

Interaksi Mikrobiota dan Otak Melalui Vagus, Sistem Imun, dan Metabolik

Ayu Tiara Fitri¹, Dwi Widyawati²

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

²Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Sultan Ageng Tirtayasa

Abstrak

Interaksi antara mikrobiota di usus dan sistem saraf pusat atau sering disebut *gut brain axis* melibatkan jalur saraf vagus, sistem imun mukosa dan sinyal metabolik mikroba. Tinjauan ini merangkum mekanisme dan bukti fisiologis pada manusia mengenai bagaimana ketiga jalur tersebut saling bekerja sama untuk memengaruhi fungsi kognitif, integrasi neurobiologis dan adektif. Hasil metabolit utama dari mikrobiota usus terdiri dari *Short Chain Fatty Acid* (SCFA), asam empedu sekunder, dan turunan triptofan yang nantinya dapat masuk kedalam sirkulasi dan memodulasi fungsi dari epitel, jalur saraf aferen, dan respon imun. Saraf vagus memiliki peran sebagai rute cepat untuk mentransmisikan sinyal mekanosensorik dan kimiawi dari mukosa menuju pusat otak. Sedangkan imun mukosa seperti GALT, sel dendritik, IgA, dan sitokin akan menerjemahkan perubahan komposisi mikroba menjadi sinyal sistematis yang dapat mempengaruhi mikroglia dan *blood brain barrier*. Sumber literatur yang dianalisis di dalam tinjauan ini berasal dari jurnal terindeks scopus dengan rentang tahun 2017-2025. Bukti pra-klinis dan beberapa laporan awal klinis menunjukkan adanya potensi intervensi untuk memodulasi jalur tersebut, namun bukti klinis yang terstandar masih terbatas.

Kata Kunci: Imun mukosa, Metabolit Mikroba, Mikrobiota usus, Saraf Vagus

Microbiota-Brain Interaction by the Vagus Nerve, Immune System, and Metabolism

Abstract

The interaction between the gut microbiota and the central nervous system, often referred to as the gut-brain axis, involves the vagus nerve pathway, the mucosal immune system, and microbial metabolic signals. This review summarizes the physiological mechanisms and evidence in humans regarding how these three pathways work together to influence cognitive function, neurobiological integration, and affect. The main metabolic products of the gut microbiota consist of Short Chain Fatty Acids (SCFAs), secondary bile acids, and tryptophan derivatives, which can then enter the circulation and modulate the function of the epithelium, afferent nerve pathways, and immune response. The vagus nerve serves as a rapid route for transmitting mechanosensory and chemical signals from the mucosa to the brainstem. Meanwhile, mucosal immunity such as GALT, dendritic cells, IgA, and cytokines will translate changes in microbial composition into systemic signals that can affect microglia and the blood-brain barrier. The literature sources analyzed in this review are from Scopus-indexed journals published between 2017-2025. Preclinical evidence and some early clinical reports suggest the potential for interventions to modulate this pathway, but standardized clinical evidence is still limited.

Keywords: Gut microbiota, Microbial metabolites, Mucosal immunity, Vagus nerve

Korespondensi: Ayu Tiara Fitri, S.Si., M.Biomed, Alamat Jl. Prof. Sumantri Brojonegoro No. 1 Bandar Lampung, HP: 081367977067, email: ayutiarafitri@fk.unila.ac.id

Pendahuluan

Gastrointestinal merupakan salah satu sistem tubuh yang di dalamnya terdapat beberapa jenis mikroba yang beragam. Komunikasi antara mikroba di usus dengan sistem saraf pusat disebut dengan mikrobiota gut brain axis, yang berperan dalam pengaturan fungsi glia, dan menjadikan target yang dapat di tindak lanjuti untuk memperbaiki perkembangan dan penyakit neurodegenerative. Penelitian terbaru menyebutkan jika perubahan komposisi pada

mikrobiota dan hasil metabolik dapat berpengaruh pada fungsi glia, sistem imun dengan penyakit seperti Parkinson dan alzheimer, dan berpengaruh pada *blood brain barrier*.¹ Tingkat organisme, hubungan antara sinyal saraf, respon imun mukosa, dan transfer metabolik menuju sirkulasi sistemik sehingga dapat mempengaruhi nafsu makan, ritme pencernaan, regulasi stress dan aspek afektif dan kognitif.²

Saraf yang menghubungkan antara usus dan otak adalah vagus. Vagus menjadi rute yang cepat dan fungsional untuk mengirimkan

sinyal aferen yang berasal dari mukosa usus menuju otak yang mengatur perilaku dan emosi. Mekanisme yang terjadi dimulai dari serabut aferen yang berada di vegal akan mentransmisikan informasi dalam bentuk mekanosensori dan kemosensori yang kemudian dikirimkan menuju nuclei batang otak. Bukti eksperimental yang dilakukan di hewan terlihat jika integritas vagus diperlukan untuk perubahan mikrobiota yang disebabkan oleh stress sehingga dapat mempengaruhi perilaku afektif dan neurogenesis di hippocampal.^{2,3}

Sistem imun yang berada di mukosa berperan sebagai mediator yang menerjemahkan perubahan mikrobiota menjadi sinyal proinflamasi atau imunosupresif. Sel imun seperti dendritik, sel T dan produksi IgA juga molekul efektor seperti sitokin dan TLR ligan pada sel imun yang berada di usus dapat menyebabkan teraktivasi mikroglia atau memodulasi fungsi *Blood Brain Barrier* (BBB) sehingga nantinya akan menghubungkan keadaan imun perifer dengan neuroinflamasi dan perubahan perilaku. Studi kilis terbaru menekankan jika modulasi imun yang diakibatkan oleh mikrobiota menjadi salah satu mekanisme sentral yang menghubungkan gangguan yang terjadi di gastrointestinal dan gejala neuropsikiatrik.⁴ metabolit yang dihasilkan di usus seperti *Short Chain Fatty Acid* (SCFA) akan terlihat dari plasma yang nantinya akan menunjukkan adanya korelasi dengan variasi klinis mengenai fungsi otak dan faktor risiko dari penyakit. Berbagai penelitian kohort melaporkan adanya hubungan antara metabolit spesifik dengan fungsi kognitif, *mood*, dan *outcome* penyakit kronis.⁵

Komponen dan Fungsi dasar Mikrobiota Usus

Mikrobiota pada manusia merupakan suatu sistem yang kompleks yang memiliki peran penting baik dari sisi kesehatan maupun patologi.⁶ Mikrobiota yang terdapat di usus terdiri dari berbagai macam mikroorganisme seperti bakteri, archaea, virus dan jamur. Mikroorganisme tersebut memiliki peran dalam kontribusi sistem pencernaan untuk substrat yang tidak dapat dicerna oleh host, membantu sintesis molekul bioaktif yang

dapat mempengaruhi organ melalui metabolit dan interaksi antar imun.^{7,8}

Salah satu jenis metabolit yang dihasilkan oleh mikrobiota yaitu *Short Chain Fatty Acid* (SCFA) yang terdiri dari asetat, propionate dan butirat. Pada usus SCFA ini memiliki peran untuk memberikan energi bagi sel epitel, membantu mempertahankan lapisan pada mucus, dan mempengaruhi gerak peristaltik pada usus. Kadar SCFA ini akan berhubungan dengan tanda peradangan dan beberapa parameter metabolik. Sehingga SCFA sering dipakai sebagai biomarker fungsional MGBA pada studi klinis.^{9,10}

Fungsi pertahanan pada mukosa (*colonization resistance*) merupakan lini utama untuk mencegah pathogen mikroba masuk dan berkembang melalui produksi antimikroba dan GALT. Jika terjadi gangguan pada pertahanan mikroba seperti terjadinya penipisan pada mukosa atau terjadi penurunan pada IgA dapat memicu peradangan sistemik.^{11,12} Selain menghasilkan SCFA mikrobiota juga menghasilkan turunan triptofan seperti kyurenin, serotonin, melatonin, triptamin, *indole propionic acid* (IPA) dan asam kyurenin dan metabolit empedu yang dimodifikasi sehingga dapat terdeteksi di dalam plasma dan dapat berkaitan dengan status inflamasi dan perubahan fungsi saraf atau perilaku. Triptamin dan IPA memiliki peran dalam modulasi respon imun, neuronal dan metabolik.^{13,14}

Peran Saraf Vagus

Saraf vagus merupakan bagian dari saraf kranial utama yang menjadi penghubung antara saluran pencernaan dengan batang otak. Dimana mekanisme yang terjadi dari serabut aferen membawa informasi yang berasal dari mukosa usus kemudian menuju ke pusat integrasi yang berada di medulla dan limbik. Mikroba pada usus berserta sinyalnya secara langsung menuju vagus melalui sel enteroendokrin atau dikenal juga sebagai neuropoda. Saraf vagus dapat diaktifkan oleh beberapa neurotransmitter yang di produksi oleh mikrobiota yang ada di usus dan mengatur jalur inflamasi kolinergik yang dapat meredakan peradangan. Beberapa obat seperti prebiotik, probiotik psikobiotik dan

sinbiotik bekerja melalui saraf vagus sehingga dapat meningkatkan fungsinya.¹⁵

Serabut aferen pada saraf vagus berasal dari ujung lapisan dinding usus seperti lamina propia mukosa, plexus mienterikus, lapisan otot terluar, dan badan sel yang terletak di *nadose ganglia* kemudian melewati saraf vagus dan berakhir di *nucleus tractus solitarius*.¹⁶ Sedangkan serabut eferen berasal dari neurin praganglion yang berada di *Dorsal Motor Nucleus of Vagus* (DMNV) bersama dengan preganglion vegal turun menuju neuron pascaganglia yang terletak di plexus intermuscular diantara otot longitudinal dan annular dari ENS. Fungsi dari serabut eferen diantaranya mengatur motilitas, respon otonom pada usus, dan sekresi.^{15,17}

Terdapat beberapa jalur saraf vagus untuk mengumpulkan berbagai sinyal yang berasal dari mikrobiota usus. Yang pertama yaitu ketika sel epitel usus rusak maka mikrobiota usus beserta metabolitnya dapat menyerang dan berhubungan langsung dengan saraf vagus sehingga akan mengaktifkan serabut eferen vegal melalui reseptor spesifik. Jalur selanjutnya yaitu melalui sel enteroendokin yang dapat mengenali produk dari bakteri yang terdapat di dalam lumen usus misalnya seperti LPS, melalui reseptor TLR di bagian permukaan atau menggunakan reseptor lain untuk mengernai hasil metabolit mikroba seperti SCFA kemudian mengirimkan sinyal yang berasal dari usus menuju aferen melalui koneksi sinaptik dengan memanfaatkan atau menggunakan glutamate sebagai neurotransmiternya. Jalur yang terakhir yaitu menggunakan bakteri *Edwardsiella tarada* yang dapat mengaktifkan sel enteroendokrin melalui reseptor TRPA 1 yang dapat secara langsung menstimulasi ganglia sensoris yang terdapat di vagus dengan cara melepaskan neurotransmitter 5-HT.¹⁷

Mikrobiota usus mempunyai peran penting dapat perkembangan pengobatan pada gangguan neuropsikiatri yang pata mempengaruhi otak dan kesehatan mental melalui *Gut Brain Axis* (GBA). Kaitannya dengan saraf vagus yaitu saraf vagus memiliki peran penting terhadap GBA dan menjadikan vagus menjadi area utama untuk intervensi terapeutik baru. Stimulasi saraf vagus diakui

dapat digunakan sebagai pengobatan untuk depresi dan epilepsi.¹⁸

Sistem Imun Mukosa dan Neuroimunitas

Usus sering disebut sebagai organ yang memiliki banyak kompartemen imun dan sel imun, yang di mana terdapat sebagian sel T yang ada di dalam tubuh. Pada gastrointestinal imun itu sendiri terdiri atas jaringan yang terorganisir dan jaringan limfoid ikat dimana jaringan tersebut merupakan tempat imun bawaan dan imun adaptif ditemukan. Yang di maksud dengan jaringan yang terorganisir tersebut merupakan tempat dimana sel B naif dan sel T berinteraksi dengan sel dendritic disebut dengan *Gut-Associated Lymphoid Tissue* (GALT). GALT merupakan salah satu tempat pengambilan sampel antigen dan pemicu imun adaptif. GALT itu sendiri terdiri dari patch peyer, apendiks, dan folikel limfoid.^{19,20}

Patch payer merupakan tempat khusus dimana dapat memicu imun adaptif dan terdapat beberapa mikroanatomu yang berfungsi sebagai inisiasi dan propagasi respon imun yang adaptif. Patch payer mengandung ratusan folikel yang ditemukan di dinding anti mesenterika di sepanjang usus halus, dan meningkat kepadatannya ketika menuju ileum terminal. Sedangkan folikel GALT apendik memiliki struktur berbentuk kubah yang menghadap ke lumen usus dan dilapisi oleh FAE yang mengandung sel M. Zona sel T perifolikular dan folikel sel B sentral dapat di temukan di GALT apendiks serta monosit dan sel CD86 yang diaktifkan oleh sel dendritic.²⁰

Innate Lymphoid cell (ILC) merupakan sel imun yang hidup di jaringan yang berkembang dari sel progenitor limfosit umum. Fungsi utama ILC yaitu untuk mempotensiasikan respon imun bawaan. ILC dibagi menjadi beberapa kelompok berdasarkan sitokin yang dihasilka, antara lain ILC 1 yang dapat mengekspresikan interferon γ sebagai respon terhadap IL-12 dan IL-18 sehingga nantinya dapat mendorong keluarnya antivirus. Sedangkan untuk ILC 2 akan mengeluarkan IL-4, IL-5, IL-9, dan IL-13 yang memiliki peran untuk meningkatkan imun mukosa dan antiparasit sebagai respon terhadap limfopoietin stroma timus. Selain sel bawaan

GALT juga mengandung sel imun adaptif. Sel T pada GALT akan terdeferensiasi di timus dan tereksresi oleh proterin permukaan CD3 dan TCR. Sel T perifer seperti sel TH CD4⁺ terkait dengan usus yang mengenali antigen yang di presentasikan oleh molekul MHC 2, sedangkan sel T CD 8⁺ sitotoksik akan mengenali antigen yang di presentasikan oleh MHC 1.¹⁹

Interaksi sistem saraf pusat dengan sistem imun terjadi melalui berbagai mekanisme, dari aktivitas mikroglia dan adanya pensinyalan sitokin sampai infiltrasi sel imun perifer. Salah satu modulator neuroimun yaitu *Gut Brain Axis* yang menghubungkan antara mikrobiota usus, saraf, dan sistem imun. Pengatur dari interaksi neuroimun yaitu ritme sirkadian yang dapat mempengaruhi aktivitas sel imun, mempengaruhi permeabilitas BBB, dan fungsi metabolisme.^{21,22}

Sel imun perifer seperti monosit, makrofag, dan imun adaptif yaitu sel T berkontribusi terhadap pensinyalan neuroimun. Saat kondisi dalam keadaan normal sistem saraf pusat dianggap sebagai organ yang memiliki infiltrasi imun yang terbatas.²¹ Mikroglia merupakan makrofag yang menghuni sistem saraf pusat dengan memanfaatkan repertoar reseptor spesifik yang berfungsi untuk memantau lingkungan. Mekanisme kerja dari mikroglia adalah dengan cara memfagositosis protein, sisa sel, dan sel mati untuk menjaga homeostasis.²³

Sinyal Metabolit Mikroba Usus

Mikrobiota usus dan sistem saraf pusat bekerja sama melalui mekanisme yang meliputi saraf vagus, sistem saraf enterik, sistem imun, metabolit dan hormon.¹ Mikroorganisme dapat berpengaruh terhadap sistem saraf pusat secara dua arah melalui saraf vagus dan modulasi sistem imun, HPA Axis dan metabolisme triptofan sehingga menghasilkan metabolit berupa SCFA yang memiliki sifat neuroaktif. *Short Chain Fatty Acid* (SCFA) merupakan metabolit utama yang diproduksi di kolon melalui fermentasi yang dilakukan oleh bakteri terhadap serat pangan dan pati. SCFA terdiri atas asetat, propionate dan butirat yang diproduksi setiap harinya di usus tergantung pada kandungan serat yang ada dalam makanan, komposisi mikrobiota, dan

waktu makanan tersebut berada di usus. Setelah SCFA di produksi kemudian diserap di kolon terutama melalui H⁺ transporter monokarboksilat.²⁴

Butirat memiliki peran sebagai sumber energi utama dalam metabolisme kolonosit dan dapat meredakan peradangan pada mukosa juga meningkatkan penyerapan elektrolit. Sedangkan asetat diproduksi dari mikroba hasil fermentasi makanan yang tidak dapat dicerna, terutama makanan yang banyak mengandung serat asetogenik seperti galaktooligosakarida dan inulin. Fermentasi mikroba setat asetogenik nantinya akan menghasilkan produksi asetat melalui asetogenesis dan fiksasi karbon. Dan untuk propionate berperan pada lingkungan di usus seperti menurunkan lipogenesis, karsinogenesis dan kadar kolesterol.^{25,26}

Mekanisme SCFA pada sel target, dimulai ketika SCFA masuk melalui *Monocarboxylate Transporter* (MCT) dan transporter yang berada di membrane sel, kemudian ketika sudah di dalam inti sel SCFA akan menghambat HDAC dan mengaktifkan HAT untuk memfasilitasi asetilasi histon. Secara bertahap akan merelaksasikan kromosom sehingga akan menghasilkan peningkatan pada ekspresi gen. ketika SCFA memasuki kolonosit dapat mengalami beta oksidasi dan ketika memasuki mitokondria akan menghasilkan energi untuk sel. Mekanisme lainnya yang dapat melibatkan peningkatan SCFA menuju *G-Protein Coupled Receptors* (GPCR) yang berada di membrane sel kolonosit dan sel imun yaitu melalui penghambatan jalur pensinyalan seperti NF-κB, MAPK dan mTOR dan mengaktifkan jalur 5'adenosin monofosfat, akibatnya dapat mengatur transkripsi dan translasi yang mengarah pada mitigasi peradangan, peningkatan autofagi, dan pengurangan stress oksidatif.²⁶

Selain SCFA terdapat juga turunan triptofan yang dihasilkan oleh mikrobiom. Triptofan berasal dari makanan yang dapat dimetabolisme oleh mikroorganisme host dan usus dapat memodulasi fungsi fisiologisnya. Mikrobioma di gastrointestinal dan host memiliki kaitan erat dengan interaksi molekuler yang kompleks. Terdapat tiga kategori metabolit yang umum diantaranya SCFA yang diproduksi melalui mikrobiota dari fermentasi

serat, asam empedu yang diproduksi di hepar dan ditransformasikan melalui mikrobioma sebelum berdampak pada host, dan metabolit triptofan. Beberapa spesies bakteri terbukti dapat mengubah triptofan menjadi indol dan turunannya seperti triptamin, Indol 3 Propionat Acid (IPA), Indol 3 Laktat Acid (ILA), dan lain-lain.²⁷ *Gut brain Axis* mengacu pada jalur jaringan yang dilalui oleh bakteri usus sebagai media penghubung dengan otak. Bakteri melalui kemampuannya dapat mengubah asam empedu primer diubah menjadi asam empedu sekunder, mikrobiota usus juga memiliki peran penting dalam metabolisme asam empedu. Fungsi dari asam empedu ini sebagai molekul pensinyalan dan bekerja pada otak melalui respon pada inti dan membrane sel sehingga dapat mempengaruhi produksi neuro inflamasi, neurotransmitter dan neuroplastisitas.²⁸

Integrasi Jalur Vagus, Imun dan Metabolik

Usus dan otak terhubung oleh berbagai jalur metabolisme dan pensinyalan yang berpotensi memiliki pengaruh terhadap otak, kognitif dan mental. *Gut brain axis* merupakan jalur komunikasi dua arah yang melibatkan saraf pusat, otonom, enteric dan HPA, di mana saraf vagus, sistem imun, neurotransmitter dan neuroendokrin bersama dengan mikrobiota usus menjadi jalur utama pada *gut brain axis*. Saraf vagus merupakan bagian dari saraf kranial X yang bertanggung jawab dalam mengatur fungsi seperti *heart rate*, pencernaan dan laju pernapasan.^{29,30}

Short Chain Fatty Acid (SCFA) tergolong kedalam senyawa organik yang dihasilkan ketika serat yang dikonsumsi tidak dapat dicerna sehingga dimetabolisme oleh bakteri yang spesifik yang berada di usus. SCFA bekerja melalui sistem saraf enteric yang dapat memodulasi sistem saraf pusat melalui aferen menuju otak dan dapat secara langsung juga menjadi antiinflamasi epitel usus, dan dapat sebagai prekursor metabolik untuk oksidasi sehingga dapat menyediakan energi untuk memproduksi ATP.³¹

Simpulan

Interaksi antara mikrobiota di usus dengan otak dihubungkan oleh jalur saraf terutama di aferen vagus, sehingga nantinya akan memodulasi reaksi imun di mukosa serta

metabolit mikroba seperti SCFA, turunan triptofan, dan asam empedu sekunder yang akan mempengaruhi neuroinflamasi, neurogenesis, integrasi dari blood brain barrier, juga fungsi kognitif dan perilaku.

Saraf vagus memiliki peran sebagai jalur cepat yang mentransmisikan sinyal etitel atau enteroendokrin menuju batang otak, sehingga berpengaruh pada perubahan komposisi mikrobiota atau manipulasi vegal sehingga dapat mengubah respon perilaku dan perkembangan neuronal. Sedangkan secara *dysbiosis* dapat memodulasi imun mukosa seperti mengaktivasi sel dendritic, memproduksi IgA, dan sitokin yang kemudian dapat mempengaruhi aktivitas dari mikroglia dan kondisi inflamasi sentral. Hasil dari metabolik mikroba dapat bekerja melalui reseptor membrane dan jalur epigenetik untuk mempengaruhi fungsi epitel, sel saraf dan imun.

Intervensi penelitian seperti probiotik, prebiotik, sinbiotik, dan stimulasi vagus menunjukkan adanya potensi modulasi pada jalur tersebut di studi pra-klinis dan beberapa uji klinis awal, namun bukti klinis yang terstandar masih dalam jumlah yang terbatas. Tinjauan ini menegaskan bahwa hubungan antara mikrobiota di usus dan otak di modulasi oleh interaksi kompleks antara jalur saraf vagus, respon imun mukosa, dan metabolit mikroba. Sedangkan untuk pendekatan secara terapeutik muncul dari pemahaman mengenai ketiga jalur tersebut namun diperlukan bukti klinis yang lebih kuat.

Daftar Pustaka

1. Loh JS, Mak WQ, Tan LKS, Ng CX, Chan HH, Yeow SH, et al. Microbiota–gut–brain axis and its therapeutic applications in neurodegenerative diseases. *Sig Transduct Target Ther* 2024;9(1):37.
2. Décarie-Spain L, Hayes AMR, Lauer LT, Kanoski SE. The gut-brain axis and cognitive control: A role for the vagus nerve. *Seminars in Cell & Developmental Biology* 2024;156:201–9.
3. Siopi E, Galerne M, Rivagorda M, Saha S, Moigneu C, Moriceau S, et al. Gut microbiota changes require vagus nerve

- integrity to promote depressive-like behaviors in mice. *Mol Psychiatry* 2023;28(7):3002–12.
4. Yuan C, He Y, Xie K, Feng L, Gao S, Cai L. Review of microbiota gut brain axis and innate immunity in inflammatory and infective diseases. *Front Cell Infect Microbiol* 2023;13:1282431.
 5. Mansuy-Aubert V, Ravussin Y. Short chain fatty acids: the messengers from down below. *Front Neurosci* 2023;17:1197759.
 6. Ma Z, Zuo T, Frey N, Rangrez AY. A systematic framework for understanding the microbiome in human health and disease: from basic principles to clinical translation. *Sig Transduct Target Ther* 2024;9(1):237.
 7. Wu J, Singleton SS, Bhuiyan U, Krammer L, Mazumder R. Multi-omics approaches to studying gastrointestinal microbiome in the context of precision medicine and machine learning. *Front Mol Biosci* 2024;10:1337373.
 8. Muller E, Shiryan I, Borenstein E. Multi-omic integration of microbiome data for identifying disease-associated modules. *Nat Commun* 2024;15(1):2621.
 9. Facchin S, Bertin L, Bonazzi E, Lorenzon G, De Barba C, Barberio B, et al. Short-Chain Fatty Acids and Human Health: From Metabolic Pathways to Current Therapeutic Implications. *Life* 2024;14(5):559.
 10. Czachajda M, Góral A, Duszyńska K, Dolepski K, Żuk K, Firlej E. Short-chain fatty acids and their impact on human health – a review. *Med Og Nauk Zdr* 2024;30(3):181–5.
 11. Deng L, Wang S. Colonization resistance: the role of gut microbiota in preventing *Salmonella* invasion and infection. *Gut Microbes* 2024;16(1):2424914.
 12. Khan I, Bai Y, Zha L, Ullah N, Ullah H, Shah SRH, et al. Mechanism of the Gut Microbiota Colonization Resistance and Enteric Pathogen Infection. *Front Cell Infect Microbiol* 2021;11:716299.
 13. Gupta SK, Vyavahare S, Duchesne Blanes IL, Berger F, Isales C, Fulzele S. Microbiota-derived tryptophan metabolism: Impacts on health, aging, and disease. *Experimental Gerontology* 2023;183:112319.
 14. Peng YL, Wang SH, Zhang YL, Chen MY, He K, Li Q, et al. Effects of bile acids on the growth, composition and metabolism of gut bacteria. *npj Biofilms Microbiomes* 2024;10(1):112.
 15. Mörtl S, Butler MI, Wagner-Skacel J. Gut-brain-crosstalk- the vagus nerve and the microbiota-gut-brain axis in depression. A narrative review. *Journal of Affective Disorders Reports* 2023;13:100607.
 16. Powley TL, Jaffey DM, McAdams J, Baronowsky EA, Black D, Chesney L, et al. Vagal innervation of the stomach reassessed: brain–gut connectome uses smart terminals. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2019;1454(1):14–30.
 17. Han Y, Wang B, Gao H, He C, Hua R, Liang C, et al. Vagus Nerve and Underlying Impact on the Gut Microbiota-Brain Axis in Behavior and Neurodegenerative Diseases. *JIR* 2022;Volume 15:6213–30.
 18. Faraji N, Payami B, Ebadpour N, Gorji A. Vagus nerve stimulation and gut microbiota interactions: A novel therapeutic avenue for neuropsychiatric disorders. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 2025;169:105990.
 19. Sterling KG, Dodd GK, Alhamdi S, Asimenios PG, Dagda RK, De Meirleir KL, et al. Mucosal Immunity and the Gut-Microbiota-Brain-Axis in Neuroimmune Disease. *IJMS* 2022;23(21):13328.
 20. Mörbbe UM, Jørgensen PB, Fenton TM, Von Burg N, Riis LB, Spencer J, et al. Human gut-associated lymphoid tissues (GALT); diversity, structure, and function. *Mucosal Immunology* 2021;14(4):793–802.

21. Müller L, Di Benedetto S. Bridging the brain and gut: neuroimmune mechanisms of neuroinflammation and therapeutic insights. *Front Cell Neurosci* 2025;19:1590002.
22. Bano N, Khan S, Ahamad S, Kanshana JS, Dar NJ, Khan S, et al. Microglia and gut microbiota: A double-edged sword in Alzheimer's disease. *Ageing Research Reviews* 2024;101:102515.
23. Gao C, Jiang J, Tan Y, Chen S. Microglia in neurodegenerative diseases: mechanism and potential therapeutic targets. *Sig Transduct Target Ther* 2023;8(1):359.
24. Silva YP, Bernardi A, Frozza RL. The Role of Short-Chain Fatty Acids From Gut Microbiota in Gut-Brain Communication. *Front Endocrinol* 2020;11:25.
25. Siddiqui MT, Cresci GA. The Immunomodulatory Functions of Butyrate. *JIR* 2021;Volume 14:6025–41.
26. Facchin S, Bertin L, Bonazzi E, Lorenzon G, De Barba C, Barberio B, et al. Short-Chain Fatty Acids and Human Health: From Metabolic Pathways to Current Therapeutic Implications. *Life* 2024;14(5):559.
27. Miao H, Zhang SJ, Wu X, Li P, Zhao YY. Tryptophan metabolism as a target in gut microbiota, ageing and kidney disease. *Int J Biol Sci* 2025;21(10):4374–87.
28. Sabahat SE, Saqib M, Talib M, Shaikh TG, Khan T, Kailash SJ. Bile acid modulation by gut microbiota: a bridge to understanding cognitive health. *Annals of Medicine & Surgery* 2024;86(9):5410–5.
29. Sandhu KV, Sherwin E, Schellekens H, Stanton C, Dinan TG, Cryan JF. Feeding the microbiota-gut-brain axis: diet, microbiome, and neuropsychiatry. *Translational Research* 2017;179:223–44.
30. Chakrabarti A, Geurts L, Hoyles L, Iozzo P, Kraneveld AD, La Fata G, et al. The microbiota–gut–brain axis: pathways to better brain health. Perspectives on what we know, what we need to investigate and how to put knowledge into practice. *Cell Mol Life Sci* 2022;79(2):80.
31. Mansuy-Aubert V, Ravussin Y. Short chain fatty acids: the messengers from down below. *Front Neurosci* 2023;17:1197759.