

EDITORIAL

Mikrobioma: Pemahaman Baru tentang Peran Mikroorganisme dalam Kehidupan Manusia

Pratiwi P. Sudarmono

Departemen Mikrobiologi Klinik FK Universitas Indonesia
RSUP Nasional dr. Cipto Mangunkusumo

Korespondensi:pratiwi.pudjilestari@ui.ac.id

Diterima: 12 Agustus 2016

Pendahuluan

Mikrobioma adalah seluruh mikroba yang hidup di tubuh manusia, hewan, tumbuhan, dan sebagainya. Tubuh manusia sebagian besar terdiri atas mikroba.¹ Kata mikrobioma pertama kali digunakan oleh Joshua Lederberg untuk menggambarkan komunitas ekologi mikroorganisme komensal, simbiosis atau patogen yang secara langsung menempati suatu ruang di tubuh.²

Akhir-akhir ini, istilah mikrobioma telah digunakan lebih luas terhadap grup mikroba yang spesifik terhadap hospes atau didapat dari lingkungan. Boon et al.³ mengusulkan definisi terbaik untuk mikrobioma dihubungkan dengan seperangkat gen hospes atau lingkungannya sehingga menerangkan hubungan taksonomi dengan fungsi anggota komunitas mikroba tersebut.

Terdapat sekitar 10-100 triliun mikrobioma pada manusia.⁴ Setiap 10 miliar sel tubuh manusia, terdapat 10 sel mikroba hidup di dalamnya. Sel manusia mengekspresikan lebih dari 20.000 gen, tetapi total ekspresi gen dalam tubuh mencapai jutaan gen. Mayoritas sisa gen tersebut dibawa oleh mikroba.^{5,6}

Mikrobioma yang berasosiasi dengan manusia disebut mikrobiota namun, penggunaan kata mikrobioma dan mikrobiota sering digunakan bersamaan. Jumlah mikrobioma pada manusia paling banyak terdapat di usus.¹ Bakteri pada mikrobioma manusia memiliki peran pada imunitas, nutrisi, dan perkembangan manusia.⁷

Mikrobioma berperan pada pengaturan proses biologis dan fisiologis tubuh. Adanya disfungsi sistem imun dan kesalahan regulasi inflamasi merupakan penyebab *non-communicable disease and conditions* (NCDs). Selain itu, gangguan pada mikrobioma dapat meningkatkan risiko infeksi.¹

Mikroba yang hidup di lingkungan bebas berbeda dengan mikrobiota yang hidup di mamalia

(*mammalian microbiota*). Mikrobioma di lingkungan bebas memiliki sifat yang ekstrem karena terpajan udara yang lembab. Lingkungan mikroba di dalam tubuh manusia dianggap sebagai lingkungan yang istimewa karena suasana yang hangat, eutrofik, dan stabil. Mikrobioma yang hidup dan tinggal di dalam tubuh manusia sebagian besar terdiri atas bakteri, eukariotik, *archaea*, dan sebagian kecil adalah virus.

Jumlah mikrobioma pada setiap individu memiliki perbedaan besar dibandingkan dengan variasi genom. Setiap genom manusia memiliki kemiripan 99% namun, mikrobioma di setiap individu memiliki perbedaan 80-90% seperti mikrobiota yang terdapat di tangan atau usus. Mikrobioma memiliki manfaat dalam ilmu kedokteran untuk membuat keputusan yang berhubungan dengan penanganan masalah kesehatan.⁴

Perkembangan Mikrobiota

Collado et al.¹ menyatakan bahwa pencegahan NCDs dapat dilakukan dengan memperhatikan mikrobioma sejak awal kehidupan. Sistem gastrointestinal bayi akan memberikan lingkungan baru bagi kolonisasi mikroba. Mikrobiota bayi yang dilahirkan dengan persalinan normal memiliki kemiripan dengan mikrobiota di vagina ibunya pada 20 menit awal kehidupan. Spesies mikrobiota yang ditemukan ialah *Lactobacillus sp.* dan *Prevotella sp.* Terdapat perbedaan antara spesies mikrobiota bayi yang dilahirkan dengan persalinan normal dan operasi sesar. Mikrobiota pada bayi yang dilahirkan secara sesar ialah *Clostridium sp.*, *Staphylococcus sp.*, *Propionobacteriu sp.*, dan *Corynebacterium sp.*⁷

Mikrobioma di saluran gastrointestinal bayi yang baru lahir akan serupa dengan mikrobioma orang dewasa selama tahun pertama kehidupannya. Seiring dengan pertambahan usia akan terjadi perubahan mikrobioma karena dipengaruhi oleh

ASI, demam, pengenalan terhadap makanan pendamping ASI, dan penggunaan antibiotik.⁴ Terdapat perbedaan jenis mikroba pada bayi yang mendapatkan ASI dengan yang mendapatkan susu formula.⁷ Perkembangan pada periode perinatal merupakan masa yang penting karena terjadi modifikasi yang mempengaruhi sistem imun dan penyakit yang berhubungan dengan inflamasi.^{1,7}

Perkembangan mikrobioma diawali dengan transmisi secara vertikal dari mikrobiota maternal. Kolonisasi mikrobioma di mukosa sistem pencernaan, sistem pernapasan, saluran urogenital, dan kulit dipengaruhi oleh waktu pajanan dengan mikrobiota maternal. Lingkungan di dalam uterus bersifat steril, sehingga tidak terjadi kolonisasi mikroba tetapi, kolonisasi mikroba dapat terjadi sebelum persalinan.

Kolonisasi mikroba terjadi karena telah terpajannya janin dengan plasenta dan mekonium. Di plasenta terdapat berbagai mikrobiota seperti *Firmicutes*, *Tenericutes*, *Proteobacteria*, *Bacteroidetes*, dan *Fusobacteriaphyla*. Mikrobiota tersebut sama dengan mikrobiota yang terdapat di mulut manusia. Pada minggu pertama awal kehidupan, kolonisasi mikrobiota di usus dipenuhi oleh *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Bacteroidetes*, dan *Firmicutes*. Mikroba yang terdapat di mekonium sama dengan mikroba di cairan amnion karena ketika sistem saraf janin mulai berkembang, janin dapat menelan cairan amnion. Oleh karena itu, lingkungan usus janin dapat menjadi tempat kolonisasi mikroba sehingga tidak steril.⁶

Terdapat hubungan antara jumlah mikroba dengan usia gestasi.⁷ Sebuah studi kasus mengikuti mikrobiota bayi selama 2,5 tahun pertama kehidupan. Diversitas filogenetik bertambah secara signifikan dan linear sejalan dengan waktu. Perubahan di saluran cerna dipengaruhi oleh asupan ASI, demam yang dialami sampai hari ke-92, pengenalan makanan pendamping seperti bubur dan sereal sampai hari ke-134, pengenalan susu formula sampai hari ke-161, terapi antibiotik serta makanan dewasa sampai hari ke-371.

Menariknya, setiap perubahan makanan diikuti dengan perubahan pada mikrobiota pencernaan dan peningkatan ekspresi gen. Misalnya, pada bayi ketika mulai mengenal makanan dewasa, ekspresi gen mikrobioma terkait biosintesis vitamin dan pencernaan polisakarida meningkat. Dengan demikian interaksi antara mikrobiota manusia dan lingkungan amat dinamis.⁴

Domain Kehidupan Manusia

Penelitian mengenai mikrobioma telah banyak dilakukan. Hasil penelitian tersebut memberikan banyak pandangan baru mengenai mikrobioma dan pengaruhnya terhadap pelayanan kesehatan. Jumlah sel pada mikrobioma puluhan kali lebih banyak serta bermanfaat pada fisiologi dan sistem organ.¹

Manusia merupakan makhluk dengan beragam ekosistem. Sebagian besar ekspresi genom dalam kehidupan manusia dibawa oleh mikrobioma.⁵ Tubuh manusia mengekspresikan 25.000 gen dari genom manusia dan hampir 10 juta gen sisanya diekspresikan oleh mikrobioma. Domain mikroba penyusun tubuh manusia terdiri atas bakteri, *archaea*, dan eukariot.¹ Semua sistem dan imunitas pada manusia memerlukan interaksi dengan mikroba agar dapat menjalankan fungsinya secara biologis dan fungsional.

Peran Mikrobiota

Bakteri yang hidup di dalam tubuh manusia merupakan koloni bakteri yang bermanfaat. Peran mikrobioma adalah membantu mencerna makanan, mengatur sistem imun, dan perlindungan terhadap bakteri patogen.¹ Mikrobioma berada di kulit, sistem gastrointestinal, saluran napas, dan saluran urogenital; saluran yang berhubungan langsung dengan dunia luar sehingga dapat terpajan langsung oleh faktor eksternal, seperti makanan, udara, dan obat-obatan. Setiap individu memiliki respons berbeda pada metabolisme mikrobioma.^{1,4,7}

Disfungsi mikrobioma dapat menimbulkan penyakit seperti penyakit autoimun (diabetes, rheumatoid arthritis, distrofi otot, *multiple sclerosis*, dan fibromialgia). Akumulasi mikroba penyebab penyakit akan menyebabkan perubahan aktivitas gen dan metabolik. Akibat perubahan tersebut adalah abnormalitas sistem imun, sehingga akan menyerang zat dan jaringan yang pada keadaan normal terdapat di dalam tubuh.⁸

Mikrobioma dipengaruhi oleh berbagai faktor misalnya gaya hidup, prosedur medis, diet, infeksi, obat-obatan, dan stres.¹ Berdasarkan hasil penelitian Faith et al⁹ ditemukan bahwa keluarga memiliki pengaruh kuat pada perbedaan komposisi mikroba; dengan tingkat yang sama komposisi dari komunitas mikroba dipengaruhi oleh mikroba yang dimiliki para anggota keluarga. Variasi dari komposisi komunitas mikroba terlihat paling jelas di kulit yaitu bagian tubuh yang mudah terpajan dengan lingkungan luar.

Mikrobioma dan Kesehatan

Mikrobioma merupakan faktor penting untuk proses perkembangan, imunitas, dan nutrisi manusia. Kecuali bakteri patogen, bakteri di dalam tubuh manusia tidak merugikan bahkan koloni bakteri adalah menguntungkan. Penyakit autoimun seperti diabetes, *rheumatoid arthritis*, distrofi otot, *multiple sclerosis*, dan fibromialgia ternyata berhubungan dengan disfungsi pada mikrobioma tersebut.⁸

Mikroba dengan berbagai ekspresi gennya bis jadi meningkatkan risiko terjadinya penyakit. Hal tersebut disebabkan oleh adanya perubahan aktivitas gen dan proses metabolisme yang menghasilkan respons imun abnormal terhadap zat dan jaringan yang semula normal ada dalam tubuh. Diduga penyakit autoimun ditularkan dalam keluarga bukan hanya melalui DNA orang tuanya tetapi dengan mewarisi mikrobioma keluarga.¹⁰

Mikrobioma dan Obesitas

Terdapat perbedaan antara mikrobioma pada orang obesitas dan ramping. Pada individu yang mengalami obesitas ditemukan keragaman mikrobioma yang lebih rendah dan jumlah enzim yang lebih tinggi, sehingga pencernaan makanan menjadi lebih efisien dan kalori lebih banyak tersimpan. Pada orang obesitas juga ditemukan kombinasi mikroba patogen.^{8,9,11}

Mikrobiota di usus memiliki peran pada obesitas. Gordon et al¹² di Washington University St. Louis mempelajari efek mikroba usus terhadap obesitas. Penelitian dilakukan dengan mentransplantasi mikroba usus tertentu dari tikus obesitas ke tikus bebas mikroba usus tersebut. Tikus yang menerima transplantasi tersebut mengalami penambahan berat badan lebih banyak dibandingkan tikus yang menerima transplantasi mikroba usus dari tikus yang kurus. Hal itu disebabkan peningkatan ekstraksi energi dari diet dan peningkatan deposit energi ke sel adiposit hospes. Pada tikus yang mengalami obesitas juga ditemukan peningkatan *Firmicutes* dan penurunan *Bacteroidetes*.

Penelitian lain yang dilakukan oleh Gordon et al¹² adalah transplantasi mikroba usus dari saudara kembar yang salah satunya obesitas dan lainnya kurus ke tikus yang bebas dari mikroba usus. Mikroba usus langsung ditransplantasi tanpa dikultur dahulu. Tikus yang menerima mikroba dari orang obesitas menjadi lebih gemuk dibandingkan tikus yang menerima mikroba dari orang kurus. Hal tersebut terjadi ketika kedua tikus tersebut diletakkan di dua tempat berbeda

dengan perlakuan diet yang sama namun, ketika kedua tikus di letakkan ditempat yang sama, kedua tikus sama-sama kurus. Pada keadaan tersebut mungkin terdapat proses transfer mikrobioma pada kedua tikus namun hal tersebut masih harus diteliti lebih jauh.¹²

Hubungan obesitas dan mikroba dapat dilihat dari penurunan berat badan. Terdapat perbedaan filogenetik antara individu yang mengalami obesitas dengan yang ramping. Ketika terjadi penurunan berat badan terdapat peningkatan *Bacteroidetes* yang menunjukkan transisi pada komunitas mikroba yang obesitas menjadi komunitas mikroba yang tidak obesitas. Dengan melakukan modulasi pada mikrobiota dapat menjadi alternatif terapi pada pasien yang ingin menurunkan berat badan atau ingin meningkatkan berat badan.^{4,13}

Mikrobioma dan Penyakit Autoimun

Diabetes melitus (DM) tipe I merupakan penyakit autoimun yang sangat berhubungan dengan kurang beragamnya mikrobioma di usus. Pada penelitian menggunakan hewan coba didapatkan bahwa bakteri berperan penting pada perkembangan DM.¹⁴

Walaupun belum diketahui hubungan pemberian susu formula terhadap DM tipe 1, bayi yang mendapatkan ASI, terutama yang berusia 4-6 bulan, akan menurunkan kemungkinan mengalami DM tipe 1.

Penyakit autoimun lainnya yang dipengaruhi oleh mikrobioma adalah penyakit yang menyerang sistem saraf pusat dan *demyelinating disease*. Otak dan usus akan bekerja berdasarkan sinyal dari hormon sebagai petanda adanya mikrobiota. Polisakarida A (PSA) yang berasal dari bakteri komensal memiliki sifat imunogenik namun, belum diketahui apakah PSA memiliki pengaruh yang sama kepada manusia.¹⁵

Mikrobioma dan Penyakit Alergi

Pada bayi yang tinggal di rumah dengan anjing sebagai hewan peliharaan memiliki angka yang rendah untuk mengalami alergi. Seseorang yang memelihara anjing memiliki variasi mikrobioma lebih banyak dibandingkan yang tidak memelihara anjing, terutama di kulit. Komunitas mikrobioma kulit manusia mirip dengan anjing peliharaannya dibandingkan dengan anjing yang tidak dipeliharanya. Dari *Principal Component Analysis* (PCoA) disebutkan bahwa anjing peliharaan tidak memiliki efek khusus pada komunitas mikrobioma tetapi, jika faktor usia menjadi pertimbangan akan

menunjukkan hasil berbeda. Komunitas mikrobioma manusia akan mirip dengan anjing pada usia dewasa. Pada bayi tidak ditemukan hubungan karena kurangnya waktu pajanan dengan anjing sebagai hewan peliharaan.⁸ Orang dewasa yang memelihara anjing memiliki perbedaan jumlah bakteri lebih tinggi dibandingkan dengan yang tidak memiliki anjing peliharaan.⁹

Aplikasi Mikrobioma pada *Fecal Microbiota Transplantation* (FMT)

Prosedur klinik menggunakan mikrobiota disebut *Fecal Microbiota Transplantation* (FMT) yang dilakukan dengan transplantasi mikrobiota dari donor sehat menggunakan kolonoskopi atau enema. Prosedur tersebut bermanfaat pada infeksi *Chlostridium difficile* untuk mengembalikan bakteri usus yang baik. Penggunaan mikrobiota untuk mengobati diare yang disebabkan oleh *C.difficile* memberikan kesembuhan 90% pada 100 penderita diare. Penyakit lain yang dapat disembuhkan dengan mikrobiota adalah konstipasi, kolitis, dan *irritable bowel syndrome* (IBS).^{1,6,8,16}

Mikrobioma pada Bayi Baru Lahir

Bayi baru lahir berada dalam kondisi steril tanpa koloni bakteri namun ketika lahir melewati vagina ibu yang normal (tidak sakit atau terinfeksi bakteri patogen), bayi mendapatkan bakteri dari saluran vagina ibu yaitu *Lactobacillus johnsonii*. Bakteri tersebut bermanfaat membantu pencernaan ASI. Pada bayi yang lahir melalui operasi sesar, bayi tidak mendapatkan mikroba yang sama dengan bayi yang lahir normal.

Pada bayi yang menyusui langsung akan mendapat mikrobioma dari kulit ibu, sedangkan yang tidak minum ASI mendapatkan mikrobioma normal manusia lebih sedikit sehingga kondisi imunnya berkurang.⁴

Mikrobiota dan Pelayanan Kesehatan

Walaupun mikrobioma memiliki pengaruh baik untuk tubuh, adanya faktor eksternal seperti pola diet, penggunaan antibiotik yang tidak rasional, dan infeksi dapat mempengaruhi komposisi mikrobioma yang disebut sebagai disbiosis. Perubahan komposisi mikrobioma berhubungan dengan *non-communicable disease and conditions* (NCDs).¹

Penggunaan mikrobioma untuk penatalaksanaan penyakit NCDs akan membuat pelayanan kesehatan menjadi lebih baik. NCDs dapat berkembang menjadi penyakit sistemik yang berawal dari penyakit di

jaringan atau organ. Manifestasinya dapat berupa penyakit alergi, autoimun, inflamasi, metabolik, serta gangguan saraf yang mempengaruhi perilaku dan degeneratif.

Individu yang mengalami NCDs membutuhkan penatalaksanaan secara intensif, obat, dan asuhan kesehatan yang memenuhi standar. Selain itu, pasien NCDs sering berakhir pada kematian yang cepat (*premature death*). NCDs dianggap sebagai penyakit masyarakat yang tinggal di negara Barat namun, saat ini telah menjadi masalah global. Empat faktor risiko yang disebutkan ialah konsumsi alkohol secara bebas, jarang melakukan aktivitas fisik, konsumsi garam, dan merokok.

Pelayanan kesehatan memiliki 2 tantangan. Tantangan pertama adalah peningkatan NCDs, seperti asma, alergi makanan, obesitas, diabetes, autisme, dan penyakit alzheimer. Peningkatan NCDs tidak hanya di negara berkembang, tetapi juga di negara maju secara global. Penanganan NCDs membutuhkan jangka waktu panjang, sehingga dapat menurunkan kualitas hidup. Tantangan kedua adalah terjadinya resistensi obat akibat penggunaan antibiotik yang tidak rasional. Salah satu solusi dalam penanganan masalah tersebut adalah menggunakan mikrobioma.¹

Human Microbiome Project

Human Microbiome Project (HMP) bertujuan untuk mempelajari manusia sebagai *supraorganism* yang terdiri atas sel-sel manusia dan sel bukan manusia. Sasaran HMP adalah memberikan deskripsi berbagai mikrobioma pada manusia dan menganalisis fungsinya terhadap kesehatan manusia. Sampel yang dianalisis berasal dari kulit, mulut, hidung, kolon, dan vagina.

Mikrobiomapadamanusiadapatmempengaruhi kerentanan terhadap infeksi dan pada penyakit kronik di sistem gastrointestinal seperti penyakit *Crohn* dan *IBS*. Selain itu, mikrobioma juga mempengaruhi pilihan terapi. Mikrobioma pada ibu dapat mempengaruhi kesehatan anaknya. Perbedaan spesies mikrobioma manusia berhubungan dengan penyakit tertentu.¹⁷

Pemahaman lebih lanjut mengenai variasi mikroba pada mikrobioma manusia memberikan pengetahuan baru mengenai terapi misalnya mengobati infeksi bakteri dengan menumbuhkan bakteri baru pada pasien yang mengalami infeksi yang disebabkan bakteri jahat.⁸

Penutup

Mikrobioma merupakan seluruh mikroba yang hidup di tubuh manusia, hewan, tumbuhan dan berperan dalam mengatur proses fisiologis dan biologis tubuh. Perkembangan mikrobioma dimulai dari masa perinatal. Berbagai faktor eksternal dapat mempengaruhi perkembangan mikrobioma. Gangguan pada metabolisme mikrobioma dapat menimbulkan disbiosis yang akan menimbulkan penyakit seperti NCDs.

Gangguan pada metabolisme mikrobioma dapat mengakibatkan penyakit autoimun dan penyakit infeksi. Dari penelitian HMP diketahui variasi mikrobioma dan pengaruhnya terhadap kesehatan. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui fungsi mikrobioma agar dapat dimanfaatkan sebagai alternatif penatalaksanaan penyakit, mulai dari upaya perbaikan gaya hidup sampai pengembangan vaksin, seperti vaksin anti obesitas dan pengembangan terapi bakteri untuk mengobati infeksi oleh bakteri pathogen.

Daftar Pustaka

1. Dietert RR, Dietert JM. Review: the microbiome and sustainable healthcare. *Healthcare*. 2015;3:100-29.
2. Lederberg J, McCray AT. Ome Sweet Omics—a genealogical treasury of words. *Scientist*. 2001;15:8.
3. Andreote FD, Gumiore T, Durrer A. Exploring interactions of microbiomes. Sao Paulo: University of Sao Paulo; 2014.
4. Ursell LK, Metcalf JL, Parfrey LW, Knight R. Defining the human microbiome. *Nutr Rev*. 2012;70:S38-44.
5. Houtman JJ, Highlander SK. The human microbiome: your own personal ecosystem. Federation of American Sciences for Experimental Biology. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2012;13:151-79.
6. The Marshall Protocol Knowledge Base. Microbes in the human body. Autoimmunity Research Foundation. Washington: University of Washington. Diunduh dari <http://mpkb.org/home/pathogenesis/microbiota>. Diakses 5 April 2016.
7. Gritz EC, Bhandari V. The human neonatal gut microbiome: a brief review. *Frontiers in Pediatrics*. 2015;3:1-12.
8. Hair M, Sharpe J. Fast facts about the human microbiome. Center for ecogenetics & Environmental Health. Washington: University of Washington. Diunduh dari http://depts.washington.edu/ceeh/downloads/FF_Microbiome.pdf. Accessed December 6th, 2015.
9. Song SJ. Cohabiting family members share microbiota with one another and with their dogs. *eLife*. 2013;2:e00458.
10. Boon E, Meehan CJ, Whidden C, Wong DHJ, Langille MGI, Beiko RG. Interactions in the microbiome: communities of organisms and communities of genes. *FEMS Microbiology Reviews*. 2014;38:90-118.
11. Gordon JL, Turnbaugh P, Ley LE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 2006;44:1027-31.
12. Turnbaugh PJ, Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, Gordon JL. The effect of diet on the human gut microbiome: a metagenomic analysis in humanized gnotobiotic mice. *Sci Transl Med*. 2009;1:6-14.
13. Turnbaugh PJ. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature*. 2009;457(7228):480-4.
14. Boerner BP, Sarvetnick NE. Type 1 diabetes: role of intestinal microbiome in humans and mice. *Ann NY Acad Sci*. 2011;1243:103-18.
15. Barin JG, Tobias LD, Peterson DA. The microbiome and autoimmune disease: report from a Noel R. Rose Colloquium. *Clinical immunology*. 2015;159(2):183-8.
16. Youngster IY, Russel GH, Pindar C, Ziv-Baran T, Sauk J, Hohmann EL. Oral, capsulized, frozen fecal microbiota transplantation for relapsing *Clostridium difficile* infection. *JAMA*. 2014;312(17):1772-8.
17. The Integrative HMP (iHMP) Research Network Consortium. The integrative human microbiome project: dynamic analysis of microbiome-host omics profiles during periods of human health and disease. *Cell Host & Microbe*. 2010;276-89.