

PERAN POTENSIAL BIOMARKER MOLEKULER DALAM MENILAI EFEKTIVITAS KLINIS INTERVENSI PROBIOTIK PADA PENYAKIT SALURAN PENCERNAAN

The Potential Role of Molecular Biomarkers in Assessing the Clinical Efficacy of Probiotic Interventions in Gastrointestinal Diseases

Gasela Zaliani Balqis*¹, Jessika Cahya Ningrum², Giska Tri Putri³, Maya Ganda Ratna⁴

***^{1,2,3,4}Universitas Lampung**

***Correspondence Author: gaselazaliani@gmail.com**

Abstract

Gastrointestinal diseases represent a significant global health burden and require complex management. Current assessments of probiotic efficacy often rely on subjective patient reports, which can be potentially biased. This review aims to explore the potential of molecular biomarkers to provide objective measures of therapeutic response. A narrative review was conducted through PubMed, Google Scholar, and Cochrane databases. The literature was screened using the PICO framework, focusing on gastrointestinal diseases, probiotic interventions, and molecular biomarker outcomes. Probiotic therapy effectively modulates the gut-brain axis and restores microbiota homeostasis. Specific biomarkers such as fecal calprotectin (inflammation), malondialdehyde (oxidative stress), and zonulin and occludin (barrier integrity) have been shown to be robust indicators for patient monitoring. Changes in these biomarkers significantly correlate with improvements in clinical symptoms, such as pain reduction and normalization of stool consistency. The integration of molecular biomarkers provides an objective, evidence-based framework for evaluating the efficacy of probiotic therapy, supporting the transition to precision medicine in gastroenterology.

Keywords: Biomarker; Gastrointestinal; Inflammation; Probiotic; SCFA; Tight Junction

Abstrak

Penyakit saluran cerna merupakan beban kesehatan global yang signifikan dan memerlukan manajemen kompleks. Penilaian efikasi probiotik saat ini sering bergantung pada laporan subjektif pasien yang berpotensi bias. Tinjauan ini bertujuan mengeksplorasi potensi biomarker molekuler dalam menyediakan pengukuran objektif terhadap respons terapeutik. Tinjauan naratif dilakukan melalui database PubMed, Google Scholar, dan Cochrane. Literatur disaring menggunakan kerangka PICO yang berfokus pada penyakit pencernaan, intervensi probiotik, dan luaran biomarker molekuler. Terapi probiotik efektif memodulasi aksis usus-otak dan memulihkan homeostasis mikrobiota. Biomarker spesifik seperti fecal calprotectin (inflamasi), malondialdehid (stres oksidatif), serta zonulin dan occludin (integritas barrier) terbukti menjadi indikator kuat pemantauan pasien. Perubahan biomarker ini berkorelasi signifikan dengan perbaikan gejala klinis seperti berkurangnya rasa nyeri dan normalisasi konsistensi feses. Integrasi biomarker molekuler menyediakan kerangka kerja objektif dan berbasis bukti untuk mengevaluasi keberhasilan terapi probiotik. Hal ini mendukung transisi menuju kedokteran presisi dalam bidang gastroenterologi.

Kata Kunci: Biomarker; Saluran Pencernaan; Peradangan; Probiotik; SCFA; Sambungan Ketat

PENDAHULUAN

Penyakit saluran cerna saat ini mewakili beban kesehatan global yang sangat signifikan dan memerlukan manajemen klinis yang kompleks. Berbagai gangguan sistem pencernaan, mulai dari penyakit inflamasi usus hingga gangguan fungsional, sering kali berdampak buruk pada kualitas hidup pasien serta meningkatkan biaya perawatan kesehatan di seluruh dunia. Upaya untuk mencapai pemulihan kesehatan pencernaan yang optimal memerlukan pendekatan yang terintegrasi antara pemahaman patofisiologi dan intervensi yang tepat sasaran.¹

Meskipun terapi probiotik telah menjadi intervensi yang umum dan populer dalam menangani masalah pencernaan, evaluasi efikasi klinisnya masih menghadapi tantangan besar. Selama ini, penilaian keberhasilan terapi sering kali hanya bergantung pada laporan subjektif pasien mengenai gejala yang dirasakan, seperti tingkat nyeri atau kenyamanan perut. Hal ini menyebabkan adanya potensi bias dalam menentukan apakah suatu terapi benar-benar memberikan perbaikan struktural dan fungsional pada tingkat seluler.²

Guna mengatasi keterbatasan tersebut, penggunaan biomarker molekuler muncul sebagai alat ukur yang krusial untuk memberikan data objektif terhadap respons terapeutik. Biomarker didefinisikan sebagai molekul biologis dalam cairan tubuh atau jaringan yang menjadi tanda dari proses biologis normal, kondisi patogenik, atau respons terhadap intervensi medis. Dalam gastroenterologi, biomarker berfungsi sebagai alat diagnosis, prediktor perkembangan penyakit, penentu prognosis, serta indikator keberhasilan terapi.³

Spektrum biomarker molekuler pada sistem pencernaan mencerminkan berbagai proses patofisiologis yang saling berkaitan, mulai dari inflamasi hingga fungsi metabolik. Beberapa kategori utama meliputi biomarker inflamasi seperti fecal calprotectin dan sitokin, biomarker stres oksidatif seperti malondialdehid (MDA), serta protein integritas barrier usus seperti zonulin dan occludin. Selain itu, biomarker metabolik seperti *Short-Chain Fatty Acids* (SCFA) memberikan gambaran mengenai kesehatan mikrobiota dan aktivitas fermentasi di dalam usus.⁴

Probiotik memengaruhi kesehatan saluran cerna melalui modulasi komposisi mikrobiota dan penguatan pertahanan mukosa. Mekanisme kerjanya mencakup stabilisasi protein tight junction, penekanan sitokin pro-inflamasi, serta peningkatan kapasitas antioksidan endogen. Melalui intervensi ini, probiotik bertujuan untuk mengembalikan kondisi homeostasis atau eubiosis, yang dicirikan oleh keragaman mikroba yang tinggi dan integritas dinding usus yang utuh.⁴

Tinjauan ini bertujuan untuk mengeksplorasi secara mendalam potensi biomarker molekuler dalam menilai respons klinis terapi probiotik pada penyakit saluran cerna. Dengan mengintegrasikan data dari berbagai studi klinis terbaru, diharapkan terbentuk sebuah kerangka kerja yang lebih presisi dan terukur dalam bidang gastroenterologi. Fokus utama diarahkan pada bagaimana perubahan pada biomarker molekuler ini berkorelasi langsung dengan perbaikan gejala klinis yang dirasakan oleh pasien.

METODE

Penulisan ini menggunakan desain tinjauan naratif untuk melakukan evaluasi mendalam terhadap literatur yang berkaitan dengan peran biomarker molekuler dalam terapi probiotik. Proses pencarian data dilakukan secara komprehensif pada bulan Januari 2026. Sumber data dikumpulkan dari tiga database ilmiah bereputasi tinggi, yaitu PubMed, Google Scholar, dan Cochrane, guna memastikan kualitas dan kredibilitas informasi yang disajikan.

Strategi pencarian literatur dijalankan dengan menggunakan kombinasi kata kunci yang disusun secara alfabetis untuk menjaga akurasi hasil pencarian. Kata kunci yang digunakan meliputi *biomarker*, *gastrointestinal*, *inflammation*, *probiotic*, dan *tight junction*. Naskah yang dikumpulkan dibatasi pada artikel penelitian yang diterbitkan dalam Bahasa Indonesia.

Seleksi literatur dilakukan dengan menerapkan kriteria inklusi dan eksklusi yang ketat berdasarkan kerangka PICO (*Population, Intervention, Comparison, Outcome*). Populasi yang menjadi fokus adalah individu dengan berbagai penyakit saluran cerna, dengan intervensi berupa pemberian terapi probiotik. Luaran yang dinilai mencakup perubahan pada biomarker molekuler yang memengaruhi perbaikan kondisi klinis atau patofisiologis penyakit.

Penyaringan naskah dilakukan melalui beberapa tahap yang transparan, dimulai dari peninjauan judul, pembacaan abstrak, hingga analisis teks lengkap (full-text). Artikel akan dikeluarkan (eksklusi) apabila data mengenai biomarker tidak dijabarkan secara spesifik atau naskah tidak tersedia secara utuh. Langkah-langkah ini diambil untuk menjamin validitas data yang kemudian dimasukkan ke dalam tabel ekstraksi dan dianalisis lebih lanjut dalam bagian pembahasan.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Tabel 1. Ringkasan Studi Klinis Pengaruh Terapi Probiotik terhadap Biomarker Molekuler dan Respons Klinis pada Penyakit Saluran Cerna

Peneliti & Tahun	Populasi & Desain Studi	Intervensi & Dosis	Biomarker Molekuler yang Diukur	Hasil Utama (Respons Klinis)
Gomi et al. (2018) ⁵	100 orang dewasa sehat dengan gejala lambung; RCT	<i>B. bifidum</i> YIT 10347; 3×10^7 cfu/mL (4 minggu)	Kortisol saliva (biomarker stres) dan tes napas asetat ¹³ C	Penurunan signifikan pada nyeri epigastrium dan ketidaknyamanan pascaprandial ($p < 0,05$).
Ohtsuka et al. (2017) ⁶	106 individu dengan Dispepsia Fungsional (FD); RCT	<i>L. gasseri</i> OLL2716; $2,5 \times 10^9$ CFU per yoghurt (12 minggu)	Skala Likert 7-poin untuk gejala lambung	Tingkat eliminasi gejala FD lebih tinggi pada kelompok probiotik (35,2%) dibandingkan plasebo (17,3%).

Nakae et al. (2016) ⁷	44 pasien FD dan 44 kontrol sehat; Intervensi terbuka	<i>L. gasseri</i> OLL2716; 1×10^9 CFU per hari (12 minggu)	Mikrobiota cairan lambung (<i>Prevotella</i>) dan Serum Pepsinogen I (PGI)	Restorasi mikrobiota lambung mendekati normal dan perbaikan signifikan pada gejala klinis nyeri lambung.
Guo et al. (2024) ⁸	Anak-anak pengguna antibiotik; RCT	<i>S. boulardii</i> + <i>B. infantis</i> ; 1×10^8 CFU (selama durasi antibiotik)	Diversitas mikrobiota usus (16S rRNA: Chao1 & OTUs)	Penurunan insidensi diare terkait antibiotik (14,0% vs 25,7%) dan durasi diare yang lebih pendek.
Zhou et al. (2022) ⁹	Anak-anak pengguna antibiotik; RCT	<i>B. animalis</i> BB-12 + <i>L. rhamnosus</i> GG; 10^{10} CFU (selama terapi)	Kadar SCFA (Asetat, Propionat, Butirat) dan diversitas Shannon	Peningkatan kadar SCFA total dan diversitas mikrobiota yang lebih stabil guna menjaga integritas mukosa.
Li et al. (2025) ¹⁰	120 pasien IBS; RCT	Campuran <i>Lactobacillus</i> & <i>Bifidobacterium</i> ; 1×10^{10} CFU (12 minggu)	Zonulin, Occludin, Claudin-1, CRP, Fecal Calprotectin, dan sitokin (TNF- α , IL-6)	Penurunan Zonulin dan marker inflamasi (CRP, TNF- α); peningkatan Occludin serta perbaikan skor nyeri abdomen.
Kluijfhout et al. (2020) ¹¹	46 anak dengan gastroenteritis akut; RCT	Multi-strain probiotik + FOS (7 hari)	Konsistensi feses dan durasi diare	Normalisasi konsistensi feses lebih cepat (46% pada hari ke-2) dan durasi diare yang lebih pendek secara signifikan.
Mitelmão et al. (2022) ¹²	74 dewasa dengan konstipasi fungsional kronis; RCT	<i>B. breve</i> , <i>B. lactis</i> , <i>B. longum</i> , <i>B. bifidum</i> (8 minggu)	Konsistensi feses (Bristol Stool Scale) dan frekuensi buang air besar	Peningkatan frekuensi BAB secara signifikan (dari 2,9 menjadi 5,1 kali/minggu) dan feses menjadi lebih lunak.

Reduksi Gejala Lambung melalui Modulasi Stres (Gomi et al., 2018)

Intervensi menggunakan *Bifidobacterium bifidum* YIT 10347 pada orang dewasa dengan keluhan lambung sementara menunjukkan hasil klinis yang signifikan dalam meredakan ketidaknyamanan pascaprandial dan nyeri epigastrium. Secara molekuler, efektivitas ini dipantau melalui kadar kortisol saliva sebagai biomarker stres, di mana penurunan kadar kortisol berkorelasi dengan pemulihan gejala. Selain itu, perbaikan fungsional diukur melalui percepatan pengosongan lambung menggunakan tes napas asetat ¹³C. Temuan

ini menegaskan bahwa probiotik dapat memengaruhi aksis usus-otak untuk memperbaiki fungsi pencernaan tanpa menimbulkan efek samping medis yang memberatkan.^{5,13}

Eliminasi Gejala Dispepsia Fungsional (Ohtsuka et al., 2017)

Studi pada populasi penderita dispepsia fungsional (FD) tanpa infeksi *H. pylori* menunjukkan bahwa pemberian *Lactobacillus gasseri* OLL2716 secara rutin mampu mengeliminasi gejala klinis secara lebih efektif dibandingkan plasebo. Tingkat eliminasi gejala mencapai 35,2% pada kelompok probiotik, hampir dua kali lipat dari kelompok kontrol. Manfaat utama terlihat pada subtipenya Postprandial Distress Syndrome (PDS), yang mencakup perbaikan signifikan pada rasa kenyang yang mengganggu setelah makan dan perut kembung. Penggunaan berkala yoghurt probiotik ini direkomendasikan sebagai metode pemeliharaan kesehatan lambung yang aman bagi penderita dispepsia.^{6,14}

Restorasi Mikrobiota Lambung dan Biomarker Pepsinogen (Nakae et al., 2016)

Pasien FD sering kali mengalami kondisi disbiosis pada cairan lambung yang ditandai dengan rendahnya kelimpahan genus *Prevotella*. Pemberian *L. gasseri* OLL2716 selama 12 minggu terbukti mampu merestorasi struktur komunitas bakteri lambung hingga mendekati profil orang sehat, yang secara langsung memperbaiki gejala nyeri epigastrium. Selain perubahan mikrobiota, studi ini menonjolkan penggunaan Serum Pepsinogen I (PGI) dan rasio PGI/II sebagai biomarker serum untuk menilai efikasi pengobatan. Hasil ini menunjukkan bahwa intervensi mikrobial dapat memulihkan keseimbangan ekosistem lambung sekaligus memperbaiki fungsi sekresi lambung.^{7,15}

Pencegahan Diare Terkait Antibiotik melalui Diversitas Mikrobiota (Guo et al., 2024)

Penggunaan antibiotik pada anak-anak sering kali merusak kekayaan spesies mikrobiota usus, namun kombinasi *Saccharomyces boulardii* dan *Bifidobacterium infantis* mampu memitigasi dampak tersebut. Secara klinis, insidensi diare terkait antibiotik (AAD) menurun drastis menjadi 14% dibandingkan 25,7% pada plasebo. Analisis molekuler melalui sekuensing 16S rRNA menunjukkan bahwa kelompok probiotik mempertahankan keberagaman alfa (indeks Chao1 dan OTUs) yang lebih tinggi selama paparan antibiotik. Hal ini membuktikan bahwa probiotik bekerja sebagai pelindung stabilitas mikrobiota usus dari gangguan eksternal yang agresif.^{16,17}

Produksi Metabolit SCFA dan Proteksi Mukosa (Zhou et al., 2022)

Studi multispesies yang melibatkan *B. lactis* BB-12 dan *L. rhamnosus* GG menyoroti pentingnya biomarker metabolik dalam pencegahan AAD pada anak¹⁷. Intervensi ini tidak hanya menurunkan durasi diare secara signifikan ($4,29 \pm 1,63$ hari), tetapi juga meningkatkan kadar total Short-Chain Fatty Acids (SCFA) seperti asetat, propionat, dan butirrat di dalam lumen usus. Peningkatan kadar SCFA ini sangat krusial karena metabolit tersebut berfungsi menjaga integritas mukosa usus dan menyediakan energi bagi sel epitel¹⁹. Penjagaan diversitas mikrobiota yang lebih stabil (indeks Shannon) memastikan fungsi perlindungan usus tetap optimal selama terapi antibiotik berlangsung.^{9,18,19}

Perbaikan Barrier Intestinal dan Penurunan Inflamasi pada IBS (Li et al., 2025)

Pada pasien *Irritable Bowel Syndrome* (IBS), terapi probiotik multispecies selama 12 minggu memberikan hasil komprehensif pada integritas dinding usus dan respon imun. Penurunan biomarker zonulin serum menandakan perbaikan permeabilitas usus, sementara peningkatan ekspresi protein tight junction (occludin dan claudin-1) menunjukkan pemulihan struktur epitel. Secara bersamaan, marker inflamasi sistemik dan lokal seperti CRP, TNF- α , IL-6, dan Fecal Calprotectin mengalami penurunan signifikan mulai minggu ke-423. Perubahan biomarker molekuler ini berkorelasi kuat dengan penurunan skor nyeri abdomen dan peningkatan kepuasan pola buang air besar pada pasien.^{10,20-24}

Normalisasi Konsistensi Feses pada Gastroenteritis Akut (Kluijfhout et al., 2020)

Penggunaan sinbiotik multi-strain (probiotik + FOS) sebagai terapi tambahan pada anak dengan gastroenteritis akut terbukti mempercepat kembalinya konsistensi feses yang normal. Hasil klinis menunjukkan bahwa 46% subjek mencapai bentuk feses normal pada hari kedua, secara signifikan lebih cepat dibandingkan kelompok kontrol. Durasi total diare juga berkurang secara bermakna menjadi rata-rata 3,04 hari. Percepatan pemulihan ini menunjukkan bahwa probiotik membantu meregenerasi fungsi absorpsi usus yang terganggu akibat infeksi akut.^{8,11,25}

Peningkatan Frekuensi BAB pada Konstipasi Fungsional (Mitelmão et al., 2022)

Intervensi probiotik multi-strain pada pasien dewasa dengan konstipasi kronis menunjukkan perbaikan klinis yang nyata pada motilitas usus. Frekuensi buang air besar meningkat secara signifikan dari rata-rata 2,9 kali menjadi 5,1 kali per minggu. Berdasarkan biomarker Bristol Stool Scale, terjadi peningkatan skor konsistensi feses yang menandakan perubahan feses dari keras menjadi lebih lunak dan normal. Selain itu, perbaikan gejala ini disertai dengan penurunan skor nyeri abdomen yang signifikan, membuktikan efektivitas probiotik dalam mengatur transit intestinal dan kenyamanan pencernaan secara keseluruhan.^{12,26,27}

KESIMPULAN

Integrasi biomarker molekuler ke dalam penilaian klinis menyediakan kerangka kerja yang kuat dan objektif untuk mengevaluasi keberhasilan terapi probiotik pada berbagai penyakit pencernaan. Penggunaan indikator spesifik seperti Fecal Calprotectin untuk inflamasi, Malondialdehyde (MDA) untuk stres oksidatif, serta Zonulin dan Occludin untuk integritas barrier intestinal terbukti efektif dalam memantau perbaikan kondisi pasien secara akurat. Temuan literatur menegaskan bahwa perubahan pada tingkat molekuler ini berkorelasi secara signifikan dengan perbaikan gejala klinis, termasuk pengurangan intensitas nyeri abdomen, normalisasi konsistensi feses, dan pemulihan frekuensi buang air besar. Probiotik bekerja dengan cara memodulasi mikrobiota intestinal menuju kondisi eubiosis, meningkatkan produksi metabolit bermanfaat seperti Short-Chain Fatty Acids (SCFA), serta menstabilkan protein tight junction untuk mencegah translokasi antigen patogen. Dengan demikian, penggunaan

biomarker memungkinkan peralihan dari penilaian subjektif laporan pasien menuju pengukuran berbasis bukti yang lebih presisi.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung, atas dukungan fasilitas dan sumber daya akademik yang diberikan selama penyusunan tinjauan ini. Apresiasi khusus disampaikan kepada Departemen Biokimia, Biologi Molekuler, dan Fisiologi, serta Departemen Farmakologi atas bimbingan teknis dan diskusi mendalam mengenai mekanisme molekuler biomarker serta farmakologi probiotik. Penulis juga berterima kasih kepada rekan-rekan sejawat yang telah memberikan masukan konstruktif dalam penyempurnaan naskah ini. Penulisan artikel ini dilakukan secara mandiri dan tidak menerima pendanaan eksternal khusus.

DAFTAR PUSTAKA

1. Simadibrata, M., Syam, A.F., Susilo, A., Purnomo, H.D., Mariadi, K. (2024). *Konsensus Nasional Penatalaksanaan Diare di Indonesia 2024*.
2. Syamsul M, Adzim P, Mardan K. (2025). Peran Mikrobioma dalam Kesehatan Manusia : Perspektif Baru dalam Pengobatan. *ALPHA J Sci Technol*, 1 (1): 23-27.
3. Simatupang, D.F., Mardiyah, D.U. (2024). *Biomarker*. Tohar Media.
4. Wangko, W.S. (2020). Physiological aspects of short-chain fatty acids (SCFA). *Med Scope J.*, 2 (1): 26-35.
5. Gomi A, Yamaji K, Watanabe O, Yoshioka M, Miyazaki K, Iwama Y. (2018). *Bifidobacterium bifidum* YIT 10347 fermented milk exerts beneficial effects on gastrointestinal discomfort and symptoms in healthy adults: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Dairy Sci*, 101 (6): 4830-4841.
6. Ohtsu T, Takagi A, Uemura N, Inoue K, Sekino H, Kawashima A. (2017). The Ameliorating Effect of *Lactobacillus gasseri* OLL2716 on Functional Dyspepsia in *Helicobacter pylori* -Uninfected Individuals: A Randomized Controlled Study. *Digestion*, 96 (2): 92-102.
7. Nakae H, Tsuda A, Matsuoka T, Mine T, Koga Y. (2016). Gastric microbiota in the functional dyspepsia patients treated with probiotic yogurt. *BMJ Open Gastroenterol*, 3 (1): 1-8.
8. Guo P, Wang W, Xiang Q, Pan C, Qiu Y, Li, T. (2024). Engineered probiotic ameliorates ulcerative colitis by restoring gut microbiota and redox homeostasis. *Cell Host Microbe*, 32 (9): 1502-1518.e9.
9. Zhou J, Li M, Chen Q, Li X, Chen L, Dong, Z. (2022). Programmable probiotics modulate inflammation and gut microbiota for inflammatory bowel disease treatment after effective oral delivery. *Nat Commun*, 13 (1).
10. Li E, Wang J, Guo B, Zhang, W. (2025). Effects of short-chain fatty acid-producing probiotic metabolites on symptom relief and intestinal barrier function in patients with irritable bowel syndrome: a double-blind, randomized controlled trial. *Front Cell Infect Microbiol*, 15: 1-11.
11. Kluijfhout S, Trieu T Van, Vandenplas, Y. (2020). Efficacy of the probiotic probiotical confirmed in acute gastroenteritis. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 23 (5): 464-471.

12. Mitelmão FCR, Häckel K, Bergamaschi C de C, Gerenutti M, Silva MT, Balcão, V.M. (2022). The effect of probiotics on functional constipation in adults: A randomized, double-blind controlled trial. *Med (United States)*, 101 (43): E31185.
13. Naufal F, Farizy DF, Utama, W.T. (2020). Psikobiotik: Peran Mikrobiota Usus Dalam Kesehatan Jiwa Psychobiotics : Role of Gut Microbiota in Mental Health. *Medula*, 10 (3): 545-551.
14. Ohtsu T, Haruma K, Ide Y, Takagi, A. (2021). The effect of continuous intake of lactobacillus gasseri oll2716 on mild to moderate delayed gastric emptying: A randomized controlled study. *Nutrients*, 13 (6).
15. Takagi A, Yanagi H, Ozawa H, Uemura N, Nakajima S, Inoue, K. (2016). Effects of Lactobacillus gasseri OLL2716 on Helicobacter pylori - Associated Dyspepsia: A Multicenter Randomized Double-Blind Controlled Trial. *Gastroenterol Res Pract*, 2016.
16. Patel BD, Kulkarni G, Chowdhuri S, Arya A, John KM, Doshi, A.S.P. (2025). Evaluation of Streptococcus faecalis, Clostridium butyricum, Bacillus mesentericus, Lactobacillus sporogenes, Saccharomyces Boulardi multistrain probiotic formulation in acute gastroenteritis: a real-world observational study (MAESTRO). *BMC Nutr*, 11 (1).
17. Kaur R, Gulati M, Singh, S.K. (2017). Role of synbiotics in polysaccharide assisted colon targeted microspheres of mesalamine for the treatment of ulcerative colitis. *Int J Biol Macromol*, 95: 438-450.
18. Merenstein D, Fraser CM, Roberts RF, Liu T, Grant-beurmann S, Tan, T.P. (2021). Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12 Protects against Antibiotic-Induced Functional and Compositional Changes in Human Fecal Microbiome.
19. Marzet CB, Burgos F, Del Compare M, Gerold I, Tabacco O, Vinderola, G. (2022). Approach to probiotics in pediatrics: the role of Lactobacillus rhamnosus GG. *Arch Argent Pediatr.*, 120 (1): E1-7.
20. Singh A, Verma A, Ashraf S, Sheikh, D.S. Role of gut microbiota in the pathogenesis of metabolic syndrome: an updated comprehensive. 5851-5861.
21. Peruhova M, Mihova A, Altankova I, Velikova, T. (2022). Specific Immunoglobulin E and G to Common Food Antigens and Increased Serum Zonulin in IBS Patients: A Single-Center Bulgarian Study. *Antibodies*, 11 (2).
22. Martínez C, Rodinõ-Janeiro BK, Lobo B, Stanifer ML, Klaus B, Granzow, M. (2017). MiR-16 and miR-125b are involved in barrier function dysregulation through the modulation of claudin-2 and cingulin expression in the jejunum in IBS with diarrhoea. *Gut*, 66 (9): 1597-15610.
23. Guo J-G, Rao Y-F, Jiang J, Li X, Zhu, S-M. (2023). MicroRNA-155-5p inhibition alleviates irritable bowel syndrome by increasing claudin-1 and ZO-1 expression. *Ann Transl Med*, 11 (2): 34.
24. Awad K, Barmeyer C, Bojarski C, Nagel O, Lee IM, Schweiger, M R. (2023). Epithelial Barrier Dysfunction in Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome (IBS-D) via Downregulation of Claudin-1. *Cells*.
25. Schnadower D, O'Connell KJ, VanBuren JM, Vance, C. (2017). Association Between Diarrhea Duration and Severity and Probiotic Efficacy



- in Children with Acute Gastroenteritis David. *Physiol Behav*, 176 (10): 139-148.
26. Lai H, Li Y, He Y, Chen F, Mi B, Li, J. (2023). Effects of dietary fibers or probiotics on functional constipation symptoms and roles of gut microbiota: a double-blinded randomized placebo trial. *Gut Microbes*, 15 (1): 1-15.
 27. Dimidi E, Christodoulides S, Scott SM, Whelan, K. (2017). Mechanisms of action of probiotics and the gastrointestinal microbiota on gut motility and constipation. *Adv Nutr*, 8 (3): 484-494.