



Review

Pengaruh Probiotik Dalam Menurunkan Kadar Gula Darah Pada Penderita Diabetes Melitus Tipe 2 : Sebuah Tinjauan Sistematis

Dio Jainata ¹, Bobby Indra Utama ², Desmawati ³,

¹ S1 Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, Padang 25163, Indonesia

² Bagian Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, RSUP Dr. M. Djamil, Padang 25163, Indonesia

³ Bagian Gizi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, Padang 25163, Indonesia

A B S T R A C T

Abstrak

Latar Belakang Diabetes Melitus Tipe 2 (DMT2) adalah bentuk diabetes yang paling umum, terhitung sekitar 90% dari semua kasus diabetes. Perubahan komposisi mikrobiota pada kolon berkontribusi terhadap perkembangan DMT2. Memodulasi mikrobiota usus dengan probiotik efektif dalam pengelolaan DMT2.

Objektif Tinjauan sistematis ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh probiotik dalam menurunkan kadar gula darah penderita diabetes melitus tipe 2.

Metode Artikel dikumpulkan dari tiga pangkalan data, yaitu *Pubmed*, *Cochrane* dan *Turning Research Into Practice (TRIP)* dengan menggunakan kata kunci *Probiotics*, *Lactobacillus sp*, *Bifidobacterium sp*, *Blood sugar*, *Type 2 diabetes Mellitus*. Pencarian artikel ini dilakukan secara online pada bulan November 2020. Artikel yang didapatkan harus memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi yang telah didapatkan.

Hasil Dari 108 artikel yang didapatkan hanya 12 artikel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Sebelas artikel melaporkan pengaruh probiotik pada HbA1c, terdapat tujuh penelitian yang mengalami penurunan kadar HbA1c secara signifikan, tiga penelitian tidak mengalami penurunan yang signifikan dan satu penelitian melaporkan peningkatan kadar HbA1c setelah intervensi probiotik. Dua belas artikel melaporkan pengaruh probiotik pada GDP, tujuh penelitian melaporkan penurunan GDP secara signifikan dan lima penelitian lainnya tidak terjadi penurunan signifikan GDP dibandingkan kontrol setelah intervensi probiotik.

Kesimpulan Penurunan kadar Gula Darah Puasa (GDP) terjadi secara signifikan setelah intervensi probiotik pada tujuh penelitian dan lima penelitian lainnya melaporkan terjadi penurunan GDP yang tidak signifikan. Penurunan kadar HbA1c terjadi secara signifikan pada tujuh penelitian, tiga penelitian tidak mengalami penurunan yang signifikan dan satu penelitian melaporkan peningkatan kadar HbA1c setelah intervensi

probiotik dibandingkan kontrol.

Kata kunci: *Bifidobacterium sp*, *Diabetes melitus tipe 2*, *Lactobacillus sp*, *Probiotik*

Abstract

Background *Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM)* is the most common form of diabetes, accounting for about 90% of all diabetes cases. Changes in the microbiota composition of the colon contribute to the development of T2DM. Modulating the gut microbiota with probiotics is effective in the management of T2DM.

Objective This review was conducted to determine the effect of probiotics in reducing blood sugar levels in Type 2 Diabetes Mellitus sufferers.

Methods Articles were collected from three databases, namely *Pubmed*, *Cochrane* and *Turning Research Into Practice (TRIP)* using the keywords *Probiotics*, *Lactobacillus sp*, *Bifidobacterium sp*, *Blood sugar*, *Type 2 diabetes Mellitus*. This article search was conducted online in November 2020. The articles obtained must meet the inclusion and exclusion criteria that have been obtained.

Results From the 108 articles, only 12 articles met the inclusion and exclusion criteria. Eleven articles reported the effect of probiotics on HbA1c, there were seven studies that experienced a significant reduction in HbA1c levels, three studies did not experience a significant reduction and one study reported an increase in HbA1c levels after probiotic intervention. Twelve articles reported the effect of probiotics on GDP, seven studies reported a significant decrease in GDP and five other studies did not have a significant decrease in GDP compared to controls after the probiotic intervention.

Conclusion A decrease in fasting blood sugar (FBG) levels occurred significantly after the probiotic intervention in seven studies and five other studies reported an insignificant decrease in GDP. There was a significant reduction in HbA1c

levels in seven studies, three studies had no significant reduction and one study reported an increase in HbA1c levels after probiotic intervention compared to controls

Keyword: *Bifidobacterium sp*, Type 2 diabetes mellitus, *Lactobacillus sp*, Probiotics

Apa yang ditambahkan pada studi ini?

Probiotik memiliki peran dalam menurunkan kadar gula darah pada penderita DMT2 melalui penurunan lipopolisakarida (LPS), peningkatan *Short Chain Fatty Acid* (SCFA), supresi reaksi imun dan stres oksidatif, peningkatan *Glucagon Like Peptide* (GLP-1), sekresi *insulinotropic polypeptides*, hingga peningkatan *Glucose Transporter Type 4* (GLUT 4).

Apa yang sudah diketahui tentang topik ini?

Probiotik merupakan mikroorganisme hidup yang jika diberikan dengan jumlah yang adekuat dapat memberikan manfaat kesehatan bagi organisme lain/inangnya.

CORRESPONDING AUTHOR

Phone: +6285274467797

E-mail: desmawati@med.unand.ac.id

ARTICLE INFORMATION

Received: Mei 4th, 2021

Revised: April 26th, 2022

Available online: August 28th, 2022

Pendahuluan

Diabetes Melitus (DM) adalah penyakit gangguan metabolik kronis yang ditandai dengan tingginya kadar glukosa di dalam darah melebihi batas normal, disebabkan oleh ketidakmampuan organ pankreas untuk memproduksi insulin atau kurangnya sensitivitas insulin pada sel target.¹ DM terbagi menjadi DM tipe 1, DM tipe 2, DM tipe lain dan DM gestasional.²

International Diabetes Federation (IDF) pada tahun 2019 mengumumkan bahwa 463 juta orang dewasa berusia 20-79 tahun di seluruh dunia hidup dengan diabetes. Indonesia menempati peringkat ke-7 di dunia dengan 10,7 juta orang penyandang diabetes dan diperkirakan pada tahun 2045 kasus ini akan meningkat menjadi 16,9 juta orang. Jumlah kematian akibat diabetes di dunia diperkirakan 4,2 juta orang.³ Menurut data RISKEDAS tahun 2018 prevalensi Diabetes Melitus di Indonesia berdasarkan diagnosis dokter pada penduduk umur ≥ 15 tahun meningkat dari 1,5% pada tahun 2013 menjadi 2,0% pada tahun 2018. Prevalensi DM di Sumatera Barat adalah 1,6% dengan jumlah kasus sebanyak 13.834 kasus.⁴ Tingginya angka kejadian diabetes menyebabkan diabetes menjadi masalah kesehatan global yang sering dikaitkan dengan masalah kesehatan lain dan biaya perawatan kesehatan yang tinggi.⁵

Diabetes Melitus Tipe 2 (DMT2) adalah bentuk diabetes yang paling umum terjadi, terhitung sekitar 90% dari semua kasus diabetes. Gaya hidup yang tidak sehat merupakan predisposisi terjadinya resistensi insulin. Oleh karena itu, penderita diabetes disarankan untuk melakukan diet dan aktivitas fisik yang teratur agar terhindar dari komplikasi yang mungkin terjadi.⁶

Komplikasi dapat terjadi apabila penyakit diabetes tidak terkontrol dan tidak ditangani dengan baik. Komplikasi yang dapat terjadi adalah komplikasi mikrovaskuler, makrovaskuler. Komplikasi mikrovaskuler dan makrovaskuler bervariasi sesuai dengan derajat serta durasi diabetes yang tidak terkontrol, termasuk nefropati, retinopati, neuropati, dan peristiwa *Atherosclerotic Cardiovascular Disease* (ASCVD), terutama jika dikaitkan dengan komorbiditas lain seperti dislipidemia dan hipertensi.⁷ Salah satu konsekuensi DMT2 yang paling merusak adalah pengaruhnya terhadap penyakit ASCVD. Sekitar dua pertiga dari mereka yang menderita DMT2 akan meninggal karena infark miokard atau stroke.⁸

Komplikasi pada penderita DMT2 dapat meningkatkan risiko morbiditas dan mortalitas, sehingga prognosis penyakit ini akan memburuk.⁹ Salah satu penyebabnya adalah terjadinya kerusakan endotel sebagai akibat dari hiperglikemia yang terjadi secara terus-menerus dan peningkatan *Low Density Lipoprotein* (LDL) dalam aliran darah.¹⁰ Oleh karena itu, perlu dilakukan beberapa upaya agar komplikasi penyakit ini tidak terjadi. Upaya-upaya yang dapat dilakukan adalah pengaturan gaya hidup yang terdiri dari pengaturan makan, peningkatan aktivitas fisik, penurunan berat badan, dan berhenti merokok.^{11,12} Pengaturan makan dengan memilih pangan fungsional seperti probiotik saat ini menjadi salah satu alternatif untuk pencegahan sekunder komplikasi penyakit DMT2.^{13,14}

Probiotik adalah mikroorganisme hidup yang jika diberikan dengan jumlah yang adekuat dapat memberikan manfaat kesehatan bagi organisme

lain/inangnya.¹⁵ Probiotik bisa ditemukan dalam produk-produk makanan dan minuman, misalnya yoghurt, susu, tempe, acar, kefir dan juga dalam bentuk suplemen. Penelitian tentang mikrobiota usus menunjukkan bahwa profil komunitas bakteri merupakan faktor utama yang berkontribusi terhadap perkembangan DMT2, selain faktor genetik dan lingkungan.^{16,17} Penelitian lain juga telah menunjukkan beberapa perbedaan dalam komposisi mikrobiota usus antara orang dengan dan tanpa DMT2.¹⁸ Orang dengan DMT2 berisiko berada dalam keadaan peradangan kronis tingkat rendah, suatu kondisi yang dapat disebabkan dan diperburuk oleh fungsi penghalang usus yang terganggu biasanya karena mikroflora usus yang tidak sehat. Oleh karena itu, temuan ini menunjukkan bahwa memodulasi mikrobiota usus dengan suplementasi probiotik dapat menyebabkan hasil yang menguntungkan pada orang dengan DMT2.¹⁹

Konsumsi probiotik secara berkala mampu menurunkan kadar glukosa darah dan toleransi glukosa pada penderita DMT2. Probiotik juga mampu mencegah timbulnya resistensi insulin sehingga menunda timbulnya diabetes dengan menurunkan stres oksidatif, respons inflamasi dan meningkatkan *intake* glukosa di perifer.²⁰

Manfaat kesehatan yang ditawarkan oleh probiotik telah terbukti oleh berbagai penelitian. Penggunaan lebih dari satu *strain* bakteri dalam probiotik menjadi langkah yang menjanjikan dalam mencegah perkembangan DMT2. Hal tersebut akan memberikan efek supraaditif terhadap efektifitas terapi yang diberikan.²¹ Namun, masih banyak yang belum mengetahui manfaat dari mengonsumsi probiotik, padahal sumber makanan yang mengandung probiotik sangat mudah didapatkan. Selain itu, probiotik tersedia dalam berbagai sediaan yang praktis bahkan menarik. Tidak terbatas dalam sediaan kapsul, bubuk, tablet oral, tetapi juga dapat dijadikan makanan olahan yang salah satunya adalah dadiah. Probiotik tergolong aman untuk dikonsumsi dan juga dapat ditoleransi baik oleh tubuh manusia dengan efek samping yang minimal.²² Probiotik dapat menurunkan kadar glukosa darah sehingga baik untuk dijadikan salah satu sumber asupan makanan pada orang yang menderita DMT2. Beberapa dekade terakhir sudah banyak artikel yang dipublikasikan mengenai penelitian ini, namun hanya sedikit

yang membuat *literature review* mengenai hal ini. Oleh karena itu, peneliti tertarik membuat *literature systematic review* tentang pengaruh probiotik dalam menurunkan kadar gula darah pada penderita DMT2. Peneliti berharap penelitian ini dapat menjadi suatu *evidence* atau referensi yang akurat mengenai manajemen nutrisi dalam penerapan penanganan pasien DMT2.

Metode

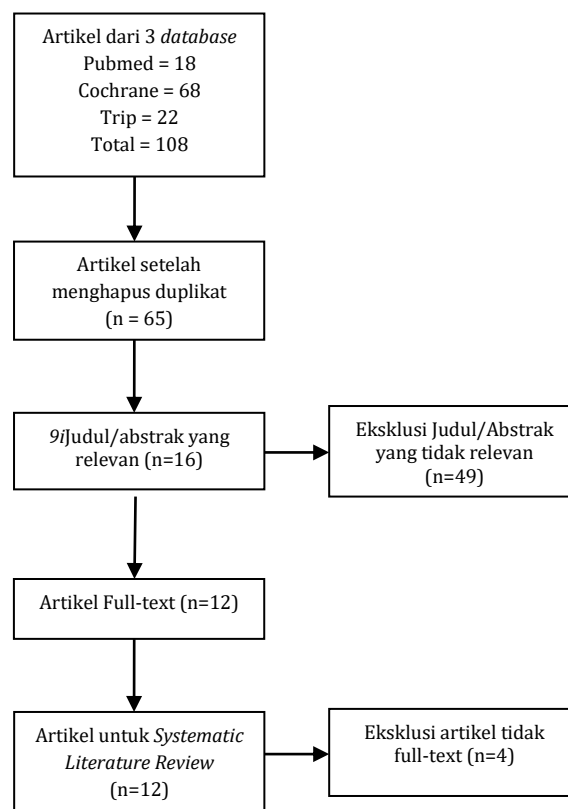
Penelitian ini merupakan penelitian dengan jenis tinjauan pustaka sistematis (*systematic literature review*) dengan berdasarkan pedoman *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) untuk mengetahui pengaruh probiotik dalam menurunkan kadar gula darah pada penderita Diabetes Melitus Tipe 2.²⁶ Artikel dikumpulkan dari tiga pangkalan data, yaitu *Pubmed*, *Cochrane* dan *Turning Research Into Practice* (TRIP) dengan menggunakan kata kunci *((("Probiotics") OR ("Lactobacillus sp")) OR ("Bifidobacterium sp")) AND ((("Decrease") OR ("Reduction")) OR ("drop")) AND ((("Blood glucose") OR ("Blood sugar")) AND ((("Type 2 diabetes Melitus") OR ("type 2 diabetes")))).*

Pencarian dengan menggunakan filter yang ada pada masing-masing pangkalan data mengidentifikasi sebanyak 108 artikel. Kemudian artikel akan diseleksi sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditetapkan oleh penulis. Kriteria inklusi terdiri dari (1) uji klinis atau studi observasional yang mengevaluasi pengaruh probiotik dalam menurunkan kadar gula darah pada penderita diabetes melitus tipe 2, (2) artikel dalam bentuk *full text*. (3) artikel yang dipublikasikan 10 tahun terakhir, (4) artikel dalam bahasa Inggris dan Indonesia. Kriteria eksklusi terdiri dari (1) studi probiotik dan/atau diabetes melitus tipe 2 secara *in vitro* atau bukan pada manusia, (2) subjek penelitian penderita diabetes jenis lain, (3) subjek penelitian diabetes melitus tipe 2 dengan komplikasi, (4) artikel yang hanya tersedia abstraknya (*abstract-only papers*), (5) artikel yang tidak bisa didapatkan dalam bentuk *full text* atau berbayar, (6) artikel yang duplikat, (7) judul atau abstrak yang tidak relevan.

Hasil

Hasil Pencarian Literatur

Pencarian dilakukan pada semua studi yang relevan serta memenuhi kriteria inklusi melalui tiga pangkalan data, yaitu *PubMed*, *Cochrane* dan *TRIP*. Literatur dicari pada masing-masing pangkalan data dengan menggunakan kata kunci yang dapat dilihat pada subbab 2.3.3. Pencarian dengan menggunakan filter yang ada pada masing-masing pangkalan data mengidentifikasi sebanyak 108 artikel. Sitasi 108 artikel kemudian dimasukkan ke aplikasi EndNote untuk menyingkirkan artikel duplikat. Sebanyak 43 artikel duplikat ditemukan dan diekskusi sehingga tersisa 65 artikel. Kemudian dilakukan penyaringan artikel lebih lanjut, judul/abstrak disaring untuk relevansi. Konten disaring untuk kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria artikel dinilai sepenuhnya untuk kelayakan dan desain studi, didapatkan 16 artikel yang relevan terhadap topik pembahasan. Dari 16 artikel, yang tersedia dalam bentuk *full text* sebanyak 12 artikel. Akhirnya 12 artikel inilah yang cocok direview dan dimasukkan dalam tinjauan sistematis ini.



Gambar 1. Prisma Flow Diagram

Tabel 1. Matriks Penelitian

Penulis, Tahun dan Lokasi	Desain Studi	Populasi (Intervensi /Kontrol)	Rentang Usia	Sumber Probiotik	Probiotik	Dosis	Durasi	Hasil
Asemi dkk, 2013 (Iran) ²³	Double blind, randomized, placebo - controlled trial	54 (27/27)	35-70 tahun	Kapsul	¹ L. acidophilus, ² L. casei, ³ L. rhamnosus, ⁴ L. bulgaricus, ⁵ B. breve, ⁶ B. longum, ⁷ S. thermophilus	¹ 2 x 10 ⁹ CFU, ² 7 x 10 ⁹ CFU, ³ 1,5 x 10 ⁹ CFU, ⁴ 2 x 10 ⁸ CFU, ⁵ 2 x 10 ¹⁰ CFU, ⁶ 7 x 10 ⁹ CFU, ⁷ 1,5 x 10 ⁹ CFU	8 minggu	Konsentrasi HbA1c secara signifikan lebih tinggi pada kelompok probiotik dibandingkan dengan placebo (7,71 ± 0,37 vs 6,35 ± 0,3%, p = 0,007). Namun, mengonsumsi suplemen probiotik pada kelompok intervensi dapat mencegah peningkatan kadar Gula Darah Puasa (GDP), sedangkan pada kelompok placebo terjadi peningkatan GDP yang signifikan (p = 0,002). Perubahan GDP dibandingkan antara kedua kelompok (+28,8 ± 8,5 untuk placebo vs. +1,6 ± 6 mg / dl untuk kelompok probiotik, p = 0,01)
Bayat dkk, 2016 (Iran) ²⁴	parallel-group randomized controlled clinical trial	40 (20/20)	25-75 tahun	Yogurt	Tidak diketahui	150 gram/hari	8 minggu	Mengonsumsi Yogurt secara signifikan menurunkan GDP (P = 0,014) dan HbA1c (P = 0,002) dibandingkan dengan kelompok kontrol
Ejtahed dkk, 2012 (Iran) ¹³	Double blind, randomized, placebo - controlled trial	60 (30/30)	30-60 tahun	Yogurt	L. acidophilus, B. Lactis	300 gram/hari	6 minggu	Yogurt probiotik secara signifikan menurunkan GDP (P < 0,01) dan HbA1c (P < 0,05) dibandingkan kelompok kontrol

Firouzi dkk, 2016 (Malaysia) ²⁵	Double blind, randomized, placebo - controlled trial	101 (48/53)	30-70 tahun	Kapsul	¹ L. acidophilus, ² L. casei, ³ L. lactis, ⁴ B. bifidum, ⁵ B. longum, ⁶ B. infantis	6 x 10 ¹⁰	12 minggu	HbA1c dan GDP tidak mengalami penurunan secara signifikan pada kelompok probiotik
Khalili dkk, 2019 (Iran) ²⁶	parallel-group, randomized controlled trial	40 (20/20)	30-50 tahun	Kapsul	L. casei	1 x 10 ⁸	8 minggu	Kadar Gula Darah Ppuasa (GDP) menurun secara signifikan pada kelompok probiotik (P = 0,02) dibandingkan kelompok plasebo. Namun, evaluasi HbA1c menunjukkan tidak ada penurunan yang signifikan pada kelompok probiotik
Kobyliak dkk, 2018(Ukraina) ²⁷	Single-center double blind, placebo-controlled, parallel group study	53 (31/22)	18-75 tahun	Kapsul	Bifidobacterium, Lactobacillus, Lactococcus, Propionibacterium	10 gram/hari	8 minggu	HbA1c tidak menurun secara signifikan pada masing-masing kelompok 0,09% (p = 0,383) placebo dan 0,24% (p = 0,068) probiotik. Gula Darah Ppuasa (GDP) tidak mengalami penurunan secara signifikan pada masing-masing kelompok placebo (p = 0,614) dan probiotik (p = 0,384)
Madempudi dkk, 2019 (India) ²⁸	Double blind, randomized, placebo - controlled trial	74 (37/37)	18-65 tahun	Kapsul	L. salivarius, L. casei, L. plantarum, L. acidophilus, B. breve, B. coagulans	30 x 10 ⁹	12 minggu	Suplementasi multi-strain probiotik (UB0316) dua belas minggu secara signifikan mengurangi HbA1c (7,70 ± 0,79%; p = 0,0023) dan berat (67,00 ± 8,82 kg; p <0,001) dibandingkan dengan placebo (HbA1c: 8,30 ± 1,35%; berat: 67,60 ± 9,46 kg). Kadar Gula Darah Ppuasa (GDP) tidak berubah signifikan dibandingkan dengan placebo.
Mirmiran pour dkk, 2019 (Iran) ²⁹	Double blind, randomized, placebo - controlled trial	57 (30/27)	40-60 tahun	Kapsul	L. acidophilus	1 x 10 ⁸	12 minggu	Kadar GDP pada kelompok probiotik, menurun secara signifikan dibandingkan dengan kelompok kontrol (P = 0,001). Konsentrasi HbA1c pada kelompok probiotik juga menurun (P = 0,001)
Mohamadsahi dkk, 2014 (Iran) ³⁰	Double blind, randomized, placebo - controlled trial	42 (21/21)	42-59 tahun	Yogurt	L. delbrueckii, L. acidophilus, B. lactis, S. thermophilus	300 gram/hari	8 minggu	Konsentrasi HbA1c berkurang secara signifikan pada kelompok yogurt probiotik dibandingkan dengan kelompok kontrol pada akhir penelitian (p = 0,038). Namun, tidak signifikan perbedaan yang diamati dalam Gula Darah Ppuasa (GDP) antara kedua kelompok pada akhir penelitian (p > 0,05).
Ostadrahimi dkk, 2015 (Iran) ²⁰	Double blind, randomized, placebo - controlled trial	60 (30/30)	35-65 tahun	Kefir	L. acidophilus, L. casei, B. lactis	600 ml/hari	8 minggu	Konsumsi susu fermentasi probiotik (kefir) pada pasien diabetes dapat menurunkan kadar Gula Darah Ppuasa (GDP) (P = 0,01) dan HbA1C (P = 0,001) secara signifikan dibandingkan dengan susu fermentasi konvensional.
Razmpoosh dkk, 2019 (Iran) ³¹	Double blind, randomized, placebo - controlled trial	60 (30/30)	30-75 tahun	Kapsul	¹ L. acidophilus, ² L. casei, ³ L. rhamnosus, ⁴ L. bulgaricus, ⁵ B. breve, ⁶ B. longum, ⁷ S. thermophilus	¹ 2 x 10 ⁹ CFU, ² 7 x 10 ⁹ CFU, ³ 1,5 x 10 ⁹ CFU, ⁴ 2 x 10 ⁸ CFU, ⁵ 2 x 10 ¹⁰ CFU, ⁶ 7 x 10 ⁹ CFU, ⁷ 1,5 x 10 ⁹ CFU	6 minggu	Konsumsi suplemen probiotik menyebabkan penurunan yang signifikan terhadap kadar Gula Darah Ppuasa (GDP) pada kelompok probiotik (13,8 ± 9,6 mg / dL) setelah 6 minggu periode intervensi (P = 0,001)
Tonucci dkk, 2017 (Brasil) ³²	Double blind, randomized, placebo - controlled trial	45 (23/22)	35-60 tahun	Susu kambing	L. acidophilus, B. animalis	120 gram/hari	6 minggu	Konsumsi probiotik yang difermentasi susu secara signifikan menurunkan kadar HbA1c (0,67%; P ¼0,06), sedangkan pada kelompok kontrol tidak berpengaruh signifikan (P > 0,05). Gula Darah Ppuasa (GDP) tidak berubah secara signifikan pada kedua kelompok (P > 0,05).

Ekstraksi Data

Data penelitian dari studi diekstraksi dan disusun ke dalam matriks penelitian berdasarkan penulis, tahun, lokasi, desain studi, populasi, rentang usia, sumber probiotik, jenis probiotik, dosis, durasi dan hasil. Hal itu bertujuan agar didapatkan informasi yang relevan dari artikel terpilih. Matriks penelitian dapat dilihat pada tabel 1.

Karakteristik Data

Total 12 artikel yang memenuhi kriteria dimasukkan ke dalam tinjauan sistematis. Data penelitian dikumpulkan dari 5 negara (Iran^{13, 20, 23,24,26,29,30,31}, Malaysia²⁵, Ukraina²⁷, India²⁸, Brasil³²). Artikel-artikel tersebut dipublikasikan dalam waktu sepuluh tahun terakhir (2010-2020). Semua artikel dalam tinjauan ini menggunakan desain penelitian *Randomized Controlled Trial* (RCT). Total seluruh partisipan dari studi yang dimasukkan ke dalam tinjauan adalah sebanyak 686 orang, dengan rentang usia partisipan adalah 18-75 tahun.

Sebelas penelitian melaporkan data untuk kadar HbA1c (n=626), Dua belas untuk Gula Darah Puasa (GDP) (n=686). Durasi penelitian berkisar antara 6-12 minggu. Spesies dan dosis yang digunakan bervariasi antar penelitian. Dua penelitian menggunakan satu spesies probiotik, satu penelitian tidak diketahui spesies yang digunakannya dan sisanya menggunakan kombinasi spesies yang sama atau lebih dari 2.

Semua penelitian melaporkan kepatuhan yang baik tanpa efek samping dari mengonsumsi probiotik, kecuali dua penelitian yang melaporkan gangguan lambung ringan dan hasrat seksual yang lebih tinggi.^{25,31}

Pengaruh Probiotik Pada HbA1c

Sebelas penelitian,^{13,20,23,24,25,26,27,28,29,30,32} dengan 626 peserta, melaporkan pengaruh probiotik pada HbA1c. Dari sebelas penelitian, tujuh penelitian melaporkan penurunan yang signifikan dari HbA1c setelah intervensi probiotik, tiga penelitian tidak mengalami penurunan yang signifikan dan satu penelitian melaporkan peningkatan kadar HbA1c setelah intervensi probiotik dibandingkan kontrol.

Pengaruh Probiotik Pada Gula Darah Puasa (GDP)

Pengaruh probiotik pada Gula Darah Puasa (GDP) dievaluasi pada 686 peserta dari Dua belas penelitian. Hasil penelitian menunjukkan bahwa terjadi penurunan GDP secara signifikan setelah intervensi probiotik pada tujuh penelitian dan lima penelitian lainnya melaporkan terjadi penurunan GDP yang tidak signifikan dibandingkan kontrol.

Hasil Telaah Kritis Literatur

Telaah kritis studi RCT menggunakan *Oxford CEBM tool* yang terdiri dari 5 komponen pertanyaan. Apabila dideskripsikan hasil telaah kritis dari total 12 literatur yang didapat adalah sebagai berikut: 12 literatur melaporkan adanya randomisasi, 12 literatur melaporkan kesamaan sampel tiap grup di awal penelitian (*baseline characteristic*) di mana karakteristik tiap pasien pada antar grup penelitian tidak memiliki perbedaan signifikan, 12 literatur melaporkan adanya penyamaran (*blinding*) yang mana 11 melakukan penyamaran ganda (*double blinding*) dan 1 melakukan penyamaran tunggal (*single blinding*), 12 literatur melaporkan adanya perlakuan yang sama bagi semua pasien, dan hanya 2 literatur melakukan *intention to treat analysis* di mana semua data partisipan yang ikut randomisasi dianalisis. Setelah dikategorikan didapatkan 4 literatur kategori baik dan 8 literatur kategori medium

Pembahasan

Berdasarkan tinjauan sistematis yang telah dilakukan, terdapat peranan probiotik dalam penurunan kadar gula darah pada penderita Diabetes Melitus Tipe 2 (DMT2) yang dilihat dari kadar HbA1c dan Gula Darah Puasa (GDP). Hal ini disebabkan karena dari semua artikel/studi yang ditelaah, tujuh studi menunjukkan penurunan kadar HbA1c secara signifikan,^{13,24,26,28,29,30,32} Tiga studi menunjukkan penurunan yang tidak signifikan,^{25,26,28} Satu studi lain menunjukkan peningkatan kadar HbA1c pada penderita DMT2 setelah intervensi probiotik.²³ Probiotik juga menurunkan GDP pada penderita DMT2, terdapat tujuh studi yang menunjukkan penurunan GDP secara signifikan,^{13,20,23,24,26,29,31} sedangkan lima studi lain menunjukkan penurunan GDP yang tidak signifikan.^{25,27,28,30,32}

Penurunan 1% HbA1c telah dikaitkan dengan 21% pengurangan risiko titik akhir terkait DMT2 dan 37% pengurangan risiko untuk komplikasi mikrovaskuler. Oleh karena itu, penurunan 1% HbA1c dianggap relevan secara klinis.²¹ Meskipun hasil analisis subkelompok menunjukkan bahwa ada hubungan yang signifikan antara efek probiotik pada HbA1c dengan bentuk sediaan, tetapi tidak untuk durasi intervensi probiotik, temuan ini dibatasi oleh sejumlah kecil penelitian yang termasuk dalam analisis subkelompok. Salah satu batasan umum dalam semua studi yang termasuk dalam ulasan ini adalah fakta bahwa tidak ada yang menyelidiki efek jangka panjang probiotik, semua studi ini dilakukan dalam jangka waktu mulai dari 6 sampai 12 minggu. Demikian temuan di HbA1c dari studi ini meragukan mengingat bahwa perubahan HbA1c hanya bisa dideteksi setiap 12 minggu sesuai siklus hidup sel darah merah.³³

Pemberian probiotik memerlukan dosis yang tepat agar efek yang diinginkan tercapai. Bakteri dapat bertahan dan memberikan efek yang menguntungkan pada intestinal apabila konsentrasinya dipertahankan lebih dari 10⁶ CFU/ml. Ketika bakteri dikonsumsi jumlahnya akan signifikan berkurang sebelum sampai ke intestinal karena adanya cairan lambung dan empedu. Oleh karena itu, pemberian bakteri di atas 10⁶ CFU/ml diperlukan untuk mendapatkan hasil yang diinginkan.³⁴ Namun, saat ini tidak bisa ditentukan berapakah dosis yang paling tepat dikarenakan adanya perbedaan strain bakteri dan bentuk pemberian yang digunakan. Oleh karena itu, diperlukan penelitian yang lebih mendalam mengenai dosis yang diberikan agar efek yang diinginkan tercapai.

Mekanisme spesifik yang mendasari efek probiotik terhadap penurunan kadar gula darah pada penderita DMT2 masih belum jelas. Beberapa peneliti menggambarkan efek hipoglikemik sebagai manfaat dari penurunan peradangan sistemik atau stres oksidatif. Probiotik yang berasal dari susu fermentasi yang mengandung *Lactobacillus acidophilus* dan *Lactobacillus casei* menunda perkembangan intoleransi glukosa, hiperglikemia, hiperinsulinemia melalui penurunan stress oksidatif pada model hewan. Selain itu, peradangan kronis tingkat rendah diamati pada penderita DMT2 dan obesitas didapatkan bahwa

kekebalan sangat penting untuk pengaturan metabolisme glukosa. Dengan demikian, probiotik dapat memodulasi respon imun dan inflamasi derajat rendah sistemik, khususnya dengan mengurangi sitokin dan menekan NF- κ B jalur yang memediasi aktivasi mikroba sistem kekebalan melalui *toll like receptor- 4* (TLR-4). TLR-4 merupakan kelompok glikoprotein yang berfungsi sebagai reseptor transmembran di usus dan terlibat dalam respons imun *innate* terhadap patogen eksogen (LPS) maupun endogen (*free fatty acid*).³⁵ Penurunan LPS yang terjadi akibat fermentasi probiotik akan menurunkan sinyal untuk mengaktifkan sitokin, kemokin dan beragam mediator pro-inflamasi yang dapat mengganggu proses fosforilasi IRS-1 untuk pemasukan glukosa ke sel.³⁶ Dengan demikian penurunan LPS, sinyal TLR-4 dan respon inflamasi pada konsumsi probiotik dapat mencegah terjadinya resistensi insulin.³⁷

Penelitian yang dilakukan oleh Marteau dkk, melaporkan bahwa hasil yang menguntungkan dari pemberian probiotik kemungkinan besar dapat dicapai dengan penggunaan gabungan dari beberapa strain probiotik. Strain atau spesies yang berbeda sepertinya menunjukkan mekanisme tindakan yang berbeda dan dapat menurunkan kadar gula darah pada penderita DMT2.³⁸ Namun, ulasan ini berbeda dengan hasil yang peneliti temukan, dengan menggabungkan lebih dari dua strain dapat mengganggu kerja dari probiotik sehingga hasil yang diharapkan tidak tercapai.

Jenis probiotik yang digunakan pada tinjauan ini adalah *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. rhamnosus*, *L. bulgaricus*, *L. salivarius*, *L. plantarum*, *L. delbrueckii*, *B. breve*, *B. longum*, *B. coagulans*, *B. animalis*, *B. lactis*, *B. bifidum*, *B. infantis*, *Lactococcus lactis* dan *Streptococcus thermophilus*. Jenis probiotik yang sering digunakan dalam uji coba pada tinjauan ini adalah *L. acidophilus*, *L. casei*, *B. lactis*, *B. bifidum*, *B. breve* dan *S. thermophilus*. Namun, sampai saat ini belum diketahui jenis probiotik yang paling berpengaruh dan efektif dalam menurunkan kadar gula darah pada penderita DMT2. Oleh karena itu, diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai jenis probiotik yang paling efektif dalam mengontrol kadar gula darah dan mencegah perburukan kondisi DMT2.

Suplementasi probiotik memiliki efek penurunan GDP yang signifikan bila diberikan

bersama dengan obat antidiabetes pada individu diabetes.³⁹ Pada penelitian ini terbatas informasi mengenai obat antidiabetes yang digunakan oleh pasien, bahkan beberapa penelitian tidak memaparkan kalau pasien menggunakan obat antidiabetes,^{20,26,30} sehingga peneliti memiliki keterbatasan dalam menganalisis keefektifan obat antidiabetes yang diberikan bersamaan dengan probiotik.

Keterbatasan dalam tinjauan sistematis ini adalah studi yang termasuk dalam tinjauan ini bervariasi dalam kualitas metodologinya dan beberapa tidak memberikan rincian yang cukup untuk melihat risiko bias terhadap pelaporan hasil yang didapatkan. Selain itu, heterogenitas data yg didapatkan juga menjadi batasan dalam tinjauan ini sehingga peneliti tidak dapat menjelaskan mengenai dosis yang tepat, durasi pemberian yang optimal dan strain probiotik yang paling berpengaruh dalam menurunkan kadar gula darah penderita DM2.

Simpulan

Berdasarkan tinjauan sistematis yang telah dilakukan, simpulan yang dapat ditarik adalah penurunan kadar Gula Darah Puasa (GDP) terjadi secara signifikan setelah intervensi probiotik pada tujuh penelitian dan lima penelitian lainnya melaporkan terjadi penurunan GDP yang tidak signifikan dibandingkan kontrol. Penurunan kadar HbA1c terjadi secara signifikan setelah intervensi probiotik pada tujuh penelitian, tiga penelitian tidak mengalami penurunan yang signifikan dan satu penelitian melaporkan peningkatan kadar HbA1c setelah intervensi probiotik dibandingkan kontrol.

Ucapan Terima Kasih

Ucapan terima kasih peneliti sampaikan kepada semua pihak yang turut membantu dalam menyelesaikan dan menyempurnakan studi ini.

Daftar Pustaka

1. Kharroubi AT. Diabetes mellitus: The epidemic of the century. *World J Diabetes*. 2015;6(6):850-867. doi: 10.4239/wjd.v6.i6.850
2. Soelistijo SA, Lindarto D, Decroli E, et al. Pedoman pengelolaan dan pencegahan diabetes melitus tipe 2 dewasa di Indonesia 2019. *Perkumpulan Endokrinol Indones*. Published online 2019:1-117.
3. Atlas IDF. *463 People living with diabetes million*; 2019.
4. Kemenkes RI. Laporan Nasional Hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesmas) Indonesia tahun 2018. *Ris Kesehatan Dasar 2018*. Published online 2018:166.
5. Jacobs E, Hoyer A, Brinks R, Icks A, Kuß O, Rathmann W. Research : Health Economics Healthcare costs of Type 2 diabetes in Germany. Published online 2017:855-861.
6. Sperl-Hillen JA, Beaton S, Fernandes O, et al. Comparative effectiveness of patient education methods for type 2 diabetes: A randomized controlled trial. *Arch Intern Med*. 2011;171(22):2001-2010. doi: 10.1001/archinternmed.2011.507.
7. Yamazaki D, Hitomi H, Nishiyama A. Hypertension with diabetes mellitus complications review-article. *Hypertens Res*. 2018;41(3):147-156. doi: 10.1038/s41440-017-0008-y
8. Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH, Lennon L, Sattar N. Impact of diabetes on cardiovascular disease risk and all-cause mortality in older men: Influence of age at onset, diabetes duration, and established and novel risk factors. *Arch Intern Med*. 2011;171(5):404-410. doi: 10.1001/archinternmed.2011.2.
9. Bugger H, Abel ED. Molecular mechanisms of diabetic cardiomyopathy. *Diabetologia*. 2014;57(4):660-671.
10. Pistrosch F, Natali A, Hanefeld M. Is hyperglycemia a cardiovascular risk factor? *Diabetes Care*. 2011;34(SUPPL. 2):10-13. doi: 10.2337/dc11-s207
11. Fox CS, Golden SH, Anderson C, et al. Update on prevention of cardiovascular disease in adults with type 2 diabetes mellitus in light of recent evidence: A scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2015;38(9):1777-803. doi: 10.2337/dci15-0012.
12. Tangvarasittichai S. Oxidative stress, insulin resistance, dyslipidemia and type 2 diabetes mellitus. *World J Diabetes*. 2015;6(3):456-80. doi: 10.4239/wjd.v6.i3.456.
13. Ejtahed HS, Mohtadi-Nia J, Homayouni-Rad A, Niafar M, Asghari-Jafarabadi M, Mofid V. Probiotic yogurt improves antioxidant status in type 2 diabetic patients. *Nutrition*. 2012;28(5):539-543. doi: 10.1016/j.nut.2011.08.013.
14. Rezaei M, Sanagoo A, Jouybari L, Behnampoo N, Kavosi A. The effect of probiotic yogurt on blood glucose and cardiovascular biomarkers in patients with type II diabetes: A randomized controlled trial. *Evid Based Care J*. 2017;6(4):26-35. doi: 10.22038/EBCJ.2016.7984
15. Bastani P, Akbarzadeh F, Homayouni A, Javadi M KL. Health benefits of probiotic consumption. *Microbes Food Heal*. Published online 2016.
16. DeFronzo RA, Ferrannini E, Groop L, et al. Type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Prim*. 2015;1:1-23. doi: 10.1038/nrdp.2015.19.
17. Han JL, Lin HL. Intestinal microbiota and type 2 diabetes: From mechanism insights to therapeutic perspective. *World J Gastroenterol*. 2014;20(47):17737-17745. doi: 10.3748/wjg.v20.i47.17737.
18. Larsen N, Vogensen FK, Van Den Berg FWJ, et al. Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults. *PLoS One*. 2010;5(2): e9085. doi: 10.1371/journal.pone.0009085.
19. De Kort S, Keszthelyi D, Masclee AAM. Leaky gut and diabetes mellitus: What is the link? *Obes Rev*.

- 2011;12(6):449-458. doi: 10.1111/j.1467-789X.2010.00845.x.
20. Ostadrahimi A, Taghizadeh A, Mobasseri M, et al. Effect of probiotic fermented milk (Kefir) on glycemic control and lipid profile in type 2 diabetic patients: A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Iran J Public Health*. 2015;44(2):228-237.
 21. Samah S, Ramasamy K, Lim SM, Neoh CF. Probiotics for the management of type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016;118:172-182. doi: 10.1016/j.diabres.2016.06.014.
 22. Widiyaningsih EN. Peran probiotik untuk kesehatan. *Jurnal kesehatan*. 2011;4(1):14-20.
 23. Asemi Z, Zare Z, Shakeri H, Sabihi SS, Esmailzadeh A. Effect of multispecies probiotic supplements on metabolic profiles, hs-CRP, and oxidative stress in patients with type 2 diabetes. *Ann Nutr Metab*. 2013;63(1-2):1-9. doi: 10.1159/000349922.
 24. Bayat A, Azizi-Soleiman F, Heidari-Beni M, et al. Effect of cucurbita ficifolia and probiotic yogurt consumption on blood glucose, lipid profile, and inflammatory marker in type 2 diabetes. *Int J Prev Med*. 2016. doi: 10.4103/2008-7802.175455
 25. Firouzi S, Majid HA, Ismail A, Kamaruddin NA, Barakatun-Nisak MY. Effect of multi-strain probiotics (multi-strain microbial cell preparation) on glycemic control and other diabetes-related outcomes in people with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Eur J Nutr*. 2017;56(4):1535-1550. doi: 10.1007/s00394-016-1199-8.
 26. Khalili L, Alipour B, Jafar-Abadi MA, et al. The effects of lactobacillus casei on glycemic response, serum sirtuin1 and fetuin-A levels in patients with type 2 diabetes mellitus: A randomized controlled trial. *Iran Biomed J*. 2019;23(1):68-77. doi: 10.29252/23.1.68.
 27. Kobylak N, Falalyeyeva T, Mykhalchyshyn G, Kyriienko D, Komissarenko I. Effect of alive probiotic on insulin resistance in type 2 diabetes patients: Randomized clinical trial. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2018;12(5):617-624. doi: 10.1016/j.dsx.2018.04.015.
 28. Madempudi RS, Ahire JJ, Neelamraju J, Tripathi A, Nanal S. Efficacy of UB0316, a multi-strain probiotic formulation in patients with type 2 diabetes mellitus: A double blind, randomized, placebo controlled study. *PLoS One*. 2019;14(11):1-16. doi: 10.1371/journal.pone.0225168.
 29. Mirmiranpour H, Huseini HF, Derakhshanian H, Khodaii Z, Tavakoli-Far B. Effects of probiotic, cinnamon, and synbiotic supplementation on glycemic control and antioxidant status in people with type 2 diabetes; a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Diabetes Metab Disord*. 2020;19(1):53-60. doi: 10.1007/s40200-019-00474-3.
 30. Mohamadshahi M, Veissi M, Haidari F, Shahbazian H, Kaydani GA, Mohammadi F. Effects of probiotic yogurt consumption on inflammatory biomarkers in patients with type 2 diabetes. *BiolImpacts*. 2014;4(2):83-88. doi: 10.5681/bi.2014.007
 31. Razmpoosh E, Javadi A, Ejtahed HS, Mirmiran P, Javadi M, Yousefinejad A. The effect of probiotic supplementation on glycemic control and lipid profile in patients with type 2 diabetes: A randomized placebo controlled trial. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2019;13(1):175-182. doi: 10.1016/j.dsx.2018.08.008.
 32. Tonucci LB, Olbrich dos Santos KM, Licursi de Oliveira L, Rocha Ribeiro SM, Duarte Martino HS. Clinical application of probiotics in type 2 diabetes mellitus: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Nutr*. 2017;36(1):85-92. doi: 10.1016/j.clnu.2015.11.011.
 33. Soranzo N. Genetic determinants of variability in glycated hemoglobin (HbA 1c) in humans: Review of recent progress and prospects for use in diabetes care. *Curr Diab Rep*. 2011;11(6):562-569. doi: 10.1007/s11892-011-0232-9
 34. Wang G, Li X, Zhao J, Zhang H, Chen W. Lactobacillus casei CCFM419 attenuates type 2 diabetes via a gut microbiota dependent mechanism. *Food Funct*. 2017;8(9):3155-3164. doi: 10.1039/C7FO00593H
 35. Panwar H, Rashmi HM, Batish VK, Grover S. Probiotics as potential biotherapeutics in the management of type 2 diabetes - prospects and perspectives. *Diabetes Metab Res Rev*. 2013;29(2):103-112. doi: 10.1002/dmrr.2376.
 36. Gulden E, Ihira M, Ohashi A, et al. Toll-Like Receptor 4 Deficiency Accelerates the Development of Insulin-Deficient Diabetes in Non-Obese Diabetic Mice. *PLoS One*. 2013;8(9):1-8. doi: 10.1371/journal.pone.0075385
 37. Gomes AC, Bueno AA, De Souza RGMH, Mota JF. Gut microbiota, probiotics and diabetes. *Nutr J*. 2014;13(1):60. doi: 10.1186/1475-2891-13-60.
 38. Marteau P. Evidence of Probiotic Strain Specificity Makes Extrapolation of Results Impossible From a Strain to Another , Even From the Same Species. *Ann Gastroentol Hepatol*. 2011;(000):1-3.
 39. Ruan Y, Sun J, He J, Chen F, Chen R, Chen H. Effect of probiotics on glycemic control: A systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *PLoS One*. 2015;10(7):1-15. doi: 10.1371/journal.pone.0132121.