

Literature review dari *randomized controlled trials* (RCTs): Pengaruh prebiotik terhadap sistem kekebalan usus penderita diabetes mellitus tipe 2
Literature review of randomized controlled trials (RCTs): The effect of prebiotics on the intestinal immune system of patients with type 2 diabetes

SAGO: Gizi dan Kesehatan
2024, Vol. 5(3b) 990-997
© The Author(s) 2024



DOI: <http://dx.doi.org/10.30867/gikes.v5i3b.1918>
<https://ejournal.poltekkesaceh.ac.id/index.php/gikes>



Poltekkes Kemenkes Aceh

Tiara Permatasari¹, A'immatul Fauziyah^{2*}

Abstract

Background: The gut microbiome, plays a crucial role in maintaining overall health. An imbalance in the microbiome (dysbiosis) can lead to various health issues, including type 2 diabetes. Prebiotics, as nutrients for gut microflora, have the potential to reduce dysbiosis and enhance gut immunity in type 2 diabetes patients. However, there is still limited research on the effects of prebiotics on gut immunity in individuals with type 2 diabetes.

Objectives: To asses the effect of prebiotics on the gut immune system in patients with type 2 diabetes.

Methods: A systematic literature review was conducted using the PRISMA method, including full-text RCT articles from 2014-2024. Databases searched included PubMed, Scopus, MDPI, and Elsevier.

Results: Studies show prebiotics significantly influence gut microbiota composition, especially increasing Bifidobacterium in type 2 diabetes patients, though overall diversity remained unchanged due to short study durations.

Conclusion: Prebiotics enhance gut microbiota, particularly Bifidobacterium, in type 2 diabetes patients. This increase, along with the production of SCFAs, plays a role in lowering gut pH, supporting the growth of beneficial bacteria, and inhibiting pathogens. These findings suggest the potential of prebiotics as part of type 2 diabetes management; however, further research is needed to confirm their clinical application. Healthcare institutions are encouraged to develop educational programs emphasizing the importance of gut microbiota and the role of prebiotics in the health of type 2 diabetes patients.

Keywords :

Gut microbiota, intestinal immune, prebiotics, type 2 diabetes

Abstrak

Latar Belakang: Mikrobioma usus, berperan menjaga kesehatan tubuh. Ketidakseimbangan mikrobioma (dysbiosis) dapat memicu berbagai masalah kesehatan, termasuk diabetes mellitus tipe 2, yang terkait dengan inflamasi kronis dan resistensi insulin. Prebiotik, nutrisi untuk mikroflora usus, berpotensi memperbaiki kondisi dysbiosis dan meningkatkan kekebalan usus pada penderita diabetes tipe 2. Namun, penelitian mengenai efek prebiotik terhadap kekebalan usus pada kondisi ini masih terbatas.

Tujuan: Mengetahui pengaruh prebiotik terhadap sistem kekebalan usus pada pasien diabetes tipe 2.

Metode: Desain study menggunakan *systematic literature review* metode PRISMA, terdiri dari empat tahap: identifikasi, skrining, kelayakan, dan hasil. Studi yang dimasukkan adalah artikel RCT *full-text* yang meneliti pengaruh prebiotik terhadap mikrobiota usus atau sistem kekebalan usus pada penderita diabetes tipe 2. Pencarian literatur dilakukan melalui database PubMed, Scopus, MDPI, dan Elsevier untuk artikel yang dipublikasikan antara tahun 2014-2024.

Hasil: Beberapa studi literatur menunjukkan bahwa prebiotik secara cukup signifikan mempengaruhi komposisi mikrobiota usus khususnya *Bifidobacterium* pada penderita diabetes tipe 2 tanpa meningkatkan keanekaragaman secara keseluruhan dikarenakan waktu penelitian yang singkat.

¹ Program Studi Gizi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta, Jakarta, Indonesia.

E-mail: tiara14permatasari@gmail.com

² Program Studi Gizi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta, Jakarta, Indonesia.

E-mail: aimmatulfauziyah@upnvi.ac.id

Penulis Korespondensi :

A'immatul Fauziyah: Program Studi Gizi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta, Jakarta, Indonesia.
E-mail: aimmatulfauziyah@upnvi.ac.id

Kesimpulan: Prebiotik meningkatkan mikrobiota usus, terutama Bifidobacterium, pada penderita diabetes tipe 2. Peningkatan ini, bersama dengan metabolit SCFAs yang dihasilkan, berperan dalam menurunkan pH usus, mendukung pertumbuhan bakteri baik dan menghambat patogen. Temuan ini menunjukkan potensi prebiotik sebagai bagian dari manajemen diabetes tipe 2, namun diperlukan penelitian lebih lanjut untuk memastikan penerapan klinisnya. Institusi kesehatan diharapkan mengembangkan program edukasi terkait pentingnya mikrobiota usus dan peran prebiotik dalam kesehatan penderita diabetes tipe 2.

Kata Kunci :

Diabetes tipe 2, kekebalan usus, mikrobiota usus, prebiotik

Pendahuluan

Sebanyak 70% mikrobioma pada tubuh manusia terdapat pada saluran pencernaan terutama pada kolon akibat dari permukaan yang luas serta kaya akan senyawa dan molekul yang kaya nutrisi bagi pertumbuhan berbagai mikrobiota sehingga tercipta habitat yang dikenal dengan istilah mikrobioma usus (Delzenne et al., 2015). Mikrobioma usus yang seimbang (eubiosis) dapat berperan penting menjaga stabilitas dan kesehatan tubuh. Sedangkan kondisi mikrobioma yang tidak seimbang (*dysbiosis*) dapat memicu timbulnya abnormalitas sistem imun dan gangguan kesehatan seperti penyakit autoimun dan sindrom metabolik. Salah satu gangguan sindrom metabolik yang diakibatkan oleh *dysbiosis* usus adalah diabetes mellitus tipe 2 (Sudarmono, 2016).

Diabetes mellitus tipe 2 adalah penyakit metabolisme akibat resistensi insulin dan gangguan fungsi sel beta pankreas. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa *dysbiosis* usus pada diabetes tipe 2 berkaitan dengan penurunan diversitas mikrobiota usus, yang berperan dalam resistensi insulin dan inflamasi kronis. Studi oleh Qin et al. (2012) mengidentifikasi adanya perubahan komposisi mikrobiota usus pada penderita diabetes tipe 2, termasuk peningkatan bakteri patogen dan penurunan mikroba penghasil butirir yang memiliki efek antiinflamasi. Selain itu, studi oleh Karlsson et al. (2013) juga menemukan bahwa penderita diabetes tipe 2 memiliki mikrobiota usus yang menghasilkan lebih banyak metabolit beracun seperti lipopolisakarida (LPS), yang dapat memicu respon inflamasi sistemik.

Dysbiosis pada pasien diabetes tipe 2 diduga disebabkan oleh interaksi mikrobiota usus dengan faktor lingkungan dan genetik, menyebabkan peningkatan permeabilitas usus, munculnya respon inflamasi dan perubahan respons imun mukosa, yang dapat menyebabkan perkembangan atau perburukan diabetes tipe 2 (Razmpoosh et al.,

2019). Prebiotik merupakan makanan yang mengandung tinggi serat, berfungsi sebagai sumber nutrisi bagi mikroflora usus dan diyakini dapat memberikan manfaat kesehatan dengan meningkatkan jumlah mikrobiota komensal dalam usus dan menghambat bakteri patogen. Studi oleh Dewulf et al. (2013) menunjukkan bahwa suplementasi prebiotik *inulin-type fructans* dapat memperbaiki profil metabolik dan mikrobiota usus pada individu dengan obesitas, yang merupakan faktor risiko utama untuk diabetes tipe 2. Hal ini dapat mendukung prebiotik menjadi alternatif untuk memperbaiki kondisi *dysbiosis* dan sistem kekebalan usus pada penderita diabetes tipe 2 (Lu et al., 2019).

Meskipun telah banyak penelitian yang menunjukkan bahwa terdapat hubungan prebiotik terhadap *gut microbiota*, namun informasi tentang pengaruhnya terhadap kekebalan usus pada diabetes tipe 2 masih terbatas. Tinjauan ini bertujuan untuk merangkum pengetahuan dan pemahaman saat ini mengenai pengaruh atau potensi konsumsi prebiotik terhadap kekebalan usus penderita diabetes tipe 2.

Metode

Desain penelitian yang digunakan adalah *systematic literature review* dengan metode PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta a Meta-analyses*) yang terdiri dari empat tahap yaitu identifikasi, skrining, kelayakan, dan hasil dengan kriteria inklusi berikut.

Kriteria inklusi:

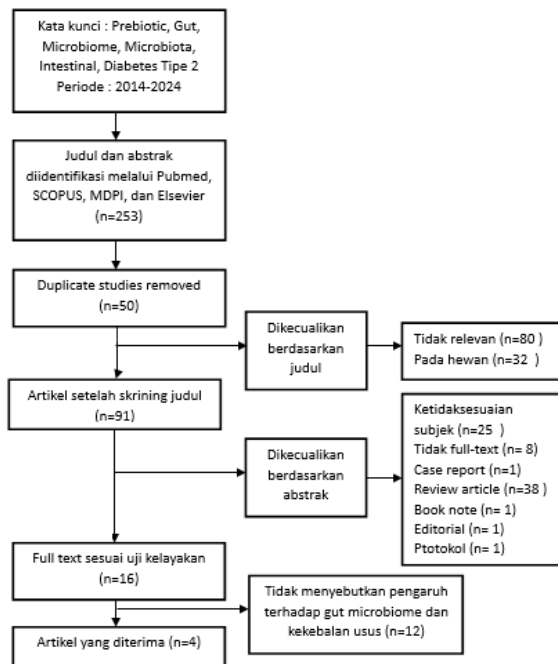
Tipe penelitian: Hanya artikel *full-text* dengan desain *Randomized Control Trial* (RCT) yang meneliti tentang pengaruh prebiotik terhadap sistem kekebalan usus atau gut mikrobiota pada penderita diabetes tipe 2 termasuk ke dalam kriteria inklusi. Artikel yang berupa abstrak, *case reports*, artikel review, dan penelitian

observasional dikecualikan. Tipe partisipan: Penelitian harus melibatkan individu dengan diabetes tipe 2, tanpa batasan usia, jenis kelamin dan durasi diabetes memenuhi syarat kriteria inklusi dalam review ini. Tipe intervensi: Hanya penelitian yang menginvestigasi pemberian prebiotik pada kelompok kasus, baik dalam bentuk suplemen maupun sirup, dan pemberian placebo pada kelompok kontrol yang memenuhi syarat inklusi. Studi ini harus mengevaluasi pengaruh intervensi terhadap gut microbiota atau kekebalan usus penderita diabetes tipe 2. Tipe hasil yang diukur: Hasil yang diukur harus mencakup pengaruh prebiotik terhadap mikrobiota usus, terutama pada genus *Bifidobacterium*, yang berkaitan dengan kekebalan dan kesehatan usus pada penderita diabetes tipe 2.

Proses *screening* artikel diawali dengan tahap identifikasi, pencarian literatur dilakukan melalui beberapa database jurnal elektronik seperti Pubmed, Scopus, MDPI, dan Elsevier ditelusuri antara tahun 2014-2024. Dalam tahap ini, pencarian dilakukan menggunakan MeSH terms yang telah ditetapkan seperti "Prebiotic" OR "Prebiotics" AND "Gut Microbiota" OR "Gut Microbiome" AND "Intestinal" OR "Intestinal Immune" OR "Intestinal Health" AND "Type 2 Diabetes" OR "T2DM" AND "Randomized Control Trial" OR "RCT". Semua RCT yang relevan dimasukkan tanpa memandang hasil akhir, untuk mengurangi risiko bias publikasi. Artikel duplikasi kemudian dihapus atau dikecualikan dari analisis untuk memastikan keunikan dan keakuratan data yang diambil untuk review ini.

Pada tahap skrining, artikel yang sudah diidentifikasi disaring berdasarkan judul dan abstrak. Pada tahap ini, artikel yang jelas tidak relevan, seperti yang berfokus pada studi hewan, penelitian di luar subjek yang diinginkan, dan bukan artikel RCT *full-text*, dikeluarkan. Proses skrining dilakukan oleh penulis secara independen untuk meminimalisir bias.

Artikel yang lolos dari tahap skrining kemudian diperiksa lebih lanjut pada tahap kelayakan dengan membaca *full-text* untuk memastikan bahwa artikel tersebut sesuai dengan kriteria inklusi. Pada tahap ini, artikel yang tidak memenuhi kriteria inklusi dan tidak melaporkan hasil berupa pengaruh prebiotik terhadap *Bifidobacterium* atau kekebalan usus pada penderita diabetes tipe 2, dikeluarkan. Artikel yang memenuhi semua kriteria inklusi diatas dimasukkan ke dalam analisis akhir. Data yang relevan dari setiap artikel, seperti metode, populasi studi, jenis intervensi, dan hasil utama, diekstraksi dan disintesis.



Gambar 1. Diagram alur pencarian dan pemilihan publikasi dengan metode PRISMA

Hasil

Berdasarkan alur *Systematic Review* menggunakan metode PRISMA yang terdiri dari tahap identifikasi, skrining, kelayakan, dan hasil, artikel diseleksi berdasarkan kriteria inklusi yaitu penelitian yang membahas pengaruh prebiotik terhadap kekebalan usus pada penderita diabetes tipe 2 dengan desain penelitian *Randomized Control Trial* (RCT) (Gambar 1). Studi yang relevan diidentifikasi berdasarkan judulnya, dan penelitian non-manusia, penelitian non-intervensi, dan artikel review dikecualikan.

Selanjutnya, judul artikel digunakan untuk mengidentifikasi penelitian yang tidak relevan dan mengecualikannya. Abstrak dari artikel yang tersisa kemudian ditinjau untuk menentukan kesesuaiannya. Sehingga didapatkan, empat artikel *full-text* berbahasa Inggris yang memenuhi kriteria inklusi yang sudah ditetapkan dan dimasukkan dalam literatur review ini.

Karakteristik Studi yang Disertakan

(Tabel 1) merangkum karakteristik dari empat penelitian yang disertakan. Penelitian ini menggunakan desain *Randomized Controlled Trials* (RCT) yang ketat, dengan fokus pada penderita diabetes tipe 2 dan secara sistematis menyelidiki efek prebiotik terhadap mikrobiota usus dan sistem kekebalan usus. Penggabungan RCT memungkinkan

alokasi peserta yang terkontrol dan acak ke dalam kelompok uji dan kontrol, mengurangi bias dan

variabel perancu serta memberikan penilaian yang lebih reliabel mengenai efek prebiotik pada subjek.

Tabel 1. Karakteristik penelitian yang disertakan

Penulis	Desain	Lokasi	Populasi	Kelompok Studi	Lama Studi	Hasil
(Pedersen, C, et al, 2016)	<i>Randomised, double-blind, placebo-controlled parallel study</i>	Inggris	Mengalami diabetes tipe 2, usia 40-70 tahun, (IMT) bervariasi 25-35 kg/m ² , tidak memiliki riwayat penyakit gastrointestinal yang signifikan, tidak sedang menjalani terapi antibiotik atau probiotik dalam tiga bulan terakhir sebelum penelitian,	Case Group: n=14 GOS mixture 5,5 g Control Group: n=15 Maltodextrin	12 minggu	Pemberian intervensi prebiotik berupa GOS mixture tidak menghasilkan perubahan signifikan terhadap keanekaragaman dan kelimpahan mikroba dibandingkan dengan kelompok kontrol. Hasil kuantifikasi grup bakteri menggunakan <i>quantitative real-time PCR</i> juga tidak menunjukkan efek signifikan pada <i>Bifidobacterium</i> atau bakteri lain yang diukur. Terdapat peningkatan bakteri <i>Bifidobacterium</i> pada kedua kelompok; namun, perubahan dalam kelompok prebiotik lebih besar dan hampir mendekati signifikansi (P = 0.0582).
(Gonai, M, et al, 2017)	<i>Randomised, double-blind, controlled trial</i>	Jepang	Mengalami diabetes tipe 2, usia 20 -70 tahun, HbA1c >10%, serta 30 orang dewasa sehat sebagai kontrol.	Case Group: n=27 GOS syrup 10 g/d Control Group: n=25 Maltodextrin syrup 10 g/d	4 minggu	Pemberian intervensi prebiotik GOS syrup selama 4 minggu tidak menunjukkan perubahan signifikan pada parameter klinis pada kedua grup, namun intervensi berhasil mengembalikan kelimpahan <i>Bifidobacteriaceae</i> pada pasien dengan diabetes tipe 2 dibandingkan dengan baseline (35.2±23.4 vs 12.8±14.5 %, P<0.05).
(Birkeland, E, et al, 2020)	<i>Randomised, placebo controlled and doubleblind crossover trial</i>	Norwegia	Mengalami diabetes tipe 2, rata-rata usia 63,1 tahun, (BMI) 29,1 kg/m ² , durasi diabetes	n= 25 Case Group: inulin-type fructans, yang merupakan campuran 50/50 dari oligofruktosa dan inulin (Orafti	6 minggu	Pemberian intervensi prebiotik suplementasi dengan fruktan tipe inulin selama 6 minggu menunjukkan peningkatan yang signifikan pada <i>Bifidobacteria</i> dan SCFA dalam feses pasien

			rata-rata 4,7 tahun.	Synergy1, Beneo GmbH, Germany) 16 g/d		diabetes tipe 2, tanpa mempengaruhi kadar asam butirat atau keanekaragaman mikroba secara keseluruhan karena waktu intervensi yang terlalu singkat.
(Dixon, S, et al 2023)	<i>Randomized double-blind crossover trial, open-labeled extension</i>	Amerika Serikat	Mengalami diabetes tipe 2, usia rata-rata 17,2 tahun, 67% laki-laki, (BMI) rata-rata 42 kg/m ² , dan kadar HbA1c rata-rata 6,4%	n=6 Fase 1 (RCT, DB) Case Group: Suplementasi Metformin/Suplemen Prebiotik Control Group: Maltodextrin sirup 16 g/d Fase 2 (Open-Label Extension) metformin (850mg) dengan shake prebiotik 2x/hari	Fase 1= 2 minggu Fase 2 = 4 minggu	Penelitian ini dilakukan dalam dua tahap: Fase 1 (<i>randomized double-blind crossover trial</i>) dan Fase 2 (<i>open label extension</i>). Hasil penelitian menunjukkan adanya peningkatan kelimpahan spesies <i>Bifidobacterium</i> setelah suplementasi metformin/prebiotik pada fase 2 (<i>open-label extension</i>) dibandingkan dengan suplementasi metformin/prebiotik yang diberikan pada fase 1 (RCT, DB).

Pembahasan

Definisi dan Jenis-Jenis Prebiotik

Prebiotik adalah komponen makanan yang tidak dapat dicerna oleh manusia, namun memiliki peran penting dalam mendukung pertumbuhan dan aktivitas mikroorganisme menguntungkan di usus, seperti *Bifidobacteria* dan *Lactobacilli*. Komponen ini berkontribusi pada kesehatan usus dan kekebalan tubuh dengan memodulasi komposisi mikrobiota usus. Beberapa jenis prebiotik yang sering digunakan adalah Fructo-oligosaccharides (FOS), Galacto-oligosaccharides (GOS), dan inulin.

Fructo-oligosaccharides (FOS) dan Galacto-oligosaccharides (GOS) merupakan dua jenis prebiotik yang banyak dipelajari dan digunakan khususnya dalam pengobatan untuk mengoptimalkan kesehatan usus. FOS, yang ditemukan dalam makanan seperti bawang putih dan pisang, dan GOS, yang berasal dari produk susu, keduanya telah terbukti meningkatkan populasi bakteri baik di usus dan mendukung kesehatan pencernaan serta kekebalan tubuh. Jenis prebiotik lain yang sering digunakan yaitu inulin juga memainkan peran penting dalam menjaga kesehatan usus dengan mendukung produksi asam lemak rantai pendek (SCFA), yang berfungsi sebagai bahan bakar utama untuk sel-sel kolon dan

membantu dalam modulasi peradangan dan kesehatan metabolik (Davani-Davari et al., 2019).

Prebiotik, melalui mekanismenya dalam mendukung keseimbangan mikrobiota usus, menawarkan potensi besar dalam terapi komplementer untuk memperbaiki disbiosis dan meningkatkan kesehatan usus serta sistem kekebalan tubuh pada pasien dengan penyakit metabolik seperti diabetes tipe 2.

Peran Prebiotik pada Sistem Kekebalan Usus

Prebiotik memiliki peran penting dalam modulasi sistem kekebalan usus melalui pengaruhnya terhadap komposisi dan aktivitas mikrobiota usus. Prebiotik, seperti inulin, fructo-oligosaccharides (FOS), dan galacto-oligosaccharides (GOS), berfungsi sebagai substrat bagi bakteri menguntungkan seperti *Bifidobacteria* dan *Lactobacilli*, yang kemudian dapat memproduksi asam lemak rantai pendek (SCFA) seperti butirat, asetat, dan propionat. SCFA ini berperan penting dalam menjaga integritas mukosa usus, mengurangi peradangan, dan mendukung respon imun yang sehat (Sonnenburg & Bäckhed, 2016).

Prebiotik dapat menstabilkan fungsi mukosa usus, serta dapat mengurangi jumlah bakteri patogen melalui pengasaman lumen usus, dan menghasilkan zat antibakteri (Griffiths et al., 2004).

Penelitian menunjukkan bahwa konsumsi prebiotik dapat meningkatkan aktivitas dan jumlah sel imun seperti T-regulator (Treg) yang berfungsi menekan respon imun berlebih yang dapat menyebabkan peradangan kronis, sebuah kondisi umum pada pasien dengan penyakit metabolik seperti diabetes tipe 2 (Sivaprakasam et al., 2016). Selain itu, prebiotik juga diketahui dapat menurunkan permeabilitas usus, mencegah translokasi bakteri patogen dan komponen proinflamasi seperti lipopolisakarida (LPS) ke dalam sirkulasi darah, yang dapat memicu peradangan sistemik (Nyangale et al., 2012) Hasil ini menunjukkan potensi prebiotik sebagai terapi adjuvan dalam pengelolaan kondisi kesehatan yang berkaitan dengan sistem kekebalan dan kesehatan usus.

Peran Prebiotik terhadap Komposisi Mikrobioma penderita diabetes tipe 2

Kondisi Gut Microbiome dan metabolisme pada penderita diabetes tipe 2 identik dengan karakteristik utama seperti *dysbacteriosis*, peradangan usus kronis, peningkatan permeabilitas usus, dan disertai perubahan respons imun mukosa (Cani, 2018). Keadaan ini tentunya dapat mengganggu sistem kekebalan usus yang dapat menyebabkan penderita diabetes tipe 2 lebih mudah terkena infeksi dan dapat menyebabkan perkembangan atau perburukan diabetes tipe 2 (Nurmalya Kardina et al., 2021).

Hasil *systematic review* dari 4 artikel menunjukkan bahwa pada hasil penelitian Gonai et al ditemukan terjadinya peningkatan yang signifikan terhadap jumlah *Bifidobacteriaceae* terkait dengan pemberian Galacto - oligosaccharides (GOS) *Syrup* pada penderita diabetes tipe 2 dengan membandingkan bakteri usus pada case group dan control group, setelah perlakuan pemberian prebiotik pada case group (Gonai et al., 2017). Sejalan dengan penelitian Birkeland et al yang menemukan bahwa suplementasi dengan fruktan tipe inulin selama 6 minggu dapat menyebabkan peningkatan yang signifikan pada *Bifidobacteria* dan SCFA dalam feses pasien diabetes tipe 2 (Birkeland et al., 2020). Penelitian yang dilakukan oleh Dixon SA, et al juga menyatakan bahwa suplementasi metformin dan prebiotik dapat meningkatkan mikroba usus yang berpotensi menguntungkan seperti *Bifidobacterium adolescentis*, *Blautia*, yang juga merupakan bakteri penghasil SCFA (Dixon et al., 2023).

Namun penelitian lain yang dilakukan oleh Pedersen, C, et al, pemberian prebiotik GOS mixture tidak berpengaruh signifikan terhadap *Bifidobacterium* atau bakteri lain yang diukur. Terjadi peningkatan bakteri *Bifidobacterium* pada kedua kelompok baik kelompok kasus maupun kontrol; namun, perubahan dalam kelompok kasus lebih besar dan hampir mendekati signifikansi ($P = 0.0582$). Hal ini menunjukkan bahwa suplementasi prebiotik dapat memberikan dampak positif terhadap kadar *Bifidobacterium* pada individu dengan diabetes tipe 2 (Pedersen et al., 2016).

Namun, penelitian yang di-review memiliki beberapa keterbatasan yang perlu dipertimbangkan. Pertama, sebagian besar penelitian memiliki ukuran sampel yang relatif kecil, yang dapat membatasi generalisasi hasil. Kedua, durasi intervensi yang digunakan dalam studi ini cenderung pendek, sehingga efek jangka panjang dari suplementasi prebiotik pada mikrobiota dan kekebalan usus belum sepenuhnya dipahami.

Hubungan Prebiotik dengan Sistem Kekebalan Usus Penderita Diabetes tipe 2

Prebiotik memiliki peran penting dalam modulasi sistem kekebalan usus pada penderita diabetes tipe 2 melalui pengaruhnya terhadap komposisi mikrobiota usus. Prebiotik dapat meningkatkan populasi bakteri menguntungkan seperti *Bifidobacteria*, yang berkontribusi pada produksi asam lemak rantai pendek (SCFA) seperti butirrat. SCFA ini berfungsi sebagai mediator penting dalam menjaga integritas epitel usus, mengurangi permeabilitas usus, dan menekan respons inflamasi yang berlebihan, yang merupakan karakteristik umum pada penderita diabetes tipe 2.

Penelitian oleh Kellow et al. (2014) menunjukkan bahwa suplementasi prebiotik inulin pada pasien dengan diabetes tipe 2 secara signifikan meningkatkan populasi *Bifidobacteria* dan SCFA yang berhubungan dengan penurunan biomarker inflamasi sistemik seperti C-reactive protein (CRP). Studi lainnya oleh Salazar et al. (2014) juga menemukan bahwa prebiotik GOS mampu meningkatkan respons imun mukosa dengan meningkatkan aktivitas sel dendritik dan produksi IgA, yang penting dalam mempertahankan homeostasis usus dan mencegah peradangan kronis.

Hasil *systematic review* dari 4 artikel menunjukkan secara kolektif bahwa pemberian prebiotik berperan signifikan dalam memodulasi

komposisi mikrobioma usus penderita diabetes tipe 2 terutama dengan meningkatkan probiotik usus khususnya pada genus *Bifidobacterium*. Banyak penelitian mengonfirmasi peran spesifik dari setiap bakteri usus, dengan *Bifidobacterium* sebagai salah satu genera bakteri gram positif yang sering digunakan sebagai produk probiotik untuk memperbaiki komposisi mikrobiota usus (Nurmalya Kardina et al., 2021). *Bifidobacterium* dapat bersaing dengan bakteri patogen dalam usus untuk sumber daya dan ruang hidup, serta membantu mengurangi pertumbuhan bakteri patogen yang berpotensi merugikan. Selain itu, *Bifidobacterium* dapat mempengaruhi ekspresi protein-protein penting dalam struktur *tight junction* seperti occludin, claudin, dan ZO-1, yang membantu memperbaiki dan menjaga keutuhan barrier epitel usus, aspek penting dari sistem kekebalan usus (Abdulqadir et al., 2023).

Studi menunjukkan bahwa *Bifidobacterium* dapat menghasilkan metabolit seperti SCFA yang menurunkan pH usus, meningkatkan pertumbuhan bakteri baik, serta menghambat pertumbuhan bakteri patogen. *Bifidobacterium* juga mampu menghambat sitokin pro-inflamasi melalui beberapa mekanisme, termasuk aktivasi reseptor PPAR- γ dan interaksi dengan jalur sinyal seperti NF- κ B dan MLCK, yang terlibat dalam regulasi respon inflamasi, serta aktivasi STAT3 yang berperan dalam mengurangi produksi sitokin pro-inflamasi. Selain itu, *Bifidobacterium* dapat mengubah fungsi sel dendritik untuk mengatur homeostasis imun usus, termasuk dengan merangsang produksi sitokin anti-inflamasi dan menginduksi pembentukan sel T regulator (Treg) yang berperan dalam menjaga homeostasis imun usus (Abdulqadir et al., 2023).

Kesimpulan

Prebiotik dapat meningkatkan mikrobiota usus, khususnya *Bifidobacterium* pada penderita diabetes tipe 2. Peningkatan *Bifidobacterium* dan hasil metabolitnya berupa SCFAs dapat menurunkan pH usus sehingga dapat meningkatkan pertumbuhan bakteri baik dan menghambat pertumbuhan patogen. Secara praktis, temuan ini mengindikasikan bahwa integrasi prebiotik dalam manajemen diabetes tipe 2 dapat menjadi strategi yang menjanjikan, namun pemahaman yang lebih mendalam dan bukti lebih kuat diperlukan sebelum penerapannya dapat direkomendasikan secara luas dalam praktik klinis.

Deklarasi Konflik Kepentingan

Penelitian ini tidak melibatkan konflik antara kepentingan penulis dan potensi konflik kepentingan agensi sehubungan dengan penelitian yang telah dilakukan berdasarkan *authorship* dan publikasi.

Daftar Rujukan

- Abdulqadir, R., Engers, J., & Al-Sadi, R. (2023). Role of *Bifidobacterium* in Modulating the Intestinal Epithelial Tight Junction Barrier: Current Knowledge and Perspectives. *Current Developments in Nutrition*, 7(12), 102026. <https://doi.org/10.1016/j.cdnut.2023.102026>
- Birkeland, E., Gharagozlian, S., Birkeland, K. I., Valeur, J., Måge, I., Rud, I., & Aas, A. M. (2020). Prebiotic effect of inulin-type fructans on faecal microbiota and short-chain fatty acids in type 2 diabetes: a randomised controlled trial. *European Journal of Nutrition*, 59(7), 3325–3338. <https://doi.org/10.1007/s00394-020-02282-5>
- Cani, P. D. (2018). Human gut microbiome: Hopes, threats and promises. *Gut*, 67(9), 1716–1725. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-316723>
- Davani-Davari, D., Negahdaripour, M., Karimzadeh, I., Seifan, M., Mohkam, M., Masoumi, S. J., Berenjian, A., & Ghasemi, Y. (2019). Prebiotics: Definition, types, sources, mechanisms, and clinical applications. *Foods*, 8(3), 1–27. <https://doi.org/10.3390/foods8030092>
- Delzenne, N. M., Cani, P. D., Everard, A., Neyrinck, A. M., & Bindels, L. B. (2015). Gut microorganisms as promising targets for the management of type 2 diabetes. *Diabetologia*, 58(10), 2206–2217. <https://doi.org/10.1007/s00125-015-3712-7>
- Dewulf, E. M., Cani, P. D., Claus, S. P., Fuentes, S., Puylaert, P. G. B., Neyrinck, A. M., Bindels, L. B., De Vos, W. M., Gibson, G. R., Thissen, J. P., & Delzenne, N. M. (2013). Insight into the prebiotic concept: Lessons from an exploratory, double blind intervention study with inulin-type fructans in obese women. *Gut*, 62(8), 1112–1121. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-303304>
- Dixon, S. A., Mishra, S., Dietsche, K. B., Jain, S., Mabundo, L., Stagliano, M., Krenek, A., Courville, A., Yang, S., Turner, S. A., Meyers, A. G., Estrada, D. E., Yadav, H., & Chung, S. T. (2023). The effects of prebiotics on gastrointestinal side effects of

- metformin in youth: A pilot randomized control trial in youth-onset type 2 diabetes. *Frontiers in Endocrinology*, 14(February), 1–13. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1125187>
- Edna. P. Nyangale,^{*},[†] Donald. S. Mottram, and G. R. G. (2012). Gut Microbial Activity, Implications for Health and Disease: The Potential Role of Metabolite Analysis. *Journal of Proteome Research*, 21(5), 356–365.
- Gonai, M., Shigehisa, A., Kigawa, I., Kurasaki, K., Chonan, O., Matsuki, T., Yoshida, Y., Aida, M., Hamano, K., & Terauchi, Y. (2017). Galacto-oligosaccharides ameliorate dysbiotic Bifidobacteriaceae decline in Japanese patients with type 2 diabetes. *Beneficial Microbes*, 8(5), 705–716. <https://doi.org/10.3920/BM2016.0230>
- Griffiths, E. A., Duffy, L. C., Schanbacher, F. L., Qiao, H., Dryja, D., Leavens, A., Rossman, J., Rich, G., Dirienzo, D., & Ogra, P. L. (2004). In vivo effects of bifidobacteria and lactoferrin on gut endotoxin concentration and mucosal immunity in Balb/c mice. *Digestive Diseases and Sciences*, 49(4), 579–589. <https://doi.org/10.1023/B:DDAS.0000026302.92898.ae>
- Karlsson, F., Tremaroli, V., Nielsen, J., & Bäckhed, F. (2013). Assessing the human gut microbiota in metabolic diseases. *Diabetes*, 62(10), 3341–3349. <https://doi.org/10.2337/db13-0844>
- Kellow, N. J., Coughlan, M. T., & Reid, C. M. (2014). Metabolic benefits of dietary prebiotics in human subjects: A systematic review of randomised controlled trials. *British Journal of Nutrition*, 111(7), 1147–1161. <https://doi.org/10.1017/S0007114513003607>
- Lu, J., Ma, K. L., & Ruan, X. Z. (2019). Dysbiosis of Gut Microbiota Contributes to the Development of Diabetes Mellitus. *Infectious Microbes and Diseases*, 1(2), 43–48. <https://doi.org/10.1097/IM9.0000000000000011>
- Nurmalya Kardina, R., Yuliani, K., & Nuriannisa, F. (2021). Lactobacillus and Bifidobacterium Bacteria Profile in Healthy People and People with Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of Health Science and Prevention*, 5(1), 33–39. <https://doi.org/10.29080/jhsp.v5i1.455>
- Pedersen, C., Gallagher, E., Horton, F., Ellis, R. J., Ijaz, U. Z., Wu, H., Jaiyeola, E., Diribe, O., Duparc, T., Cani, P. D., Gibson, G. R., Hinton, P., Wright, J., La Razione, R., & Robertson, M. D. (2016). Host-microbiome interactions in human type 2 diabetes following prebiotic fibre (galacto-oligosaccharide) intake. *British Journal of Nutrition*, 116(11), 1869–1877. <https://doi.org/10.1017/S0007114516004086>
- Qin, J., Wang, J., Li, Y., Cai, Z., Li, S., Zhu, J., Zhang, F., Liang, S., Zhang, W., Guan, Y., Shen, D., Peng, Y., Zhang, D., Jie, Z., Wu, W., Qin, Y., Xue, W., Li, J., Han, L., ... Wang, J. (2012). A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature*, 490(7418), 55–60. <https://doi.org/10.1038/nature11450>
- Razmpoosh, E., Javadi, A., Ejtahed, H. S., Mirmiran, P., Javadi, M., & Yousefinejad, A. (2019). The effect of probiotic supplementation on glycemic control and lipid profile in patients with type 2 diabetes: A randomized placebo controlled trial. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*, 13(1), 175–182. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.08.008>
- Salazar, N., Arboleya, S., Valdés, L., Stanton, C., Ross, P., Ruiz, L., Gueimonde, M., & de los Reyes-Gavilán, C. G. (2014). The human intestinal microbiome at extreme ages of life. Dietary intervention as a way to counteract alterations. *Frontiers in Genetics*, 5(NOV), 1–10. <https://doi.org/10.3389/fgene.2014.00406>
- Sivaprakasam, S., Prasad, P. D., & Singh, N. (2016). Benefits of short-chain fatty acids and their receptors in inflammation and carcinogenesis. *Pharmacology and Therapeutics*, 164, 144–151. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2016.04.007>
- Sonnenburg, J. L., & Bäckhed, F. (2016). Diet-microbiota interactions as moderators of human metabolism. *Nature*, 535(7610), 56–64. <https://doi.org/10.1038/nature18846>
- Sudarmono, P. P. (2016). Mikrobioma: Pemahaman Baru tentang Peran Mikroorganisme dalam Kehidupan Manusia. *EJournal Kedokteran Indonesia*, 4(2), 71–75. <https://doi.org/10.23886/ejki.4.6291.71-5>