revelation of mRNAs and proteins in porcine milk exosomes by transcriptomic and proteomic analysis. *BMC Veterinary Research*. 2017;13:101.
35. Benmoussa, Abderrahim, and Patrick Provost. Milk MicroRNAs in Health and Disease. *Food Science and Food Safety*. 2019;18 (3).
36. J, Firman, Liu L, Van den Abbeele P, Tanes C, Bittinger K, and Tomasula P. Applying Advanced In Vitro Culturing Technology to Study the Human Gut Microbiota. *J Visual Experience*. 2019; 15:144.
37. Chang, Cherng-Shyang, and Cheng- Yuan Kao. Current understanding of the gut microbiota shaping mechanisms. *Journal of Biomedical Science*. 2019;26 (59).
38. Schwiertz, Andreas, David Taras, Klaus Schäfer, Silvia Beijer, Nicolaas Bos, Christiane Donus, and Philip D. Hardt. Microbiota and SCFA in Lean and Overweight Healthy Subjects. *Obesity* 2012;18 (1).
39. Zhang, L., Hou, D., Chen, X., Li, D., Zhu, L., Zhang, Y., Li, J., Bian, Z., Liang, X., Cai, X., Yin, Y., Wang, C., Zhang, T., Zhu, D., Zhang, D., Xu, J., Chen, Q., Ba, Y., Liu, J., Wang, Q. Exogenous plant MIR168a specifically targets mammalian LDLRAP1: evidence of cross-kingdom regulation by microRNA. *Cell research*. 2012;22(1):107–126.
40. Liu, S., da Cunha, A. P., Rezende, R. M., Cialic, R., Wei, Z., Bry, L., Comstock, L. E., Gandhi, R., & Weiner, H. L. The Host Shapes the Gut Microbiota via Fecal MicroRNA. *Cell host & microbe*, 2016;19(1);32–43.
41. Teng, Y., Ren, Y., Sayed, M., Hu, X., Lei, C., Kumar, A., Hutchins, E., Mu, J., Deng, Z., Luo, C., Sundaram, K., Sriwastva, M. K., Zhang, L., Hsieh, M., Reiman, R., Haribabu, B., Yan, J., Jala, V. R., Miller, D. M., Van Keuren-Jensen, K. Plant-Derived Exosomal MicroRNAs Shape the Gut Microbiota. *Cell host & microbe*. 2018;24(5):637–652.e8.
42. Zhang, L., Hou, D., Chen, X., Li, D., Zhu, L., Zhang, Y., Li, J., Bian, Z., Liang, X., Cai, X., Yin, Y., Wang, C., Zhang, T., Zhu, D., Zhang, D., Xu, J., Chen, Q., Ba, Y., Liu, J., Wang, Q. Exogenous plant MIR168a specifically targets mammalian LDLRAP1: evidence of cross-kingdom regulation by microRNA. *Cell research*, 2012;22(1),107–126

