

Article Review

Konsep Aksis Jantung dan Saluran Cerna: Hubungan Gangguan Keseimbangan Mikrobiota Saluran Cerna dan Gagal Jantung

Sidhi Laksono Purwowiyoto ^{1,2*}, Irwan Surya Angkasa ³

¹Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskuler, RS Jantung Diagram Siloam Cinere, Depok-Indonesia

²Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Prof. Dr. Hamka, Tangerang-Indonesia

³Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanagara, DKI Jakarta-Indonesia

* corresponding author: sidhilaksono@uhamka.ac.id

Abstract—It is estimated that around 64.3 million worldwide experience heart failure. In developing countries, the prevalence of heart failure is estimated to be about 1-2% of the adult population. In the last decade, many studies have discussed the optimal medical management of heart failure. However, the prognosis for heart failure and their Quality of Life (QoL) is still relatively poor. A novel topic on heart failure is the balance of the microbiota in the digestive tract and its relation to the pathogenesis of atherosclerosis, coronary heart disease, and heart failure. This paper aims to provide an overview of the relationship between heart failure and the balance of the gastrointestinal microbiota and the treatment that can be given as an alternative that can provide optimal results for patients.

Keywords: gastrointestinal microbiota disorders, heart failure, heart-gut axis, probiotic

Abstrak—Diperkirakan sekitar 64,3 juta orang di dunia menderita penyakit gagal jantung. Di negara berkembang, diperkirakan prevalensi orang dewasa yang menderita gagal jantung sebesar 1-2%. Sampai saat ini sudah banyak penelitian yang membahas tentang tatalaksana optimal gagal jantung sejak bertahun-tahun yang lalu. Namun prognosis penderita gagal jantung masih terbilang kurang baik dan *Quality of Life* (QoL) mereka menurun. Suatu topik baru yang menarik adalah kepentingan keseimbangan mikrobiota di saluran pencernaan dalam patogenesis dari aterosklerosis, penyakit jantung koroner, dan gagal jantung. Penulisan ini bertujuan untuk memberikan gambaran hubungan antara gagal jantung dengan keseimbangan mikrobiota saluran cerna serta tatalaksana yang dapat diberikan sebagai alternatif yang dapat memberikan hasil optimal terhadap pasien.

Kata kunci: gagal jantung, heart-gut axis, gangguan mikrobiota saluran cerna, probiotik

PENDAHULUAN

Gagal jantung merupakan kumpulan tanda dan gejala yang disebabkan karena gangguan struktur atau fungsi dari jantung saat mengisi ataupun saat memompa darah ke seluruh tubuh [1]. Populasi lanjut usia umumnya lebih sering mengalami gagal jantung. Namun pada saat ini, insiden gagal jantung juga meningkat pada usia yang lebih muda. Hal ini diperkirakan terjadi disebabkan juga karena meningkatnya kasus obesitas dan penyakit komorbid yang berhubungan dengan obesitas seperti hipertensi, diabetes melitus, serta atrial fibrilasi pada populasi muda [2]. Sampai saat ini sudah banyak penelitian yang membahas tentang tatalaksana gagal jantung sejak bertahun-tahun yang lalu. Namun prognosis penderita gagal jantung masih terbilang kurang baik dan *Quality of Life*(QoL) mereka menurun. Pasien dengan *Heart Failure reduced Ejection Fraction*(HFrEF) tidak menunjukkan perbaikan prognosis dibandingkan dengan jenis gagal jantung lainnya. Prognosis lebih baik pada pasien dengan *Heart Failure with Mid-Range Ejection Fraction*(HFmrEF) dibandingkan HFrEF. Tingkat mortalitas 1 tahun dan 5 tahun setelah diagnosis untuk semua tipe gagal jantung adalah 20% dan 53% [1,3]. Studi studi beberapa dekade terakhir menunjukkan bahwa keseimbangan mikrobiota di saluran pencernaan turut serta dalam patogenesis dari aterosklerosis, penyakit jantung koroner, dan gagal jantung. Penulisan ini bertujuan untuk memberikan gambaran hubungan antara gagal jantung dengan keseimbangan mikrobiota saluran cerna serta tatalaksana yang dapat diberikan sebagai alternatif yang dapat memberikan hasil optimal terhadap pasien.

METODE

Penulisan ini merupakan sebuah studi literatur. Referensi dari studi ini merupakan jurnal yang didapat dari penelusuran pada database *Pubmed* dan *google scholar* yang dirilis dalam rentang waktu 2013-2023. Kata kunci yang digunakan adalah: *heart failure*, *heart-gut axis*, *dysbiosis*, *Gastrointestinal Microbiota Disorders*, *SCFA*, dan *TMAO*. Dari hasil penelusuran, didapatkan 45 jurnal berbahasa Inggris, dan 1 jurnal berbahasa Indonesia yang berhubungan dengan topik yang dibahas. Tiga puluh satu jurnal merupakan *review journal*, 13 jurnal merupakan *randomized controlled trial*, dan 2 jurnal merupakan *cross-sectional study*. Semua jurnal yang digunakan merupakan jurnal lengkap.

BAHASAN

Keseimbangan Mikrobiota Berperan dalam Patofisiologi Gagal Jantung

Sudah banyak studi yang dilakukan untuk mencari tahu apakah ada hubungan antara keseimbangan mikrobiota pada saluran cerna dengan proses inflamasi yang mendasari dari terjadinya gagal jantung. Hasilnya, mikrobiota pada saluran cerna berperan dalam terjadinya hipertensi, aterosklerosis, inflamasi pada vaskular serta gagal jantung [4,5]. mikrobiota membentuk beberapa senyawa yang dilepas kedalam sirkulasi sehingga memicu terjadinya inflamasi. Senyawa tersebut ada yang bersifat menguntungkan seperti asam lemak rantai pendek (*Short Chain Fatty Acid/SCFA*) yang difermentasi dari karbohidrat yang tinggi serat oleh filum *Firmicutes* seperti *Roseburia*, *Eubacterium*, dan *Faecalibacterium prausnitzii*. *SCFA* sendiri dapat meregulasi tekanan darah, menurunkan produksi sitokin pro-inflamasi serta memperbaiki kerusakan sel jantung. Namun mikrobiota juga meregulasi pembentukan senyawa yang tidak menguntungkan seperti metabolisme *phosphatidylcholine* menjadi *trimethylamine N-Oxide* (*TMAO*) yang berperan dalam aterosklerosis. *TMAO* juga berhubungan dengan trombotik serta beberapa masalah kardiovaskular [4,6–8].

Perbedaan Patofisiologi pada Gagal Jantung

Sangat penting untuk memahami perbedaan patofisiologi dari *HFrEF* dan *HFpEF* karena dapat mempengaruhi hasil dari tatalaksana yang diberikan. Perbedaan perkembangan patologi pada *HFrEF* dan *HFpEF* ditemukan pada aspek inflamasi, fungsi endotel, kerusakan kardiomyosit dan aspek lainnya. *HFpEF* disebabkan karena kerusakan struktur dan sel sehingga terjadi gangguan pada relaksasi dari ventrikel kiri. *HFpEF* berkaitan erat dengan inflamasi dan disfungsi endotel yang terjadi akibat penyakit komorbid yang menyertai seperti hipertensi, diabetes tipe 2, gangguan ginjal serta paru. Berbeda dengan *HFpEF*, *HFrEF* disebabkan karena kerusakan dari kardiomyosit baik akut maupun kronik. Kerusakan kardiomyosit ini lebih sering terjadi pada laki laki dan pada pasien yang mengalami infark miokard. Hal ini menyebabkan kerusakan terus menerus pada fungsi sistolik sehingga kontraksi dari ventrikel kiri tidak optimal [9,10].

Komposisi Mikrobiota Dan Endotoxemia Pada Penyakit Jantung

Studi yang dilakukan pada pasien dengan gagal jantung menunjukkan bahwa terjadi gangguan pada populasi mikrobiota pada saluran cerna dimana didapatkan adanya peningkatan spesies yang bersifat patogen penurunan spesies yang memproduksi *SCFA*. Perubahan populasi tersebut dan efeknya dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1

Perubahan Populasi Mikroorganisme dan Efeknya pada Penyakit Jantung [6,11].

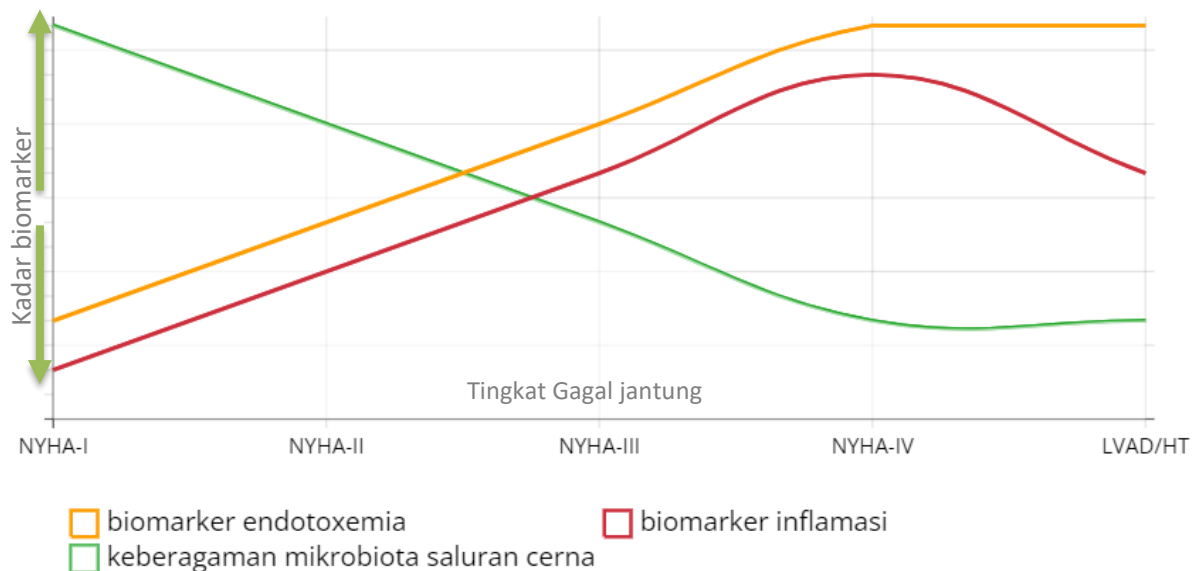
Penyakit jantung	Perubahan populasi yang ditemukan	hasil metabolit yang ditemukan
Gagal jantung	Candida ↑ Campylobacter ↑ Shigella ↑	TMAO↑
aterosklerosis	Roseburia	TMAO↑
Hipertensi	Firmicutes/Bacteroides ratio↑ Bifidobacterium↓	SCFA↑
Atrial fibrilasi	Ruminococcus↑ Streptococcus↑ Faecalibacterium↓	TMAO↑

Bakteri gram negatif dapat memproduksi lipopolisakarida (LPS) dimana saat terjadi lisis, LPS dapat masuk kedalam sirkulasi darah. Walaupun jika jumlah bakteri gram negatif meningkat, dalam kondisi pencernaan yang normal, barier dari saluran cerna menahan LPS untuk masuk kedalam aliran darah. Namun dalam keadaan infeksi dan kolitis, LPS dapat masuk kedalam aliran darah menebus lapisan pelindung saluran cerna (lapisan musin dan sel epitel). Lebih lanjut, LPS dalam darah akan memicu respon inflamasi yang dimediasi *toll-like receptor* (TLR-4). Kondisi ini dinamakan *metabolic endotoxemia* (ME) yang umum ditemukan pada pasien dengan penyakit jantung. lebih lanjut, disbiosis akan meningkatkan produksi TMAO yang diduga sebagai faktor resiko baru pada penyakit jantung [12–14].

Sebuah studi oleh Yuzefpolskaya M, melakukan penelitian untuk melihat hubungan antara populasi mikrobiota, endotoxemia, inflamasi, dan stress oksidatif dengan derajat keparahan gagal jantung, penggunaan *left ventricular assist device* (LVAD) serta pada transplantasi jantung (*heart transplant/ HT*) (Gambar 2). hasil dari studi terhadap 452 pasien ini menunjukkan bahwa keanekaragaman mikrobiota saluran usus turun secara progresif seiring dengan memburuknya pasien dengan gagal jantung. pada keadaan tersebut, ditemukan biomarker endotoxemia (*LPS dan soluble [sCD14]*) dan inflamasi (*C-reactive protein, interleukin-6, tumor necrosis factor-α, dan endothelin-1 adiponectin*) meningkat. Sebaliknya, biomarker inflamasi dan stress oksidatif serta keanekaragaman mikrobiota relatif rendah pada pasien dengan VAD dan HT. Biomarker endotoxemia relatif sama tingginya pada pasien LVAD dan HT dengan pasien NYHA derajat IV [15].

Short Chain Fatty Acid (SCFA)

Jantung yang sehat mendapatkan sumber energi 80-90% dari asam lemak rantai panjang (*Long Chain Fatty Acid/ LCFA*) yang teroksidasi. *LCFA* yang teroksidasi dapat menghasilkan 105 ATP. Namun, pada kondisi gagal jantung, kemampuan mitokondria dalam mengoksidasi asam lemak dan karbohidrat menurun sehingga ATP yang dihasilkan berkurang. Sumber bahan bakar berubah menjadi glukosa karena dipercaya hasil dari oksidasi glukosa lebih efisien padahal ATP yang dihasilkan dari glukosa yang teroksidasi hanya 31 ATP per molekul atau 2 ATP melalui jalur glikolisis. Semakin panjang rantai asam lemak, semakin banyak siklus krebs yang dibutuhkan. Ada 2 senyawa yang dapat menjadi sumber bahan bakar pengganti yang optimal. Keton



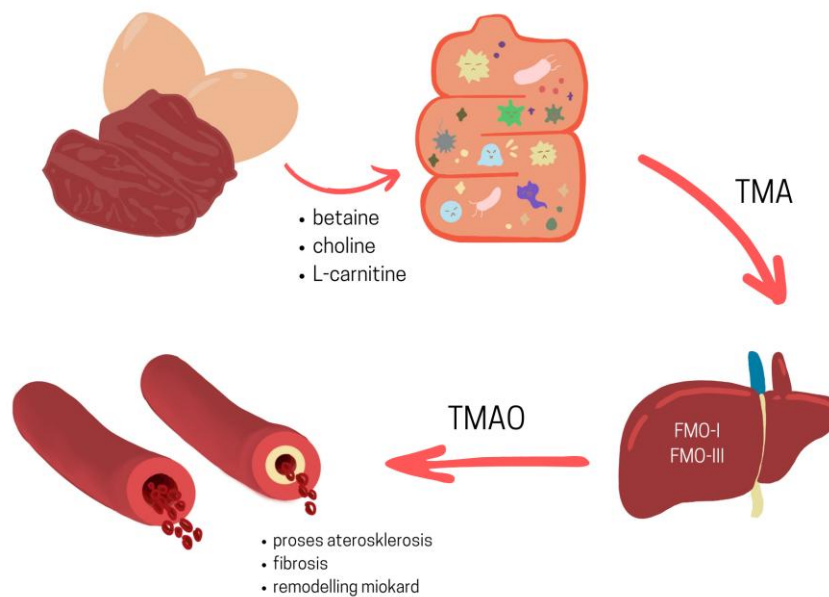
Gambar 2. Biomarker Inflamasi, Endotoxemia, Serta Keanekaragaman Mikrobiota Usus dengan Derajat Gagal Jantung [15,46].

dipercaya dapat menjadi sumber bahan bakar utama namun penelitian menunjukkan bahwa butirir mampu menghasilkan ATP lebih banyak secara signifikan. *SCFA* sendiri tidak membutuhkan transporter *LCFA*. Pada kondisi gangguan gagal jantung, ditemukan kadar *SCFA* terutama produksi butirir menurun. Hal ini didukung karena terganggunya mikrobiota yang ada pada saluran pencernaan [16–18].

2-10% konsumsi energi pada tubuh manusia berasal dari *SCFA*. *SCFA* merupakan sumber energi utama untuk sel epitel pada usus besar dan mempengaruhi produksi dari musin. *SCFA* juga secara fisiologi mempengaruhi aliran darah ke membran kolon, penyerapan cairan dan elektrolit, sistem saraf autonom, serta sekresi hormon saluran cerna. Bentuk *SCFA* yang dihasilkan adalah butirir, asetat, dan propionat. *SCFA* yang dihasilkan bakteri akan diabsorpsi oleh kolon menuju ke vena porta dan mencapai hepar. Butirir digunakan sebagai sumber energi pada sel epitel saluran pencernaan, sedangkan asetat masuk ke sirkulasi sistemik dan meregulasi tekanan darah, glukosa, serta homeostatis lipid sehingga secara langsung berperan dalam mencegah faktor resiko dari penyakit jantung. *SCFA* juga memodulasi respon imun dengan cara menurunkan regulasi sitokin pro-inflamasi dan meningkatkan regulasi sitokin anti-inflamasi serta sel T regulator (Tregs) [6,19]. Propionat menghambat proliferasi limfosit yang distimulasi mitogen. Propionat juga menekan respon *T Helper-1 (Th-1)* yang terstimulasi di sel mononuklear. Butirir menghambat proliferasi dari limfosit T, dan pada jumlah yang lebih tinggi (> 2 mmol/L) butirir menginduksi apoptosis limfosit T yang teraktivasi, namun bukan makrofag utama. Asetat dapat menekan produksi IL-1 β and IL-18 yang diinduksi ATP atau nigerisin. Asetat juga dapat menurunkan produksi TNF- α dan IL-6. Efek anti inflamasi ini menghambat perkembangan dari aterosklerosis, mencegah fibrosis dan hipertrofi jantung [19–22].

Trimethylamine-N-Oxide (TMAO)

TMAO merupakan suatu hasil metabolit mikroorganisme dalam saluran cerna (Gambar 3). Pada keadaan normal, mikroorganisme dalam saluran cerna mencerna kolin, betaine, L-carnitine menjadi *trimethylamine (TMA)*. *TMA* akan dioksidasi oleh enzim *flavin dependent monooxygenase* terutama *Flavin Containing Monooxygenase-1* dan 3 (*FMO-I* dan *FMO-III*) di liver menghasilkan *TMAO*. Sejak tahun 2013, studi studi menemukan bahwa *TMAO* ditemukan meningkat pada pasien dengan masalah kardiovaskular. *TMAO* juga ditemukan tinggi pada kasus hipertensi, diabetes, aterosklerosis, gagal ginjal kronis, dan infark miokard. *TMAO* meningkat dipengaruhi oleh gangguan keseimbangan mikrobiota saluran pencernaan [23,24].



Gambar 3. TMAO dan Perannya dalam Penyakit Jantung.

TMAO pada gagal jantung bekerja dengan 2 cara, pertama dengan meningkatkan faktor resiko dan aterosklerosis. Kedua *TMAO* secara langsung berperan dalam fibrosis dan remodelling miokard. *TMAO* juga memperburuk kontraktilitas miokard.[25] *TMAO* menyebabkan fibrosis melalui aktivasi dari NLRP3 *pathway*. Sebuah studi menemukan bahwa *TMAO* menginduksi proliferasi, migrasi, dan sekresi kolagen sel fibroblas jantung. NLRP3 *pathway* sendiri dapat terstimulus melalui beberapa cara seperti oleh *Reactive Oxygen Species (ROS)*, *pathogen-associated molecular patterns (PAMPs)*, dan influks kalsium. NLRP3 yang teraktivasi membentuk kompleks protein yang mengaktivasi protease caspase-1 dan sitokin IL-1 β . NLRP3 yang teraktivasi oleh influks kalsium akan menyebabkan kerusakan mitokondria sehingga *ROS* akan meningkat. Kondisi dari meningkatnya *ROS*, penumpukan kolagen, aktivasi sitokin inflamasi, serta aktivasi jalur TLR4-NLRP3-TGF- β akan menyebabkan fibrosis berat dan disfungsi jantung [24,26,27].

Pemilihan Terapi

Masalah utama yang ditemukan pada gagal jantung dari sudut pandang pencernaan adalah gangguan pada keseimbangan mikrobiota saluran pencernaan. Hal ini menyebabkan proses inflamasi, meningkatnya bakteri yang dapat memproduksi *TMAO* berlebih, serta berkurangnya bakteri yang dapat memproduksi *SCFA*. Terapi yang dapat diberikan tentu bertujuan untuk memperbaiki keseimbangan mikrobiota, meningkatkan *SCFA* serta mengurangi

kadar *TMAO* dalam tubuh. Terapi untuk gagal jantung tetap diberikan semaksimal mungkin berdasarkan guideline yang direkomendasikan.

Probiotik dan Prebiotik dalam Memperbaiki Keseimbangan Mikrobiota

Pengertian probiotik secara luas mengacu berdasarkan World Health Organization (WHO) maupun Food Agriculture Organization of the United Nations (FAO) yaitu “mikroorganisme hidup yang jika diberikan dalam jumlah yang memadai memberikan manfaat kesehatan pada inangnya”. International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP) pada tahun 2008 mendefinisikan prebiotik sebagai “bahan yang difermentasi secara selektif yang menghasilkan perubahan spesifik dalam komposisi dan atau aktivitas mikrobiota gastrointestinal, sehingga memberikan manfaat bagi kesehatan inang” [28,29]. beberapa penelitian mencari tahu bagaimana pemberian probiotik berpengaruh terhadap faktor resiko serta perkembangan kondisi jantung pasien dengan gagal jantung (Tabel 2).

Tabel 2

Studi Pengaruh Probiotik Terhadap Penyakit Jantung dan Komorbidnya

Peneliti	Jenis probiotik	Sampel penelitian	Paramater yang dinilai	Kesimpulan
Moludi J. et al [30]	<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	46 pasien dengan infark miokard yang menjalani PCI	Ekokardiografi Sampel darah : TGF-Beta, NT pro BNP, MMP-9, kadar procollagen I Sampel feses : RT PCR	Pemberian probiotik menghambat proses remodeling jantung, fibrosis, dan inflamasi.
Gan X. Et al. [31]	<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	60 Tikus <i>Sprague Dawley</i>	Sampel darah: leptin, adiponectin Ekokardiografi Sampel <i>cecum digesta</i> <i>¹H NMR anaylsis (heart tissue)</i>	Pemberian probiotik menghambat hipertrofi jantung, disfungsi ventrikel kiri, mencegah peningkatan rasio plasma leptin:adinopectin, meningkatkan metabolisme pada jantung, menjaga efek antiremodeling setelah penghentian penggunaan probiotik
Tenerio-Jimenez C, et al. [32]	<i>Lactobacillus Reuteri v3401</i>	60 pasien dengan sindrom metabolik	Parameter antropometri Sampel darah: LPS dan <i>LPS-binding lipoprotein</i> , serum glukosa, insulin, HOMA index, HDL, LDL, triasilgliserol, glutamate-pyruvate transaminase (GPT), glutamate-oxaloacetate transaminase (GOT), gamma-glutamyltransferase	mengurangi resiko penyakit jantung dan pembuluh darah, yang ditandai dengan menurunnya biomarker inflamasi seperti TNF- α , IL-6, IL-8, dan molekul adhesi antar sel yang larut-1.

Peneliti	Jenis probiotik	Sampel penelitian	Paramater yang dinilai	Kesimpulan
			(γ -GT), <i>glycated haemoglobin</i> , <i>C-reactive protein (Hs-CRP)</i> dan biomarker inflamasi.	
			Sampel feses	
Hofeld B, et al.[33]	<i>Lactobacillus Plantarum</i> 299v	15 pasien laki-laki dengan penyakit jantung koroner stabil	Ekokardiografi Sampel darah: IL-8, IL-12, leptin, SCFA, kolesterol total, HDL, LDL,	Peningkatan fungsi sel endotel pembuluh darah, penurunan proses inflamasi oleh IL-1 β dan TNF- α , penekanan proses inflamasi melalui TLR serta mendukung penekanan inflamasi melalui peningkatan regulasi sel-T. terjadi supresi dari transkrip <i>Guanylate binding protein 1 (GBP1)</i> , <i>Janus kinase 2 (JAK2)</i> , <i>TNF superfamily member 10 (TNFSF10)</i> Suplementasi <i>L. Plantarum</i> 299v juga meningkatkan kadar SCFA dalam tubuh terutama butirrat.
Moludi J, et al.[34]	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> Kombinasi dengan inulin (prebiotik)	96 pasien dengan penyakit jantung koroner	<i>Beck Depression Inventory (BDI)</i> , <i>MacNew questionnaire</i> dan <i>Spielberger state-trait anxiety inventory (STAI-Y)</i> untuk menilai tingkat depresi, <i>quality of life</i> , dan anxietas. Sampel darah : <i>Hs-CRP</i> , LPS, (TNF)- α , dan IL-10	Suplementasi probiotik dengan inulin memberikan efek menguntungkan pada depresi, anxietas, serta biomarker inflamasi. Pemberian kombinasi ini memberikan outcome lebih baik daripada diberikan secara terpisah.
Costanza A, et al.[35]	<i>Saccharomyces Boulardii</i>	20 pasien dengan NYHA-II dan NYHA-III dengan <i>Left Ventricle Ejection Fraction (LVEF)</i> <50%	Ekokardiografi Sampel darah: hitung leukosit, kreatinin, Hs-CRP, kolesterol total, asam urat	Pasien yang mendapat probiotik menunjukan penurunan biomarker inflamasi (CRP, asam urat, kreatinin) yang signifikan. Terdapat juga peningkatan fungsi jantung ditandai dengan meningkatnya LVEF dan diameter atrium kiri.

Studi-studi tersebut menunjukkan bahwa suplementasi probiotik pada pasien dengan gagal jantung memberikan peningkatan terhadap fungsi jantung serta menurunkan faktor risiko yang terkait. Suplementasi probiotik secara rutin dapat mempengaruhi mikrobiota dalam saluran cerna, mengurangi kadar *TMAO* dan *LPS* dengan cara mengurangi populasi bakteri patogen.

Prebiotik sendiri merupakan produk alami yang dapat ditambahkan kedalam makanan. Prebiotik dapat di fermentasi oleh bakteri terutama *Lactobacillus* dan *Bifidobacterium* menjadi *SCFA* di saluran cerna sehingga mempengaruhi komposisi dari bakteri saluran cerna dan memperbaiki homeostasis. Prebiotik juga dapat mempengaruhi kondisi saluran cerna, seperti menurunkan pH, maupun mencegah pertumbuhan bakteri patogen dalam kolon. Pertumbuhan bakteri patogen yang terhambat menyebabkan proses pembentukan *TMAO* terhambat. Peran prebiotik dalam menurunkan respon inflamasi dan berpengaruh terhadap keseimbangan mikrobiota dalam saluran cerna memberikan banyak manfaat terhadap pasien dengan gagal jantung [36,37]. Pemberian kombinasi prebiotik dan probiotik dapat memberikan manfaat lebih dibandingkan pemberian secara terpisah [13,34].

Pemilihan Diet yang Tepat

Berdasarkan guideline yang tersedia, *Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH)* direkomendasikan karena tinggi akan antioksidan dan potasium. Restriksi dari natrium membantu pasien terhindar dari hipertensi sebagai faktor risiko dari gagal jantung. diet *DASH* berpotensi meningkatkan perbaikan pada tekanan darah, berat badan, kolesterol LDL, fungsi jantung, kemampuan beraktivitas, serta kualitas hidup [1,38,39]. didapatkan adanya hubungan antara intake serat yang rendah dengan gangguan keseimbangan mikrobiota pada pasien dengan gagal jantung [40]. Lebih lanjut, penelitian menunjukkan bahwa diet tinggi asam lemak jenuh dan rendah serat menyebabkan meningkatnya populasi bakteri patogen dalam saluran cerna [41]. Komposisi diet tinggi serat yang berasal dari buah dan sayur menyediakan bahan fermentasi bagi bakteri pada saluran cerna untuk membentuk *SCFA* terutama asetat. Dampak dari diet tinggi serat dapat memperbaiki keseimbangan bakteri, serta memberikan efek anti-inflamasi dengan mengurangi sirkulasi *TMAO* serta *LPS* [42,43]. Diet vegan (diet dengan basis sayur) juga memberikan hasil positif dan perbaikan pada pasien dengan gagal jantung, serta defisiensi mikronutrien tertentu (koenzim Q10, zinc, tembaga, selenium, dan besi) dapat memperburuk kondisi gagal jantung [44,45].

SIMPULAN

Studi studi beberapa dekade terakhir menunjukkan bahwa keseimbangan mikrobiota di saluran pencernaan turut serta dalam patogenesis dari aterosklerosis, penyakit jantung koroner, dan gagal jantung. mikrobiota yang bersifat patogen membentuk *TMA* yang diproses menjadi *TMAO* di hepar, serta *LPS* yang keluar menembus barier mukosa usus dan lepas kedalam sirkulasi sehingga memicu terjadinya inflamasi. Kondisi ini mengakibatkan terjadinya gangguan pada endotel pembuluh darah, berperan dalam proses aterosklerosis, yang lebih lanjut berperan dalam remodeling jantung. Gangguan keseimbangan mikrobiota juga berpengaruh terhadap bakteri yang menghasilkan *SCFA* sebagai sumber energi pengganti pada pasien gagal jantung. banyak studi yang menunjukkan bahwa pemberian probiotik dan prebiotik pada pasien dengan gagal jantung memberikan perbaikan pada keseimbangan mikrobiota. Hal ini lebih lanjut dapat memperbaiki fungsi jantung dan menurunkan faktor risiko terhadap gagal jantung. diet *DASH* dan diet tinggi serat juga dipercaya memberikan perubahan positif pada progresifitas penyakit. Namun tentu hal ini harus diimbangi dengan tatalaksana medikamentosa sesuai *guideline* sehingga dapat memberikan hasil terbaik bagi pasien dan kualitas hidup pasien.

PUSTAKA ACUAN

1. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2022;145:E895–1032. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001063>.
2. Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, Hoes AW. Epidemiology of heart failure. *Eur J Heart Fail* 2020;22:1342–56. <https://doi.org/10.1002/ehhf.1858>.
3. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Baumbach A, Böhm M, Burri H, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021;42:3599–726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>.
4. Beale AL, O'Donnell JA, Nakai ME, Nanayakkara S, Vizi D, Carter K, et al. The gut microbiome of heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Heart Assoc* 2021;10. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.020654>.
5. Forkosh E, Ilan Y. The heart-gut axis: New target for atherosclerosis and congestive heart failure therapy. *Open Heart* 2019;6. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2018-000993>.
6. Matsiras D, Bezati S, Ventoulis I, Verras C, Parissis J, Polyzogopoulou E. Gut Failure: A Review of the Pathophysiology and Therapeutic Potentials in the Gut–Heart Axis. *J Clin Med* 2023;12:2567. <https://doi.org/10.3390/jcm12072567>.
7. Richards LB, Li M, van Esch BCAM, Garssen J, Folkerts G. The effects of short-chain fatty acids on the cardiovascular system. *PharmaNutrition* 2016;4:68–111. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.phanu.2016.02.001>.
8. Zhang Y, Wang Y, Ke B, Du J. TMAO: how gut microbiota contributes to heart failure. *Translational Research* 2021;228:109–25. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2020.08.007>.
9. Reina-Couto M, Pereira-Terra P, Quelhas-Santos J, Silva-Pereira C, Albino-Teixeira A, Sousa T. Inflammation in Human Heart Failure: Major Mediators and Therapeutic Targets. *Front Physiol* 2021;12. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.746494>.
10. Schwinger RHG. Pathophysiology of heart failure. *Cardiovasc Diagn Ther* 2021;11. <https://doi.org/10.21037/CDT-20-302>.
11. Chen L, Li S, Ai L, Zhou J, Huang J, Xu F, et al. The Correlation Between Heart Failure and Gut Microbiome Metabolites. *Infectious Microbes and Diseases* 2020;2:136–43. <https://doi.org/10.1097/im9.0000000000000042>.
12. Fuke N, Nagata N, Suganuma H, Ota T. Regulation of gut microbiota and metabolic endotoxemia with dietary factors. *Nutrients* 2019;11. <https://doi.org/10.3390/nu11102277>.
13. Moludi J, Maleki V, Jafari-Vayghyan H, Vaghef-Mehrabany E, Alizadeh M. Metabolic endotoxemia and cardiovascular disease: A systematic review about potential roles of prebiotics and probiotics. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2020;47:927–39. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.13250>.
14. Zhao P, Zhao S, Tian J, Liu X. Significance of Gut Microbiota and Short-Chain Fatty Acids in Heart Failure. *Nutrients* 2022;14. <https://doi.org/10.3390/nu14183758>.
15. Yuzefpolskaya M, Bohn B, Nasiri M, Zuver AM, Onat DD, Royzman EA, et al. Gut microbiota, endotoxemia, inflammation, and oxidative stress in patients with heart failure, left ventricular assist device, and transplant. *Journal of Heart and Lung Transplantation* 2020;39:880–90. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.02.004>.

16. Doenst T, Nguyen TD, Abel ED. Cardiac metabolism in heart failure: Implications beyond atp production. *Circ Res* 2013;113:709–24. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.113.300376>.
17. Carley AN, Maurya SK, Fasano M, Wang Y, Selzman CH, Drakos SG, et al. Short-Chain Fatty Acids Outpace Ketone Oxidation in the Failing Heart. *Circulation* 2021;143:1797–808. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052671>.
18. Palm CL, Nijholt KT, Bakker BM, Westenbrink BD. Short-Chain Fatty Acids in the Metabolism of Heart Failure – Rethinking the Fat Stigma. *Front Cardiovasc Med* 2022;9. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.915102>.
19. Ohira H, Tsutsui W, Fujioka Y. Are short chain fatty acids in gut microbiota defensive players for inflammation and atherosclerosis? *J Atheroscler Thromb* 2017;24:660–72. <https://doi.org/10.5551/jat.RV17006>.
20. Bartolomaeus H, Balogh A, Yakoub M, Homann S, Markó L, Höges S, et al. Short-Chain Fatty Acid Propionate Protects from Hypertensive Cardiovascular Damage. *Circulation* 2019;139:1407–21. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036652>.
21. Xu M, Jiang Z, Wang C, Li N, Bo L, Zha Y, et al. Acetate attenuates inflammasome activation through GPR43-mediated Ca²⁺-dependent NLRP3 ubiquitination. *Exp Mol Med* 2019;51. <https://doi.org/10.1038/s12276-019-0276-5>.
22. Yukino-Iwashita M, Nagatomo Y, Kawai A, Taruoka A, Yumita Y, Kagami K, et al. Short-Chain Fatty Acids in Gut–Heart Axis: Their Role in the Pathology of Heart Failure. *J Pers Med* 2022;12. <https://doi.org/10.3390/jpm12111805>.
23. Bean LD, Wing JJ, Harris RE, Smart SM, Raman S V, Milks MW. Transferrin predicts trimethylamine-N-oxide levels and is a potential biomarker of cardiovascular disease. *BMC Cardiovasc Disord* 2022;22:209. <https://doi.org/10.1186/s12872-022-02644-3>.
24. Zhang Y, Wang Y, Ke B, Du J. TMAO: how gut microbiota contributes to heart failure. *Translational Research* 2021;228:109–25. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2020.08.007>.
25. Crisci G, Israr MZ, Cittadini A, Bossone E, Suzuki T, Salzano A. Heart failure and trimethylamine N-oxide: time to transform a ‘gut feeling’ in a fact? *ESC Heart Fail* 2023;10:1–7. <https://doi.org/10.1002/ehf2.14205>.
26. Li X, Geng J, Zhao J, Ni Q, Zhao C, Zheng Y, et al. Trimethylamine N-oxide exacerbates cardiac fibrosis via activating the NLRP3 inflammasome. *Front Physiol* 2019;10. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00866>.
27. Zhen J, Zhou Z, He M, Han HX, Lv EH, Wen PB, et al. The gut microbial metabolite trimethylamine N-oxide and cardiovascular diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023;14. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1085041>.
28. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. 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;11:506–14. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2014.66>.
29. Gibson GR, Scott KP, Rastall RA, Tuohy KM, Hotchkiss A, Dubert-Ferrandon A, et al. Dietary prebiotics: current status and new definition. *Food Science & Technology Bulletin: Functional Foods* 2010;7:1–19. <https://doi.org/10.1616/1476-2137.15880>.
30. Moludi J, Alizadeh M, Davari M, Golmohammadi A, Maleki V. The efficacy and safety of probiotics intervention in attenuating cardiac remodeling following myocardial infraction: Literature review and study protocol for a randomized, double-blinded, placebo

- controlled trial. *Contemp Clin Trials Commun* 2019;15. <https://doi.org/10.1016/j.conctc.2019.100364>.
31. Gan XT, Ettinger G, Huang CX, Burton JP, Haist J V., Rajapurohitam V, et al. Probiotic administration attenuates myocardial hypertrophy and heart failure after myocardial infarction in the rat. *Circ Heart Fail* 2014;7:491–9. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000978>.
32. Tenorio-Jiménez C, Martínez-Ramírez MJ, Tercero-Lozano M, Arraiza-Irigoyen C, Del Castillo-Codes I, Olza J, et al. Evaluation of the effect of *Lactobacillus reuteri* V3401 on biomarkers of inflammation, cardiovascular risk and liver steatosis in obese adults with metabolic syndrome: A randomized clinical trial (PROSIR). *BMC Complement Altern Med* 2018;18. <https://doi.org/10.1186/s12906-018-2371-x>.
33. Hofeld BC, Puppala VK, Tyagi S, Ahn KW, Anger A, Jia S, et al. *Lactobacillus plantarum* 299v probiotic supplementation in men with stable coronary artery disease suppresses systemic inflammation. *Sci Rep* 2021;11. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-83252-7>.
34. Moludi J, Khedmatgozar H, Nachvak SM, Abdollahzad H, Moradinazar M, Sadeghpour tabaei A. The effects of co-administration of probiotics and prebiotics on chronic inflammation, and depression symptoms in patients with coronary artery diseases: a randomized clinical trial. *Nutr Neurosci* 2022;25:1659–68. <https://doi.org/10.1080/1028415X.2021.1889451>.
35. Costanza AC, Moscovitch SD, Faria Neto HCC, Mesquita ET. Probiotic therapy with *Saccharomyces boulardii* for heart failure patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial. *Int J Cardiol* 2015;179:348–50. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.11.034>.
36. Wu H, Chiou J. Potential benefits of probiotics and prebiotics for coronary heart disease and stroke. *Nutrients* 2021;13. <https://doi.org/10.3390/nu13082878>.
37. Farias D de P, de Araújo FF, Neri-Numa IA, Pastore GM. Prebiotics: Trends in food, health and technological applications. *Trends Food Sci Technol* 2019;93:23–35. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2019.09.004>.
38. Wickman BE, Enkhmaa B, Ridberg R, Romero E, Cadeiras M, Meyers F, et al. Dietary management of heart failure: Dash diet and precision nutrition perspectives. *Nutrients* 2021;13. <https://doi.org/10.3390/nu13124424>.
39. Challa HJ, Ameer MA, Uppaluri KR. DASH Diet To Stop Hypertension. 2023.
40. Mayerhofer CCK, Kummen M, Holm K, Broch K, Awoyemi A, Vestad B, et al. Low fibre intake is associated with gut microbiota alterations in chronic heart failure. *ESC Heart Fail* 2020;7:456–66. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12596>.
41. Bailén M, Bressa C, Martínez-López S, González-Soltero R, Montalvo Lominchar MG, San Juan C, et al. Microbiota Features Associated With a High-Fat/Low-Fiber Diet in Healthy Adults. *Front Nutr* 2020;7. <https://doi.org/10.3389/fnut.2020.583608>.
42. Thomson C, Garcia AL, Edwards CA. Interactions between dietary fibre and the gut microbiota. *Proceedings of the Nutrition Society*, vol. 80, Cambridge University Press; 2021, p. 398–408. <https://doi.org/10.1017/S0029665121002834>.
43. Cronin P, Joyce SA, O'toole PW, O'connor EM. Dietary fibre modulates the gut microbiota. *Nutrients* 2021;13. <https://doi.org/10.3390/nu13051655>.
44. Alasmre FA, Alotaibi HA. Plant-Based Diet: A Potential Intervention for Heart Failure. *Cureus* 2020. <https://doi.org/10.7759/cureus.8282>.

45. Laksono S, Fiyani N. Defisiensi Mikronutrien pada Gagal Jantung: Disfungsi Mitokondrial sebagai Patofisiologi. *UMI Medical Journal* 2022;7:141–51. <https://doi.org/10.33096/umj.v7i2.220>.
46. Madan S, Mehra MR. The heart–gut microbiome axis in advanced heart failure. *Journal of Heart and Lung Transplantation* 2020;39:891–3. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.04.003>.