

TINJAUAN PUSTAKA

MIKROBIOTA USUS DAN *GUT-LUNG* AXIS PADA PENYAKIT PARU

Fitri Nur Malini Siregar

Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

Email: fitrinurmalini@umsu.ac.id

Abstrak

Organ saluran cerna mempunyai hubungan dua arah dengan organ paru. Hal ini sering disebut gut-lung axis. Sebagian besar penyakit paru mempunyai morbiditas, mortalitas dan disabilitas yang tinggi. Hal ini disebabkan karena proses inflamasi. Proses inflamasi ini tidak hanya menyebabkan perubahan fisiologi pada organ paru, akan tetapi juga menyebabkan keadaan patologi pada saluran cerna. Begitu juga bila kesehatan usus yang tidak terjaga sehingga menyebabkan disbiosis usus, maka juga berpotensi translokasi atau ekspansi bakteri dari usus ke organ lain. Oleh karena itu, memberikan intervensi terhadap usus untuk menjaga keseimbangan mikrobiota usus terbukti dapat memperbaiki status inflamasi serta kerentanan penyakit paru. Intervensi yang diberikan dapat berupa probiotik ataupun prebiotik.

Kata kunci: Mikrobiota, *Gut-lung axis*, Prebiotik, Probiotik, *Short Chain Fatty Acid*.

Abstract

Gut has a bidirectional connection with lung. This is often called the gut-lung axis. Most lung diseases have high morbidity, mortality and disability. This is due to the inflammatory process. This inflammatory process not only caused physiological changes in the lungs, but also caused pathological conditions in the gut. Likewise, if gut health is not maintained, causing intestinal dysbiosis, it also has the potential for translocation or expansion of bacteria from the intestine to other organs. Therefore, providing intervention to the gut to maintain the balance of gut microbiota has been shown to improve inflammatory status and lung disease susceptibility. The intervention given can be in the form of probiotics or prebiotics

Keywords: Microbiota, Gut-Lung Axis, Prebiotic, Probiotic, Short Chain Fatty Acid

PENDAHULUAN

Penyakit paru saat ini semakin sering terjadi dan menjadi masalah dunia, terutama penyakit paru kronik. Penyakit paru sebagian besar menyebabkan peningkatan morbiditas, mortalitas dan disabilitas pada pasien. Pada forum International Respiratory Society mengidentifikasi 5 penyakit paru mayor yang menyebabkan peningkatan morbiditas dan mortalitas pasien, yaitu Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK), asma, Infeksi saluran pernafasan bawah, tuberkulosis dan kanker paru.¹

Pada ke-5 penyakit ini akan terjadi proses inflamasi dan mengakibatkan keadaan disbiosis pada saluran nafas. Normalnya, paru-paru mengandung sekelompok mikrobiota normal yang konstan dikarenakan paru memiliki pertahanan mukosa dan pembersihan mukosiliar. Akibat proses inflamasi pada saluran nafas, maka keseimbangan mikrobiota saluran nafas akan terganggu, hal ini yang disebut dengan disbiosis.²

Selain pada saluran nafas, mayoritas mikrobiota terdapat pada saluran cerna dan dapat berkomunikasi dengan organ lain. Pada keadaan homeostasis, mikrobiota saluran cerna akan membantu untuk membentuk sel limfoid dan respon imunitas. Apabila terjadi gangguan pada mikrobiota saluran cerna (seperti infeksi atau konsumsi antibiotik) akan menyebabkan disregulasi IL-17, mengganggu fungsi makrofag dan peningkatan pertumbuhan mikroba patogen. Hal ini dapat akan menyebabkan eksaserbasi penyakit, salah satunya penyakit paru.²

Beberapa kasus eksaserbasi penyakit baru diduga disebabkan oleh translokasi atau ekspansi bakteri dari usus. Begitu juga apabila terjadi inflamasi pada saluran nafas, akan menyebabkan gangguan pada sitokin sistemik yang juga menyebabkan gangguan pada usus sehingga dapat menyebabkan disbiosis pada usus. Oleh karena itu, diketahui terdapat hubungan antara mikrobiota dan gut-lung axis pada penyakit paru.²

ISI

Mikrobiota

Mikrobiota manusia tersebar pada hampir seluruh bagian tubuh seperti saluran cerna, kulit, mulut, saluran nafas dan vagina. Mayoritas mikrobiota terdapat pada saluran cerna dan berhubungan dengan kesehatan. Mikrobiota saluran cerna manusia berkisar 10^{13} - 10^{14} . Jumlah mikrobiota ini pada tubuh manusia 10 kali lebih banyak dari jumlah sel tubuh manusia. Sebagian besar mikrobiota berada pada distal saluran cerna yaitu kolon.³

Bila terjadi gangguan homeostasis pada mikrobiota, maka akan terjadi disbiosis. Bila disbiosis terjadi, maka akan terjadi gangguan tidak hanya di saluran cerna, tetapi di mulut, paru-paru, otak, hepar dan vagina. Keadaan disbiosis dapat dimulai dari kurangnya asupan serat makanan. Bila konsumsi serat yang mudah difermentasi berkurang, maka

mikrobiota menurunkan produksi energi untuk pertumbuhan sel epitelial kolon. Sumber energi akan diambil dari protein endogen dan sumber lemak dari makanan. Fermentasi protein digunakan untuk mengisi *pool* SCFA (*Short Chain Fatty Acid*) dalam jumlah kecil, akan tetapi meningkatkan pembakaran asam lemak rantai cabang yang berasal dari metabolisme *branched-chain amino acid* yang berpotensi meningkatkan risiko resistensi insulin. Oleh karena itu sumber terbaik untuk menghasilkan SCFA adalah serat pangan.⁴

Short chain fatty acid merupakan produk metabolit yang berperan penting dalam mengatur keseimbangan mikrobiota usus. Produk fermentasi dari mikrobiota dan diet akan menghasilkan SCFA. *Short Chain Fatty Acid* yang terdiri asetat, propionate dan butirir. Sejumlah besar SCFA yang dihasilkan di saluran cerna akan digunakan sebagai sumber energi sebesar 10% dari kebutuhan kalori per hari. Butirir digunakan sebagai

sumber energi sel epitelial kolon. Selain itu butirrat juga menginduksi diferensiasi sel T *regulatory*. Propionat diabsorpsi dan dimetabolisme di hepar. Sel hepatosit menggunakan propionate untuk glukoneogenesis. Asetat dapat melewati sawar darah otak dan menurunkan selera makan via mekanisme homeostatik sentral. Asetat juga menstimulus epitelial kolon untuk meningkatkan integritas epitelial. Propionat dan butirrat berefek secara tidak langsung pada organ perifer untuk mengaktivasi sistem hormonal dan saraf.³

Mikrobiota pada saluran nafas juga mempunyai peran yang penting. Pertahanan fungsi dan struktur saluran nafas merupakan perannya. Peningkatan peran sistem imunitas pada paru juga peran mikrobiota saluran nafas. Produk mikrobiota yang menguntungkan seperti lipopeptida, peptidoglikan dan lipopolisakarida (LPS) akan menginduksi respon imun Th1. Peran ini berkaitan terhadap kontrol kejadian eksaserbasi pada penyakit

asma. Mikrobiota pada saluran nafas juga berperan dalam diferensiasi sel Treg sehingga meningkatkan kerja sistem imun pada kejadian infeksi.⁵

Jenis-Jenis Mikrobiota

Mikrobiota terbanyak berasal dari *phylum* Bacteroidetes yaitu bakteri gram negatif. Selain itu *phylum* Firmicutes (jenis *Clostridium* dan *Lactobacillus*) yang merupakan bakteri gram positif. Jumlah jamur dan *archaea* sebagai mikrobiota manusia hanya berkisar kurang dari 1 %. Mayoritas mikrobiota manusia bersifat anaerob yaitu *phylum* Firmicutes (64 %), Bacteroides (23%), Proteobacteria (8%) dan Actinobacteria (3%). Actinobacteria (termasuk spesies *Bifidobacterium spp*), Proteobacteria (termasuk *Escherichia coli*), dan *Verrucomicrobia* (termasuk *Akkermansia mucinophila*) merupakan jenis bakteri yang jumlahnya sangat sedikit sebagai mikrobiota pada saluran cerna yang sehat. *Bacteroides* merupakan penghasil propionate. *Firmicutes* merupakan spesies bakteri penghasil

butirat dan spesifik pendegradasi polisakarida yang tidak dapat dicerna.³

Mikrobiota di paru tidak selalu sama dengan mikrobiota di usus, walaupun memiliki kesamaan pada struktur *phylum* (contoh: *Bacteroides* dan *Firmicutes* dominan pada saluran cerna dan paru) akan tetapi berbeda komposisi spesies. Sebagai contoh, *Faecalibacterium prausnitzii* dan *Bacteroides thetaiotaomicron* ditemukan pada saluran cerna dan tidak ditemukan di paru. *Haemophilus spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Streptococcus spp.*, dan *Veillonella spp.*, ditemukan pada saluran nafas dan tidak ditemukan pada saluran cerna.⁶ Mikrobiota pada paru-paru mempunyai kesamaan dengan orofaring dan kavum nasi.⁷

Hubungan Mikrobiota, Saluran Intestinal dan Paru

Saluran cerna merupakan ekosistem kompleks dimana terjadi interaksi mikrobiota, nutrisi dan sel *host* yang ekstensif. Keseimbangan interaksi ini mempunyai efek fisiologi dalam hal metabolik, barrier dan

fungsi tropik. Keadaan infeksi sistemik dapat terjadi akibat produksi toksin yang dihasilkan bakteri menginvasi mukosa saluran cerna. Keadaan disbiosis ini mempengaruhi imunitas dan kejadian penyakit lainnya.⁸

Adanya aksis paru – saluran cerna berasal dari pasase produk mikroba, endotoksin dan metabolit, serta hormon dan sitokin ke aliran darah. Hal ini yang membuat adanya hubungan antara intestinal dan paru-paru. Aksis saluran cerna – paru merupakan jalur dua arah dimana keadaan inflamasi yang terjadi di paru dapat menyebabkan perubahan pada darah dan mikrobiota saluran cerna. Sirkulasi darah menjadi jalur cepat untuk metabolit, sinyal imunitas, bakteri dan produk bakteri dari saluran cerna ke paru-paru atau sebaliknya. Sistem limfatik juga berperan dalam pengaturan aksis saluran cerna – paru, terutama untuk aliran sinyal imunitas dari intestinal dan paru. Mikrobiota dan produknya masuk ke mukosa intestinal difagositosis dan ditransfer ke limfe

node mesentrika oleh *LPS*. *Antigen Presenting Cell* akan menstimulus sel B dan T. Sel ini akan bermigrasi ke sel asal atau ke bagian lain seperti epitelium paru dan nodus paru melalui sistem limfatik dan sirkulasi darah.⁷

Selain mikrobiota pada saluran cerna, mikrobiota pada paru dan inflamasi juga berperan dalam kejadian penyakit paru. Inflamasi pada paru yang menyebabkan kehilangan integritas epitelial yang menghasilkan kebocoran serum protein pada saluran nafas. Formil peptida dan produk pembelahan bakteri atau protein mitokondria merupakan kemoatraktan yang potensial untuk neutrofil dan monosit yang bermigrasi dari alveoli. Hal ini baik sebagai pembersihan patogen, akan tetapi memiliki efek tumorisidal, influks neutrofil dan degranulasi pada saluran nafas dan parenkim paru yang berkontribusi pada inflamasi kronik serta kerusakan parenkim paru dan obstruksi progresif pada saluran nafas kecil. Hal ini menyebabkan kehilangan alveolus dan elastisitas

paru. Secara *invitro*, enzim mikrobiota seperti serine proteinase (elastase, cathepsin G dan proteinase 3) dan defensin berefek pada integritas lapisan epitelial, menurunkan kemampuan silier, meningkatkan sekresi mukus dan menstimulasi sintesis mediator derivat epitelium seperti IL-8.⁹

Obstruksi intraluminal akibat mukus menyebabkan peningkatan suhu dan penurunan tekanan oksigen. Hal ini merupakan lingkungan yang kondusif untuk pertumbuhan mikroba yang berkaitan dengan penyakit dan disbiosis. Keadaan yang serupa juga dapat terjadi bila terdapat peningkatan katekolamin intraalveolar dan sitokin inflamasi. Kolonisasi ini bila persisten akan berefek pada keseimbangan elastase-antielastase pada paru yang terbukti meningkatkan 80 kali lipat lebih banyak pertumbuhan bakteri pada saluran nafas. Pertumbuhan bakteri yang sangat banyak ini akan menginduksi pengeluaran IL8 dan sitokin inflamasi lainnya sehingga meningkatkan stress oksidatif dan

penurunan volume ekspirasi paksa yang progresif.⁹

Selain mikrobiota saluran cerna mempengaruhi mikrobiota dan fungsi paru, disbiosis pada saluran paru juga dapat mempengaruhi mikrobiota intestinal. Hal ini terbukti pada percobaan pada tikus dimana dilakukan intervensi pemberian LPS intratekal yang mengubah mikrobiota saluran nafas dan dalam 24 jam terjadi perubahan pada mikrobiota sekum. Hal ini membuktikan bahwa terjadi interaksi langsung translokasi pulmonal dan koloni mikrobiota intestinal via sel imunitas atau mediator sitokin atau produk mikroba sehingga mencapai saluran cerna.⁹ Hubungan paru- saluran cerna aksis dua arah ini dapat dilihat pada gambar 1.

DISKUSI

Pengaruh *gut- lung axis* terdapat pada beberapa penyakit paru antara lain asma, tuberculosis, penyakit paru obstruktif dan kanker paru.

Asma

Asma merupakan penyakit paru kronik dengan karakteristik

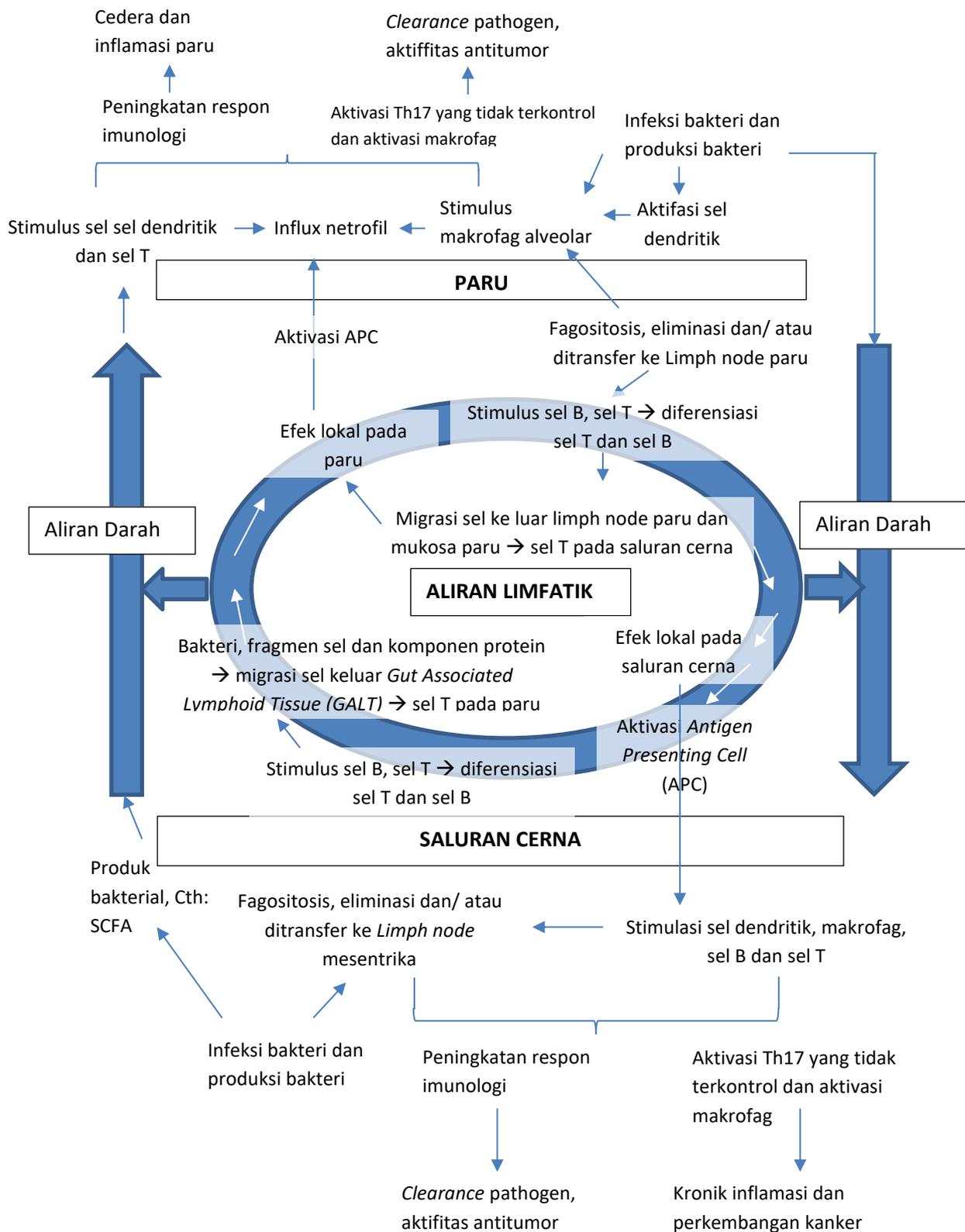
hiperaktivitas dan *remodeling* saluran nafas. Regulasi imunitas yang tidak adekuat menghasilkan reaksi alergi pada saluran nafas. Inflamasi kronik pada penyakit atopi seperti asma disebabkan oleh meningkatnya *Thelper 2 (Th2)*. Sel *Thelper 2* memproduksi sitokin seperti IL-4, IL5, IL9, IL10 dan IL13. Sitokin ini akan meningkatkan sel mast untuk memproduksi histamin, serotonin dan leukotriene untuk menyebabkan bronkokonstriksi yang merupakan respon alergi.¹⁰

Mikrobiota saluran cerna berkontribusi dalam regenerasi sel *Tregulatory*. Sel *Tregulatory* berfungsi memodulasi aktivitas sistem imun dan mempertahankan toleransi terhadap antigen. Disbiosis pada asma terjadi penurunan keberagaman mikrobiota, peningkatan koloni *Lachnospira* dan penurunan koloni *Veillonella*, *Faecalibacterium* dan *Rothia*.^{10,11}

Akibatnya, produksi SCFA menurun dan akan mempengaruhi sistem imun intestinal yaitu mekanisme immunosupresif. Hal ini

terjadi dengan cara meningkatkan IL-18 pada sel epithelial intestinal dan menekan diferensiasi sel T *regulatory*. Disregulasi toleransi imun akan terjadi dan akan berpotensi menyebabkan inflamasi alergi saluran nafas.⁴

Diet yang dapat meningkatkan produksi SCFA terbukti dapat memperbaiki keadaan inflamasi paru yang disebabkan reaksi alergi.¹²Diet tinggi serat akan mensupresi reaksi alergi pada saluran nafas dikarenakan terjadi peningkatan sel *Tregulatory*. Tingginya propionate juga akan melindungi reaksi alergi dengan menginduksi hematopoiesis sel dendritik yang tersebar pada parudan menurunkan fungsi efektor TH2.⁴



Gambar 1. Jalur Interaksi Saluran Cerna
- Paru⁹

Tuberkulosis

Pada penderita infeksi tuberkulosis terjadi peningkatan koloni *Helicobacter hepaticus*. Kolonisasi ini menyebabkan keadaan disbiosis sehingga menyebabkan gangguan imunitas dan cedera jaringan paru. Adanya peningkatan *H. hepaticus* berhubungan dengan peningkatan IL-10 sehingga berperan dalam meningkatkan status inflamasi pasien tuberkulosis. Penyakit metabolik seperti diabetes, malnutrisi, penggunaan antibiotik, infeksi parasit juga berperan menurunkan respon imun sehingga memudahkan infeksi tuberkulosis dan menyebabkan perubahan mikrobiota paru. Pengobatan anti tuberkulosis jangka anjang juga menyebabkan disbiosis mikrobiota. Keadaan disbiosis akibat pengobatan tuberkulosis yang lama akan memungkinkan pasien terkena infeksi lainnya.^{6,7}

Pada penelitian melakukan intervensi pemberian probiotik 1 kali per hari yang mengandung multistrain (*Lactobacillus* dan *Bifidobacterium*) dan suplementasi vitamin B pada penderita tuberkulosis yang baru terdiagnosis dan mendapatkan terapi anti tuberkulosis, menunjukkan hasil adanya penurunan status inflamasi yaitu IFN γ dan IL-12.¹³ Pemberian SCFA butirrat juga dapat memodulasi produksi sitokin yang dihasilkan oleh M. Tuberkulosis sehingga dapat meningkatkan kerentanan penyakit tuberkulosis.^{14,15}

Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK)

Keadaan penyakit kronik dimana terjadi perubahan tekanan oksigen, aliran darah, pH lokal, temperature, disposisi sel inflamasi dan lapisan epitel akan melatarbelakangi keadaan disbiosis pada saluran nafas. Hal ini menyebabkan perubahan mikrobiota pada pasien PPOK dengan meningkatkan *Proteobacteria* seperti *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter*, *Eggerthella*, *Pseudomonas*, *Anaerococcus*, *Proteus*, *Clostridium*

difficile dan *salmonella*. Bila hal ini berlangsung kronik akan menyebabkan perubahan struktur dan disfungsi barrier mukosa usus. Hasil pengamatan pada tikus model PPOK juga didapatkan perubahan struktur dan disfungsi barrier mukosa saluran cerna dan berhubungan dengan respon inflamasi yang tinggi. Pemberian intervensi seperti tinggi serat dan modulasi penghasilan SCFA juga turut berpengaruh dalam memperbaiki status inflamasi pada PPOK.¹⁶

Kanker Paru

Kanker paru merupakan salah satu penyakit malignansi yang mematikan. Pada pasien kanker ditemukan perubahan komposisi mikrobiota usus dibandingkan dengan pasien sehat. Ditemukan peningkatan *Enterococcus sp.* dan penurunan *Bifidobacterium sp* dan *Actionacteria sp* pada pasien kanke paru. Gangguan pada mikrobiota usus ini berdampak pada perkembangan kanker paru.¹⁶ Selain kanker yang menyebabkan keadaan disbiosis, pengobatan berupa kemoterapi dan

radiasi juga sangat berperan dalam memperparah disbiosis yang terjadi.

Intervensi pada Keadaan Disbiosis

Penyebab terjadinya perubahan dapat diperantai oleh beberapa faktor, yaitu :

Tabel 1. Faktor-faktor yang mempengaruhi disbiosis saluran nafas²

Hal Hal yang Mempengaruhi Keadaan Disbiosis
Anatomi
Destruksi bronkiolus terminal
Gangguan saluran nafas
Fibrosis paru
Imunologi
Inflamasi
Gangguan sel imunitas
Mikrobiologi
Pertumbuhan bakteri
Penggunaan antibiotik
Infeksi virus laten
Patologi
Kerusakan silia
Perubahan tekanan oksigen, ventilasi dan perfusi

Berbagai upaya yang dilakukan untuk memperbaiki homeostasis paru dari bakteri komensal di paru adalah dengan mengembangkan target interaksi sistem imun-*host* yang berguna untuk meningkatkan pencegahan dan tatalaksana penyakit paru. Administrasi mikrobiota

(probiotik) dan produk yang membantu perkembangan mikrobiota (prebiotik) disarankan untuk memberikan perlindungan pada *host* dengan cara kompetisi langsung dengan mikroba penyebab penyakit, peningkatan fungsi sawar epithelial dan sistem imun selama terserang penyakit paru.⁶

Probiotik

Probiotik didefinisikan mikroorganisme hidup yang dikonsumsi dan jumlah tertentu yang dapat memberikan efek kesehatan pada *host*. Probiotik yang diberikan mempunyai target organ yaitu usus. Oleh karena itu, bentuk preparat probiotik harus tahan terhadap asam lambung dan pH saluran cerna serta garam bilier. Selain itu, pemberian preparat probiotik juga harus tidak menimbulkan risiko pada *host*. Probiotik mesti dalam keadaan stabil.⁸

Genus bakteri yang biasanya dipakai sebagai probiotik adalah bakteri laktat yaitu genus

Lactobacillus, *Bifidobacterium*, *Enterococcus*, *Sterptococcus* dan *Leuconostoc*. Bentuk preparatnya dapat berupa kefir, susu atau *yoghurt*. Genus *Bifidobacterium* dan *Lactobacillus* merupakan mikrobiota yang dominan. Preparat probiotik yang berisi genus bakteri ini biasanya diambil dari isolasi feses anak atau orang dewasa yang sehat.^{3,8}

Adapun cara kerja probiotik yaitu:

- Efek barrier
Efek ini berkerja dengan cara meningkatkan modulasi mikrobiota dengan cara meresistensi kolonisasi bakteri patogen. Bakteri penghambat bertugas untuk produksi penghambat *bacteriocin* spektrum luas, untuk memetabolisme *short chain fatty acid* yang menginduksi penurunan pH yang memiliki sedikit keuntungan untuk pertumbuhan bakteri, dan biosurfaktan sebagai aktifitas antimikroba. Selain itu probiotik bertindak pada jalur *signaling*

untuk meningkatkan lapisan mucus atau memproduksi defensin (protein pada *tight junction*) sehingga meningkatkan fungsi barrier.

- Efek Modulasi Sistem Imun

Probiotik mempunyai efek menstimulasi imunitas saluran cerna (menstimulasi produksi sekresi IgA) atau sistemik. Efek langsung probiotik antara lain menghasilkan enzim beta-galactosidase sehingga menghambat kolonisasi bakteri patogen. Efek tidak langsungnya adalah memodulasi mikrobiota dengan cara meningkatkan inoculum bakteri.

Prebiotik

Prebiotik merupakan bahan selektif yang dapat difermentasi yang memungkinkan menyebabkan perubahan spesifik, baik komposisi dan atau mikrobiota gastrointestinal yang memberikan manfaat pada *host* dan kesehatan. Serat makanan seperti selulosa, lignin, *Fructo-oligosaccharides* (FOS), *galacto-*

oligosaccharides (GOS) dan *xyloseoligosaccharide* (XOS) inulin dan pektin termasuk prebiotik. Serat ini tidak dapat dicerna di usus halus, akan tetapi dapat difermentasi di kolon. Prebiotik ini akan difermentasi menjadi SCFA. Tingginya SCFA juga berperan dalam mempertahankan komposisi mikrobiota intestinal sehingga meningkatkan fungsi respon imunitas. Pada penderita asma menunjukkan peningkatan perlindungan pada inflamasi alergik.^{3,9}

Untuk memperbaiki keadaan disbiosis, maka perlu diperhatikan konsumsi kaya serat pada diet sehari-hari. *Mediterranean diet* dengan karakteristik tingginya konsumsi sereal, buah, sayur dan gandum akan secara signifikan meningkatkan konsumsi serat. Hal ini akan terbukti secara signifikan meningkatkan jumlah SCFA pada feses. Selain itu, proporsi *Bifidobacterium* dan *Lactobacillus/Enterococcus* meningkat.³

KESIMPULAN

Usus mempunyai hubungan dua arah dengan organ paru. Gangguan pada usus dapat meningkatkan risiko penyakit paru dan begitu juga sebaliknya. Hal yang memegang peran terhadap keseimbangan mikrobiota usus adalah serat pangan yang bersifat prebiotik. Oleh karena itu, dengan tetap memperhatikan konsumsi makanan yang sehat dapat membantu perbaikan dan menurunkan risiko keparahan penyakit paru.

DAFTAR PUSTAKA

1. Wisnivesky J, de-Torres JP. The Global Burden of Pulmonary Diseases: Most Prevalent Problems and Opportunities for Improvement. *Ann Glob Health*. 2019 Jan 22;85(1):1.
2. O'Dwyer DN, Dickson RP, Moore BB. The Lung Microbiome, Immunity, and the Pathogenesis of Chronic Lung Disease. *J Immunol*. 2016 Jun 15;196(12):4839–47.
3. 2018 - The Human Gut Microbiota.pdf.
4. Koh A, De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Bäckhed F. From Dietary Fiber to Host Physiology: Short-Chain Fatty Acids as Key Bacterial Metabolites. *Cell*. 2016 Jun;165(6):1332–45.
5. Wang J, Li F, Tian Z. Role of microbiota on lung homeostasis and diseases. *Sci China Life Sci*. 2017 Dec;60(12):1407–15.
6. Dumas A, Bernard L, Poquet Y, Lugo-Villarino G, Neyrolles O. The role of the lung microbiota and the gut-lung axis in respiratory infectious diseases. *Cell Microbiol*. 2018 Dec;20(12):e12966.
7. Cervantes J, Hong B. The gut–lung axis in tuberculosis. *Pathog Dis* [Internet]. 2017 Nov 30 [cited 2019 Sep 19];75(8). Available from: <http://academic.oup.com/femspd/article/doi/10.1093/femspd/ftx097/4082730>
8. Butel M-J. Probiotics, gut microbiota and health. *Médecine Mal Infect*. 2014 Jan;44(1):1–8.
9. Bingula R, Filaire M, Radosevic-Robin N, Bey M, Berthon J-Y, Bernalier-Donadille A, et al. Desired Turbulence? Gut-Lung Axis,

- Immunity, and Lung Cancer. *J Oncol.* 2017;2017:1–15.
10. Frati F, Salvatori C, Incorvaia C, Bellucci A, Di Cara G, Marcucci F, et al. The Role of the Microbiome in Asthma: The Gut–Lung Axis. *Int J Mol Sci.* 2018 Dec 30;20(1):123.
 11. Zou X-L, Wu J-J, Ye H-X, Feng D-Y, Meng P, Yang H-L, et al. Associations Between Gut Microbiota and Asthma Endotypes: A Cross-Sectional Study in South China Based on Patients with Newly Diagnosed Asthma. *J Asthma Allergy.* 2021 Aug;Volume 14:981–92.
 12. Cait A, Hughes MR, Antignano F, Cait J, Dimitriu PA, Maas KR, et al. Microbiome-driven allergic lung inflammation is ameliorated by short-chain fatty acids. *Mucosal Immunol.* 2018 May;11(3):785–95.
 13. Suprapti B, Suharjono S, Raising R, Yulistiani Y, Izzah Z, Nilamsari WP, et al. Effects of Probiotics and Vitamin B Supplementation on IFN- γ and IL-12 Levels During Intensive Phase Treatment of Tuberculosis. *Indones J Pharm.* 2018 Jun 22;29(2):80.
 14. Lachmandas E, Boutens L, Ratter JM, Hijmans A, Hooiveld GJ, Joosten LAB, et al. Microbial stimulation of different Toll-like receptor signalling pathways induces diverse metabolic programmes in human monocytes. *Nat Microbiol.* 2017 Mar;2(3):16246.
 15. Hu Y, Feng Y, Wu J, Liu F, Zhang Z, Hao Y, et al. The Gut Microbiome Signatures Discriminate Healthy From Pulmonary Tuberculosis Patients. *Front Cell Infect Microbiol.* 2019 Apr 3;9:90.
 16. Zhang D, Li S, Wang N, Tan H-Y, Zhang Z, Feng Y. The Cross-Talk Between Gut Microbiota and Lungs in Common Lung Diseases. *Front Microbiol.* 2020 Feb 25;11:301.