

STUDI EFEK PEMBERIAN PROBIOTIK MULTISTRAIN TERHADAP PARAMETER KLINIS DIABETES MELITUS: REVIEW SISTEMATIK

Mefri Widya Ningrum¹, Tjie Kok^{2*)}

Fakultas Teknobiologi, Universitas Surabaya^{1,2}
tjie_kok@staff.ubaya.ac.id^{*)}

ABSTRAK

Tujuan penelitian ini untuk menganalisa studi efek pemberian probiotik multistrain terhadap parameter klinis pada diabetes melitus untuk mengetahui kondisi glukosa darah dan HbA1c hingga mampu memicu terjadinya peradangan. Metode penelitian menggunakan review sistematis dengan database ilmiah online *Google Scholar*, *PubMed*, *Researchgate* sesuai kriteria inklusi dan kriteria eksklusi. Hasil review sistematis ini menunjukkan sebanyak 13 artikel yang telah diekstraksi membahas terkait efek pemberian probiotik sebagai salah satu alternatif pengobatan sekunder terhadap komplikasi penyakit diabetes melitus dan 5 artikel yang sesuai dengan tujuan penelitian. Dari hasil review sistematis, disimpulkan bahwa pengobatan probiotik dapat mengurangi tingkat resistensi HbA1c, GDP, GD2P dan bagian mediator peradangan terhadap penyakit diabetes mellitus.

Kata Kunci: Diabetes Melitus, HbA1c, Probiotik, Proinflamasi

ABSTRACT

The purpose of this study was to analyze the study of the effects of multistrain probiotics on clinical parameters in diabetes mellitus to determine the condition of blood glucose and HbA1c so as to trigger inflammation. The research method uses a systematic review with the online scientific database Google Scholar, PubMed, Researchgate according to the inclusion and exclusion criteria. The results of this systematic review showed that 13 articles that had been extracted discussed the effects of giving probiotics as an alternative secondary treatment for complications of diabetes mellitus and 5 articles that were in accordance with the research objectives. From the results of a systematic review, it was concluded that probiotic treatment can reduce the level of resistance to HbA1c, GDP, GD2P and inflammatory mediator parts of diabetes mellitus.

Keywords: *Diabetes mellitus, HbA1c, Probiotics, Proinflammation*

PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) adalah suatu penyakit kronis dimana organ pankreas tidak memproduksi cukup insulin atau ketika tubuh tidak efektif dalam menggunakannya (Saha et al., 2021). Penurunan sekresi atau efektivitas kerja hormon insulin mengakibatkan seluruh glukosa yang dikonsumsi di dalam tubuh akan meningkat seiring dengan peningkatan kadar glukosa darah sehingga

mengakibatkan kadar haemoglobin (HbA1c) mengalami peningkatan seiring dengan masa hidup eritrosit yang secara terus menerus akan terglukosilasi sehingga laju pembentukan glikohaemoglobin setara dengan konsentrasi glukosa darah yang mengakibatkan HbA1c yang tinggi ditemukan pada individu dengan kadar glukosa yang tinggi (Naseri et al., 2022).

HbA1c adalah haemoglobin terglukasi yang terbentuk akibat adanya penambahan glukosa terhadap asam amino valin N-terminal pada rantai alfa haemoglobin (Zhang et al., 2023). Pemeriksaan HbA1c ini digunakan untuk dapat memantau keadaan glukosa darah pada pasien DM yang akurat untuk mengetahui tingginya kadar gula darah dalam tubuh dalam jangka waktu selama 2-3 bulan terakhir (Gurung et al., 2020). Tahun 2004 tercatat diabetes melitus tipe 2 (DMT2) mencapai hingga 3,4 juta jiwa orang meninggal karena hiperglikemia dan 80 % kematian diabetes melitus melanda negara berpenghasilan rendah, dan diperkirakan akan terus mengalami kenaikan hingga 2030 mencapai 21,3 juta, dengan peningkatan insiden secara global diantara usia 20 hingga 79 tahun mencapai 10,5% (536,6 juta orang) tahun 2021 dan 12% (783,2 juta orang) tahun 2045 (Salles et al., 2020).

Berbagai faktor yang mampu meningkatkan ataupun memperburuk keadaan diabetes melitus diantaranya seperti perubahan pola makan, kegemukan (obesitas), perubahan gaya hidup tidak sehat, kurangnya aktivitas fisik serta masih banyak pemicu lainnya yang menjadi faktor pemicu diabetes melitus (Dai et al., 2022). Untuk menghindari terjadinya peningkatan kasus diabetes melitus maka disarankan bagi masyarakat untuk tetap selalu menjaga kesehatan dengan cara memperbaiki pola hidup sehat, pola makan yang dijaga dengan memperhatikan kandungan dan manfaat makanan tersebut, terlebih dengan semakin majunya teknologi maka semakin banyak makanan cepat saji, sehingga hal itu perlu sangat diperhatikan (Dai et al., 2022). Berkaitan hal tersebut aktivitas fisik juga perlu dilakukan seperti berolahraga dan pikiran yang sehat (tidak stress). Hal ini dilakukan agar penyakit diabetes melitus tidak berakibat pada keadaan yang lebih parah hingga terjadi suatu komplikasi, yang apabila tidak segera diatasi maka akan berakibat fatal. Komplikasi pada penderita DMT2 mampu meningkatkan risiko morbiditas dan mortalitas sehingga prognosis penyakit ini akan memburuk, salah satu penyebabnya yaitu adanya kerusakan jaringan endotel sebagai akibat dari hiperglikemia yang terjadi secara terus menerus (Kocsis et al., 2020). Oleh karena itu keadaan ini harus segera di atasi dengan beberapa upaya selain harus hidup sehat, tidak merokok dan tidak mengonsumsi minuman beralkohol, pemanfaatan dengan mengonsumsi probiotik diteliti sebagai salah satu alternatif dalam pengobatan sekunder terkait komplikasi penyakit diabetes melitus (Wigati et al., 2022).

Probiotik merupakan suatu mikroorganisme hidup yang bermanfaat bagi inangnya (Jiang et al., 2021). Bakteri *Lactobacillus* sp., *Bifidobacterium* sp., *Streptococcus* sp., *Enterococcus* sp. dan *Saccharomyces boulardii* merupakan

strain yang sering terdapat pada komposisi dalam suplemen (Souza et al., 2022). Mikroba hidup tersebut diharapkan mampu memberikan dampak positif terhadap kesehatan manusia atau hewan salah satunya yaitu dengan cara memperbaiki sifat-sifat yang dimiliki mikroba alami yang tinggal di dalam tubuh manusia atau hewan tersebut. Perubahan komposisi pada mikrobiota usus mampu memberikan dampak yang negative ataupun signifikan pada beberapa penyakit metabolit termasuk yaitu DMT2. Perubahan yang terjadi pada mikrobiota usus menyebabkan keadaan pertumbuhan bakteri patogenik berada dalam keadaan yang abnormal dan ini mampu memicu untuk timbulnya suatu penyakit (inflamasi) (Ding et al., 2021).

Sebuah penelitian menunjukkan bahwa peningkatan terhadap konsentrasi homosistein dan stres oksidatif berhubungan dengan penyakit DMT2 (Jaff et al., 2022), dimana dari beberapa literatur mengatakan bahwa timbulnya stres oksidatif pada diabetes menyebabkan resistensi insulin dan mengurangi intake glukosa di jaringan perifer. Keadaan ini menjadikan suatu gambaran bagi peneliti terhadap pandangannya dalam mengatasi penyakit diabetes melitus, salah satunya yaitu dengan pemanfaatan penggunaan probiotik yang telah dilakukan uji coba lebih dulu oleh peneliti bahwa mengonsumsi probiotik secara berkala mampu menurunkan kadar glukosa darah dimana keadaan resistensi insulin perlahan akan membaik yang membuat kondisi stress oksidatif pun menurun tanpa memberikan dampak yang berlebih seperti terjadinya inflamasi pada kondisi DMT2, selain itu keadaan *intake* glukosa di jaringan perifer akan kembali normal (Bohlouli et al., 2021). Penanda utama pada kondisi DMT2 akan ditemukan timbulnya resistensi insulin yang berhubungan dengan tingginya keadaan mediator proinflamasi terhadap produksi seperti dikenal dengan istilah IL-6, IL-1, TNF α sehingga keadaan produksi terhadap IL-10, TGF β akan menurun karena interaksi insulin dan reseptornya telah terganggu. Berbeda halnya dengan diabetes melitus tipe 1 (DMT1), dimana mekanisme tersebut lebih mengarah pada peranan mikrobiota terhadap sistem imun.

Perubahan yang terjadi pada mikrobiota usus mampu mengakibatkan integritas sel-sel yang terkandung dalam mukosa usus menurun sehingga akan terjadi kebocoran usus, dan ini membuat kondisi permeabilitas meningkat yang secara tidak disadari nantinya akan terjadi inflamasi dan gangguan respon imun di usus (Bohlouli et al., 2021). Beberapa tahun terakhir telah banyak artikel ilmiah yang sudah dipublikasikan terkait penelitian ini, tetapi masih sedikit peneliti yang membuat *review* dari beberapa literatur terkait hal tersebut. Oleh karena itu tujuan review sistematik ini untuk menganalisa studi efek pemberian probiotik multistrain terhadap parameter klinis pada diabetes melitus untuk mengetahui kondisi glukosa darah dan HbA1c hingga mampu memicu terjadinya peradangan.

METODE PENELITIAN

Metode penelitian ini menggunakan review sistematis. Penelusuran literatur untuk menjawab beberapa masalah terkait penelitian tersebut adalah dengan menelusuri pustaka secara online menggunakan 3 instrumen pencarian *online database* ilmiah yaitu *Google Scholar*, *PubMed*, dan *Researchgate*. Kata kunci yang digunakan adalah “*Probiotik*”, “*Diabetes melitus Tipe 2*”, “*Haemoglobin A1c*”, dan “*Proinflamasi*” beserta sinonimnya. Langkah penelitian “*Systematic Review*” dengan mengumpulkan, menyeleksi, mengekstraksi serta mengkaji artikel ilmiah yang sesuai atau relevan dengan topik.

Modifikasi Masalah

Ruang lingkup penelitian dibatasi dengan menggunakan framework PICO (*population/problem, intervention, comparison, outcomes*). Pembatasan ruang lingkup penelitian terdapat pada tabel 1.

Tabel 1. Ruang lingkup PICO

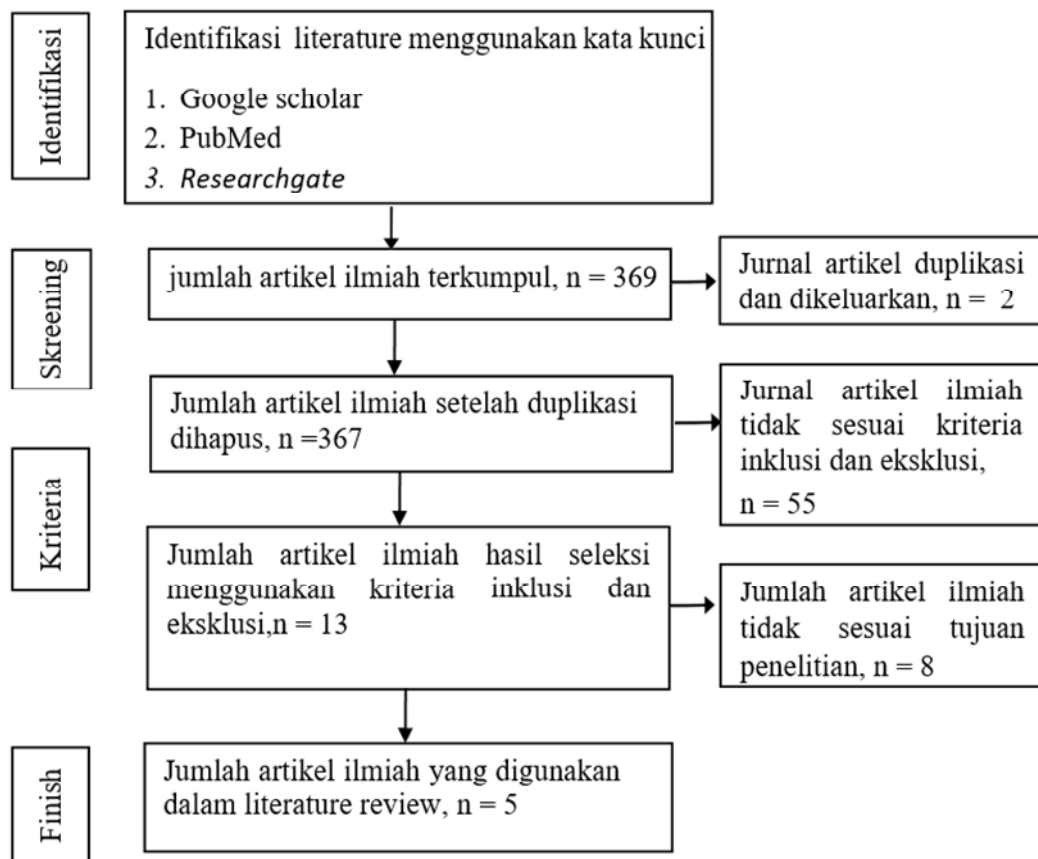
Komponen	Keterangan
<i>Population/Problem</i>	DMT2 meningkatkan <i>HbA1c</i> dan peradangan
<i>Intervention</i>	Probiotik multistrain
<i>Comparison</i>	-
<i>Outcome</i>	Penurunan <i>HbA1c</i> dan peradangan

Kriteria Inklusi dan Kriteria Eksklusi

Seleksi artikel menggunakan kriteria inklusi yang diambil dari studi *review literatur* meliputi 1) tersedia artikel ilmiah lengkap/*fulltext* dalam Bahasa Inggris dan Bahasa Indonesia, 2) review literatur dibuat dalam bentuk artikel dan diterbitkan dalam sebuah jurnal dipublikasi tahun 2012 sampai 2023. Pembahasan artikel ilmiah berisi tentang treatment probiotik terhadap glukosa darah, *HbA1c* dan peradangan pada penyakit diabetes melitus. Kriteria eksklusi meliputi 1) artikel ilmiah tidak dapat diakses secara *full text*. Artikel ilmiah yang tidak sesuai dengan review literatur tidak digunakan dalam penelitian ini.

Seleksi Artikel

Proses data sintesis dilakukan dengan cara membandingkan literatur yang sesuai dengan penelitian berkualitas. Data tersebut mengacu pada tujuan penelitian yaitu mengeksplorasi manfaat dan peran probiotik multistrain sebagai *treatment* untuk menurunkan kadar *HbA1c* serta peradangan pada kasus diabetes melitus. Seleksi sumber literatur menggunakan bagan PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta analyses*). Alur seleksi sumber literatur disajikan pada gambar 1.



Gambar 1. Proses Seleksi Artikel Ilmiah

Ekstraksi Artikel

Artikel yang sudah didapat kemudian dilakukan ekstraksi. Ekstraksi artikel berdasarkan penulis artikel, tahun terbit artikel, judul penelitian, nama jurnal, volume, nomor, dan masalah yang diteliti.

HASIL PENELITIAN

Hasil dari pencarian jurnal ilmiah dengan menggunakan pencarian database online berupa Google scholar, PubMed, *Researchgate* menemukan sebanyak 369 Jurnal ilmiah. Penghapusan terhadap duplikasi artikel dilakukan terhadap 367 jurnal ilmiah. Jurnal ilmiah tersebut diseleksi dengan menggunakan dua kriteria yaitu kriteria inklusi dan kriteria eklusi. Artikel ilmiah yang tidak sesuai dengan review literatur tidak digunakan dalam penelitian. Hasil yang di dapatkan dari hasil seleksi antara kriteria inklusi dan eklusi yang diterapkan, jurnal ilmiah berkisar sekitar 13 yang relevan. Artikel atau jurnal tersebut dilakukan penilaian dan review dengan cara melihat keseluruhan isi jurnal tersebut dan hanya 5 yang relevan. Jurnal ilmiah yang telah terpilih tersebut diekstraksi dan dianalisis. Hasil ekstraksi data ditampilkan pada tabel 2.

Tabel 2. Ekstraksi Data Artikel Ilmiah

No	Peneliti, Tahun	Judul Artikel	Nama Jurnal, Volume, Nomor	Problem yang diteliti
1	(Li et al., 2016)	Effect of probiotics on metabolic profiles in type 2 diabetes mellitus	Journal Medicine (United States) volume 95 No. 26	Uji coba terkontrol secara acak dengan menggabungkan data untuk evaluasi efek probiotik pada lipid darah, glukosa, darah , HbA1c, dan sensitivitas insulin pada DMT2.
2	(Tao et al., 2020)	Effects of probiotics on type II diabetes mellitus: A meta-analysis	Journal Medicine volume 18 No. 1	Aplikasi klinis probiotik dalam pengobatan DMT2 secara meta analisis untuk mengevaluasi efek probiotik pada 3 indikator DMT2, termasuk HbA1c, GDP dan penilaian model homeostasis IR (HOMA-IR)
3	(Ding et al., 2021)	Effects of Probiotic Supplementation on Inflammatory Markers & Glucose Homeostasis in Adults With Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis	Journal Frontiers in Pharmacology volume 12 No. 1	Tinjauan meta-analisis terkait efek komprehensif suplementasi probiotik pada hasil homeostasis gula darah dan penanda inflamasi terhadap orang dewasa DMT2 sebagai tanda bukti kredibel dan dukungan objektif terhadap pencegahan dan pengobatan klinis DMT2.
4	(Kocsis et al., 2020)	Probiotics have beneficial metabolic effects in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized clinical trials	Journal Scientific Reports volume 10 No.1	Efektivitas probiotik dalam menurunkan kolesterol total, kadar trigliserida, CRP, glukosa puasa, kadar insulin puasa, HbA1c, dan nilai tekanan darah sistolik dan diastolic ditinjau secara meta-analisis.
5	(Zhang et al., 2016)	Effect of probiotics on glucose metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized controlled trials	Journal Medicine volume 52 No. 1	Statistika meta-analisis secara uji coba terkontrol acak (RCT) untuk mengklarifikasi efek konsumsi probiotik pada metabolisme glukosa.

Gambaran Umum Efek atau Penggunaan Probiotik untuk Menangani Parameter Klinis Diabetes Melitus

Terdapat 13 artikel terkait manfaat pemberian probiotik terhadap parameter klinis pada kasus penyakit diabetes melitus. Artikel tersebut menjelaskan banyak hal terkait treatment probiotik, salah satunya juga yang tidak kalah penting bahwa dalam literatur artikel tersebut menjelaskan jenis probiotik apa saja yang digunakan. Apabila pemanfaatan probiotik yang ada di Indonesia memiliki fitur yang dapat membantu penanganan diabetes melitus yang cukup maksimal, maka hal ini akan menjadikan sebuah hasil yang baik untuk terus di kembangkan untuk mengurangi tingginya angka kematian yang disebabkan oleh diabetes melitus hingga menyebabkan suatu komplikasi yang serius. Beberapa artikel review literatur yang diperoleh akan dijabarkan terkait jenis macam probiotik yang digunakan dalam parameter klinis pada tabel 3.

Tabel 3. Penggunaan Probiotik sebagai Treatment Parameter Klinis terhadap Diabetes Melitus

No	Referensi	Sumber Probiotik, Durasi (minggu)	Probiotik, Dosis (CFU)	Hasil Control Pengukuran
1	(Liu et al., 2022)	Probiotik susu cina, yogurt, 6 minggu	Lactiplantibacillus plantarum Y15, (3×10^8 CFU/mL)	Terdapat penurunan pada hasil HbA1c, GDP, HOMA-IR, TC, TG, LDL-C, HDL-C, IL-6, IL-8, TNF α dan peningkatan sistem proinflamasi.
2	(Dai et al., 2022)	Probiotik, 8-12 minggu	Tidak diketahui	Terdapat perbaikan yang signifikan pada TC, TG, LDL-C, HDL-C, fungsi ginjal (SCr, BUN, Cys-C, UACR, NA), HOMA-IR, HbA1c, GDP, QUICKI, (hs-CRP, MDA, TAC, GSH, NO) GD2P, HOMA-IR, HbA1c, TC, TG, LDL, CRP turun tetapi tidak terdapat hasil yang signifikan terhadap HDL.
3	(Kasinska & Drzewoski, 2015)	Probiotik, 6-8 minggu	Tidak diketahui	Terjadi penurunan pada HbA1c dan BMI yang signifikan
4	(Hosainzadegn & Hosainzadegan, 2021)	Probiotik kefir, 90 hari	Probiotik kefir tradisional, 0,5 kg/hari	Secara sistem analisa RCT memberikan hasil konsisten yang terjadi penurunan baik secara in vivo maupun in vitro terhadap HbA1c, GDP, HOMA-IR, FFA, TC, TG, LDL-C, HDL-C
5	(Putra et al., 2022)	Probiotik, 21-91 hari (in vivo), 28-168 hari (RCT)	<i>L. casei</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>L. rhamnous</i> , 10^7 - 10^{10} CFU/MI	

Tabel 3. Lanjutan

No	Referensi	Sumber probiotik, Durasi (minggu)	Probiotik, Dosis (CFU)	Hasil Control Pengukuran
6	(Li et al., 2016)	Probiotik, 8 minggu	Tidak diketahui	Meta-analisis dari RCT menunjukkan bahwa probiotik memiliki efek menguntungkan terhadap HOMA-IR, HbA1c, GDP profil lipid TC, TG, LDL-C, HDL-C.
7	(Zhang et al., 2016)	Roti sinbiotik, Probiotik yogurt Yoghurt konvensional, 4-8 minggu kapsul probiotik,	<i>Bifidobacteria</i> , <i>Saccharomyces</i> , <i>Enterococcus</i> , <i>L. delbrueckii</i> , <i>S. thermophile</i> 10 ⁻⁶ -10 ⁻⁸ CFU/mL, kapsul probiotik 1500 mg 2x sehari	Menurunkan GD2P dan HbA1c, HOMA-IR, kadar insulin secara signifikan
8	(Tao et al., 2020)	Probiotik, 6-12 minggu	Tidak diketahui	Tinjauan Meta-analisis menunjukkan tingkat resistensi HbA1c, GDP dan insulin pada pasien DMT2 menurun
9	(Azad et al., 2018)	Probiotik	<i>Lactobacillus</i> sp., <i>Bifidobacterium</i> sp., <i>Saccharomyces</i> sp.	Probiotik bisa mencegah penyakit degeneratif seperti penyakit DM, kerusakan hati, IBD, kanker, kardiovaskular, obesitas.
10	(Li et al., 2022a)	probiotik bubuk dan kapsul (6 g/hari ; 1-2 kapsul). Yogurt (112g/hari), sachet (2x sehari)	<i>Lactobacillus</i> sp.	Efektif menurunkan kadar HbA1c, GDP, HOMA-IR, QUICKI, TC, TG, LDL-C, HDL-C
11	(Kocsis et al., 2020)	Probiotik	Tidak diketahui	Analisis data menunjukkan data yang signifikan pada hasil penurunan kadar HbA1c, GDP, CRP, kolesterol total, LDL, trigliserida, HDL
12	(Saha et al., 2021)	susu fermentasi, susu kedelai, 12 minggu, Yogurt, Probiotik multistrain	<i>L. planetarium</i> A7, <i>L. acidophilus</i> La-5 dan <i>B. animalis</i> subsp.lactis BB12, 2×10 ⁷ CFU/hari, 1×10 ⁸ CFU/hari, 1×10 ⁹ CFU/hari	Penurunan signifikan pada glukosa darah puasa (GDP), HbA1c, HOMA-IR dan penanda inflamasi (IL-6, TNF α, CRP)
13	(Wang et al., 2021)	Probiotik, prebiotik, atau sinbiotik	Tidak diketahui	Probiotik dapat menurunkan HbA1c. Pre-biotik gagal menunjukkan perbaikan nyata dalam mengontrol glikemik tapi mampu menyebabkan perubahan komposisi mikrobiota usus. Selain itu kombinasi probiotik dan prebiotik dalam suplementasi sinbiotik lebih efektif daripada probiotik saja (kontrol).

Peran utama probiotik dilihat berdasarkan literature yang diperoleh terdiri atas beberapa bakteri asam laktat (BAL), hasil yang banyak digunakan untuk probiotik sebagai penunjang pemeriksaan klinis terlampir seperti pada tabel 4.

Tabel 4. Karakteristik Studi Literatur Artikel yang Disertakan

No	Referensi	Negara	Probiotik digunakan	Durasi (minggu)
1	(Khalili et al., 2019)	Iran	<i>Lactobacillus casei</i> 1×10^8 CFU/hari	8
2	(Shakeri et al., 2014)	Iran	<i>Lactobacillus sporogenes</i> 1×10^8 CFU/1 g 40 g 3 kali/hari	8
3	(Asemi et al., 2013)	Iran	<i>L. acidophilus</i> , <i>L. bulgaricus</i> , <i>L. rhamnosus</i> , <i>L. casei</i> , <i>B. longum</i> , <i>B. breve</i> , $0,2- 20 \times 10^9$ CFU	8
4	(Razmpoosh et al., 2019)	Iran	<i>L. acidophilus</i> 2×10^9 CFU, <i>L. casei</i> 7×10^9 CFU, <i>L. rhamnosus</i> $1,5 \times 10^9$ CFU, <i>L. bulgaricus</i> 2×10^8 CFU, <i>B. breve</i> 3×10^{10} CFU, <i>B. longum</i> 7×10^9 CFU, <i>S. thermophilus</i> $1,5 \times 10^9$ CFU 4 kali/hari	6
5	(Firouzi et al., 2017)	Malaysia	<i>L. acidophilus</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. lactis</i> 5×10^9 CFU 2 kali/hari <i>L. acidophilus</i> La-5 1×10^9 CFU /hari, <i>B. animalis</i> subsp. <i>lactis</i> BB-12 1×10^9 CFU/hari	12
6	(Tonucci et al., 2017)	Brazil	<i>L. paracasei</i> N1115 1×10^8 CFU/mL 200 g 2 kali/hari <i>L. sporogenes</i> 1×10^7 CFU+0,05 g beta-karoten 3 kali/hari	6
7	(Ejtahed et al., 2012)	Iran	<i>L. acidophilus</i> La5 dan <i>B. lactis</i> Bb12 4×10^9 CFU/hari	6
8	(Mazloom et al., 2013)	Iran	<i>L. acidophilus</i> , <i>L. bulgaricus</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. bifidum</i>	6
9	(Mohammad Shahi et al., 2014)	Iran	laktat $3,7 \times 10^6$ CFU/g 300 g/ hari	8
10	(Kobyliak et al., 2018)	Ukraina	<i>Lactobacillus</i> ditambah <i>Lactococcus</i> 6×10^{10} CFU/g, <i>Bifidobacterium</i> 1×10^{10} CFU/g, <i>Propionibacterium</i> 3×10^{10} CFU/g, <i>Acetobacter</i> 1×10^6 CFU/g 10 g/hari.	8

PEMBAHASAN

Peran dan fungsi utama probiotik dalam menangani penyakit diabetes melitus dilihat berdasarkan literatur yang diperoleh memiliki manfaat dalam menurunkan keadaan kadar parameter klinis meliputi glukosa darah, haemoglobin A1c serta jika tidak ditangani dengan baik maka mampu mengakibatkan komplikasi. Menurut artikel Tao et al. (2020) dan Zhang et al. (2016) bahwa

peningkatan dan komplikasi yang terjadi pada DM2 ditandai dengan peningkatan kadar glukosa darah puasa (GDP) dan peningkatan kadar HbA1c, dimana hal ini menandakan adanya gangguan metabolisme glukosa dalam tubuh. Tidak hanya itu saja melainkan keterlibatan disfungsi gastrointestinal serta perubahan kondisi mikrobiota usus mampu mengakibatkan tahap perkembangan DM2 semakin parah (Tao et al., 2020 : Zhang et al., 2016).

Banyak artikel membahas terkait manfaat probiotik terhadap kesehatan yang telah banyak dilakukan oleh para peneliti sebelumnya. Dari artikel yang diperoleh bahwa probiotik merupakan suatu mikroorganisme hidup yang bermanfaat bagi inangnya (Pintarič & Langerholc, 2022). Bakteri *Lactobacillus* sp., *Bifidobacterium* sp., *Streptococcus* sp., *Enterococcus* sp. dan *Saccharomyces boulardii* merupakan strain yang sering terdapat pada komposisi dalam suplemen (Hasanpour et al., 2023). Probiotik memiliki banyak macam, bisa dalam bentuk yogurt, susu, atau bahkan probiotik yang dibuat dalam bentuk kapsul atau pun bubuk. Konsumsi tersebut di sesuaikan dengan dosis probiotik yang di anjurkan. Konsumsi 2x sehari dalam bentuk sachet, 6 g/hari dalam bentuk bubuk atau 1-2 kapsul (Li Y et al., 2022).

Probiotik terdiri dari strain tunggal dan multistrain. Probiotik strain tunggal merupakan probiotik yang terdiri dari satu jenis bakteri asam laktat dan hanya memiliki efektivitas tertentu pada bakteri patogen, sedangkan probiotik multistrain terdiri dari banyak bakteri asam laktat atau istilah ini sering disebut dengan BAL, sehingga memiliki daya kinerja yang lebih bersinergi dalam menghambat atau melawan bakteri patogen (Abdollahi et al., 2022). Probiotik sendiri terlibat dalam pemeliharaan mikroflora normal usus. Bakteri *Lactobacillus* dan *Bifidobacterium* keduanya dapat menurunkan pH melalui fermentasi karbohidrat, sehingga mampu mencegah kondisi proliferasi bakteri aerob dalam usus dan meningkatkan keseimbangan mikrobiota dalam usus (Wang et al., 2021). Bakteri *Lactobacillus* yang terdapat dalam produk probiotik bila dikonsumsi mampu meningkatkan populasi bakteri penghasil *Short Chain Fatty Acid* (SCFA), dimana SCFA sendiri merupakan asam lemak rantai pendek dari hasil fermentasi yang tidak tercerna dalam bentuk butir, asetat, propionat akan bertambah (Naseri et al., 2022). SCFA mampu mengaktifasi reseptor sel pensекреksi hormon *glucagon like peptide 1* (GLP 1) dan hormon *peptide YY* (PYY) pada intestinal (Šola et al., 2022). *Lactobacillus* sp. (*L. plantarum*, *L. paracasei*, *L. casei*, *L. fermentum*, *L. rhamnosus*, *L. brevis*) selain meningkatkan SCFA, *Lactobacillus* sp. juga memiliki peranan penting lainnya yang banyak dimanfaatkan oleh para peneliti sejauh ini, seperti mampu menurunkan kondisi inflamasi sistemik, menekan keberadaan munculnya stress oksidatif, memperbaiki jaringan adipose, memperbaiki sistem kerja otot, menurunkan obesitas atau tingginya keadaan profil lipid seperti kolesterol total, trigliserida, *low density lipoprotein* (LDL), *high density lipoprotein* (HDL) dan perbaikan keadaan pancreas yang mengalami resistensi insulin sehingga kondisi glukosa didalam tubuh meningkat (Dai et al.,

2022). *Bifidobacterium* sama halnya dengan *Lactobacillus*, secara signifikan mampu meningkatkan fungsi barrier gastrointestinal dan menekan keadaan sitokin proinflamasi (Jiang et al., 2021). Menurut studi terbaru menunjukkan bahwa *Bifidobacterium* mengubah fungsi sel dendrit terhadap pengaturan haemeostasis pada kekebalan usus menjadi bakteri yang tidak berbahaya atau memberikan perlindungan terhadap patogen (Wigati et al., 2022).

Ditinjau dari hasil pakar penelitian bahwa konsumsi probiotik mampu memberikan hasil yang signifikan terhadap penurunan GDP, HbA1c, IL-6, IL-8, TNF α dan mediator proinflamasi lain seperti IL-4, IL-10, TGF β dan sebagainya. Menurut Tao et al. (2020) bahwa probiotik dapat menurunkan kadar HbA1c, GDP, dan HOMA-IR. Masing-masing hasil uji yang diamati berdasarkan meta analisis diperoleh (HbA1c% $p = 0.02$, GDP $p = 0.003$, dan HOMA-IR $p < 0.00001$). Tinggi atau rendahnya GDP dan GD2P digunakan sebagai acuan dalam memantau HbA1c, tetapi dalam hal ini terlihat bahwa HbA1C tidak signifikan pada GDP. Mungkin hal ini disebabkan karena kadar glukosa darah postprandial yang tidak diketahui dan adanya data yang tidak dimasukkan dalam evaluasi sehingga data tidak terpenuhi (Tao et al., 2020).

Pada hasil analisis studi Zhang et al. (2016) tertulis bahwa efek pemberian probiotik pada metabolisme GD2P dan HbA1c mengalami kondisi penurunan yang cukup stabil. Berdasarkan meta analisis diperoleh hasil (GD2P = 15.92 mg/dL (95% [CI] 29.75 menjadi 2.09, $P = 0.02$) dan HbA1c = 0.54% (95% [CI] 0.82 menjadi 0.25 $P < 0.001$, HOMA-IR dan konsentrasi insulin (WMD 1.08, 95% [CI] 1.88 menjadi 0,28 $P < 0.01$ dan WMD 1,35 mIU/L, 95% [CI] 2,38 menjadi 0,31 $P < 0.05$). Perlakuan ini diujikan menggunakan model tikus yang sebelumnya di induksikan dengan Streptozotocin neonatal (n-STZ) dan perlakuan diet pada makanan yang mengandung probiotik. Hasil studi memberikan pernyataan bahwa kadar insulin serum setelah 30 menit mengalami penurunan pada glukosa darah puasa sebagai kelompok uji probiotik dibandingkan dengan uji control menggunakan placebo. Dapat disimpulkan bahwa ada kemungkinan pemberian probiotik pada kadar insulin dipengaruhi oleh pola makan, selain itu pemberian probiotik juga mampu menurunkan kadar insulin dalam persentase yang rendah, kecuali apabila pemberian probiotik diberikan dalam intervensi pengobatan ≥ 8 minggu serta tergantung oleh strain spesies bakteri apa yang terlibat dalam probiotik tersebut (Zhang et al., 2023). Dampak probiotik pada metabolisme glukosa mampu bekerja melalui beberapa mekanisme yaitu pertama terkait kerusakan oksidatif dengan cara menghambat peroksidasi lipid dan meningkatkan kandungan antioksidan seperti glutathione, superoksida dismutase, katalase dan glutathione peroksidase. Selanjutnya mengonsumsi probiotik mampu mengerahkan efek anti diabetes terhadap resistensi insulin dengan cara meningkatkan keberadaan sel T, selain itu terjadinya peningkatan resistensi insulin hingga munculnya peradangan itu dilakukan dengan cara memodulasi *Tumor necrosis factor alpha* (TNF α) sehingga aktivitas pengikatan *nuclear*

$\kappa \beta$ (NF- κ B) menurun. Penelitian Wigati, secara meta-analisis menemukan bahwa probiotik mengurangi GDP sebesar 0.61 mmol/L $P=0.0001$, dan meningkatkan HDL-C sebesar 0.42 mmol/L $P=0.01$, sedangkan LDL-C, TC, TG, HbA1c, dan HOMA-IR tidak ada perbedaan yang signifikan antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol. Perlu diketahui bahwa tingginya HDL-C dalam darah mampu mencegah terjadinya penyakit kardiovaskular. Penurunan ini berada dalam perubahan yang cukup sederhana. Sehingga probiotik mampu memberikan efek baik terhadap penurunan metabolisme glukosa dan perbaikan profil lipid dalam tubuh. Metabolisme glukosa dan profil lipid yang tidak baik akan berdampak pada munculnya penyakit DMT2 hingga membawa resiko berbagai komplikasi seperti nefropati, retinopati, dan penyakit kardiovaskular (Wigati et al., 2022).

DMT2 banyak dikaitkan dengan peradangan tingkat rendah kronis jangka panjang yang ditandai oleh beberapa terjadinya peningkatan penanda peradangan seperti *tumor necrosis factor alpha* (TNF α), *interleukin 6* (IL 6), dan *C-reactive protein* (CRP). CRP termasuk pemeriksaan yang menjadi salah satu riwayat yang berkontribusi terhadap resistensi insulin dalam patogenesis DMT2. Studi literatur meta analisis menurut Kocsis et al. (2020) dan Ding et al. (2021) menyatakan bahwa keduanya melakukan perlakuan percobaan yang sama dalam pengaruh probiotik terhadap mediator penanda inflamasi dan glukosa haemostatis, hanya saja pada studi literature Ding et al., (2021) menambahkan pengaruh probiotik terhadap BMI dan parameter pengukuran tekanan darah baik secara diastolik maupun sistolik (Ding et al., 2021). Analisis data menunjukkan probiotik memberikan efek signifikan terhadap penurunan profil lipid (TC, TG, LDL, HDL), glukosa haemostatis (GDP, HbA1c, HOMA-IR), mediator penanda inflamasi (TNF α , IL 6, CRP) dan kondisi tekanan darah sistolik dan diastolik. Hasil uji coba terhadap parameter penanda inflamasi memiliki hasil TNF α , $P < 0.0001$, CRP, $P < 0.040$, dan tidak ada penurunan yang signifikan pada IL 6, $P > 0.520$, sedangkan hasil terhadap parameter haemostatis glukosa pada FPG $P < 0.010$, HbA1c $P < 0.040$, HOMA-IR $P < 0.006$ (Ding et al., 2021). Hasil studi literatur menurut (Kocsis et al., 2020) (pada pemeriksaan TC $P < 0.001$, LDL, $P < 0.001$, HbA1c, $P < 0.001$, GDP, $P < 0.001$, tekanan diastolik dan sistolik, $P < 0.007$; $P < 0.019$ (Kocsis et al., 2020). Dari hasil review literatur yang ditelaah, telah banyak literatur dari para peneliti mendeskripsikan terkait probiotik yang mampu bekerja dengan baik terhadap sistem kerja di dalam tubuh, salah satunya dengan banyaknya mikroflora normal yang pula semakin meningkat konsentrasinya dalam saluran pencernaan. Oleh sebab itu probiotik di mungkinkan merupakan ladang mikroorganisme menguntungkan bagi pemicu pertumbuhan mikroorganisme lain (Kurnianta et al., 2021).

Dalam tinjauan sistematis saat ini, kami menemukan bahwa probiotik dapat mengembalikan homeostasis flora usus dan mengatur homeostasis glukosa darah dengan menargetkan komposisi flora usus, sehingga keberadaan strain

spesies bakteri berbahaya berkurang dan mampu menurunkan komplikasi yang terjadi (Li et al., 2022b). Lipopolisakarida (LPS) adalah bagian membran dari bakteri gram negatif yang bersifat endotoksin, dimana keberadaan disbiosis mikrobiota usus yang disebabkan oleh diabetes melitus akan merusak barrier intestinal dan peningkatan produksi LPS di intestinal, lalu akan bertranslokasi ke sistemik menuju jaringan adipose, hepar, dan pulau pancreas. Keadaan inilah yang akan memicu bermacam-macam sitokin proinflamasi sehingga terjadi resistansi insulin (Bohlouli et al., 2021). Keberadaan resistansi insulin nantinya akan mengganggu transduksi jalur sinyal insulin lewat jalur IKK β /NF- κ B dan JNK, dan bila kondisi ini bersifat kronik maka akan merusak jaringan dan fungsi (Jaff et al., 2022). Contoh Pada kasus DMT 2 Kadar sitokin proinflamasi seperti TNF α , IL 6, dan sitokin lainnya meningkat. Salah satu sumber inflamasi pada DMT 2 ialah jaringan adipose karena meningkatnya hipertrofi adiposit (Zhai et al., 2021). Resistansi insulin pada sel adipositi akan menurunkan adiponektin, mempercepat lipolisis dan meningkatkan konsentrasi *free fatty acid* (FFA). Adiponektin merupakan salah satu adipokin yang bersifat sebagai antiinflamasi dan sangat baik untuk digunakan terhadap sensitivitas insulin (Souza et al., 2022). FFA sendiri akan menstimulus gluconeogenesis, resistansi insulin pada hepar dan otot sehingga dengan Pemberian *L. reuteri* dan *L. crispatus* mampu meningkatkan ekspresi gen *glucose transporter type 4* (GLUT-4) pada jaringan adipose. GLUT-4 ialah transporter glukosa yang bersifat *insulin dependent*. Terjadinya peningkatan GLUT-4 dan pengambilan glukosa pada sel adipositi itu menandakan bahwa adanya perbaikan pada jalur persinyalan insulin (Gurung et al., 2020).

Banyak studi melaporkan penurunan GDP, GD2P, HbA1c termasuk HOMA-IR pada hewan percobaan terjadi setelah pemberian probiotik *Lactobacillus* sp. Hal ini mungkin saja bisa terjadi seperti yang sudah dijelaskan sebelumnya bahwa keadaan resistansi insulin dan defisiensi insulin menyebabkan lipolisis pada penyimpanan lemak, oleh sebab itu akan menghasilkan asam lemak bebas pada sirkulasi. Asam lemak yang berlebih di hepar akan diubah menjadi kolesterol, fosfolipid, dan trigliserida, sehingga ketiga zat tersebut kemudian akan dilepaskan ke dalam darah dalam bentuk lipoprotein hingga mencapai konsentrasi melebihi kadar normal, termasuk kolesterol (Putra et al., 2022). Sedangkan penurunan LDL, TC, TG, FFA dan meningkatnya HDL setelah pemberian probiotik pada kasus DMT2 diduga karena adanya penekanan pada resistansi insulin oleh *Lactobacillus* sp. sehingga mencegah lipolisis, dan ditambah lagi dengan sifat *Lactobacillus* sp. yang mampu menurunkan *food intake* dengan cara inhibisi hormon PYY (Saha et al., 2022).

SIMPULAN

Hasil dari review literatur yang diperoleh berdasarkan penilaian secara review sistematik dapat disimpulkan bahwa pengobatan probiotik dapat

mengurangi tingkat resistensi HbA1c, GDP, GD2P dan bagian mediator peradangan terhadap penyakit diabetes melitus.

DAFTAR SINGKATAN

BUN: Blood ureum nitrogen, CI: confidence interval, CRP: C- reactive protein, Cys-C: Cystatin-C, DMT 2: Diabetes melitus tipe 2, GD2P: Glukosa darah 2 jam *postprandial*. GDP: Gula darah puasa, GLP: Glucagon like peptide, HbA1c: Haemoglobin A1c, HDL: High density lipoprotein, HOMA-IR: Homeostatis assessment insulin resistance, hs-CRP: High sensitivity C-reactive protein, IL 10: Interleukin 10, IL 6: Interleukin 6, LDL: Low density lipoprotein, NF- κ B: Nuclear factor- κ B, TC: Kolesterol total, TG: Trigliserida, TGF β : Tumor growth factor beta, TNF α : Tumor necrosis factor alpha, UACR: Rasio albumin kreatinin urin,

DAFTAR PUSTAKA

- Abdollahi, S., Meshkini, F., Clark, C. C. T., Heshmati, J., & Soltani, S. (2022). The Effect of Probiotics/Synbiotics Supplementation on Renal and Liver Biomarkers in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *British Journal of Nutrition*, 128(4), 625–635. <https://doi.org/10.1017/S0007114521003780>
- Asemi, Z., Zare, Z., Shakeri, H., Sabihi, S., & Esmailzadeh, A. (2013). Effect of Multispecies Probiotic Supplements on Metabolic Profiles, hs-CRP, and Oxidative Stress in Patients with Type 2 Diabetes. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 63(1–2), 1–9. <https://doi.org/10.1159/000349922>
- Azad, Md. A. K., Sarker, M., Li, T., & Yin, J. (2018). Probiotic Species in the Modulation of Gut Microbiota: An Overview. *BioMed Research International*, 20(1), 1–8. <https://doi.org/10.1155/2018/9478630>
- Bohlouli, J., Namjoo, I., Borzoo-Isfahani, M., Hojjati Kermani, M. A., Balouch Zehi, Z., & Moravejolahkami, A. R. (2021). Effect of Probiotics on Oxidative Stress and Inflammatory Status in Diabetic Nephropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. *Heliyon*, 7(1), e05925. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e05925>
- Dai, Y., Quan, J., Xiong, L., Luo, Y., & Yi, B. (2022). Probiotics Improve Renal Function, Glucose, Lipids, Inflammation and Oxidative Stress in Diabetic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Renal Failure*, 44(1), 862–880. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2022.2079522>
- Ding, L. N., Ding, W. Y., Ning, J., Wang, Y., Yan, Y., & Wang, Z. B. (2021). Effects of Probiotic Supplementation on Inflammatory Markers and Glucose Homeostasis in Adults With Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Pharmacology*, 12(1), 770861. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.770861>

- Ejtahed, H. S., Mohtadi Nia, J., Homayouni Rad, A., Niafar, M., Asghari Jafarabadi, M., & Mofid, V. (2012). Probiotic Yogurt Improves Antioxidant Status in Type 2 Diabetic Patients. *Nutrition*, 28(5), 539–543. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2011.08.013>
- Firouzi, S., Majid, H. A., Ismail, A., Kamaruddin, N. A., & Barakatun Nisak, M. Y. (2017). 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. *European Journal of Nutrition*, 56(4), 1535–1550. <https://doi.org/10.1007/s00394-016-1199-8>
- Gurung, M., Li, Z., You, H., Rodrigues, R., Jump, D. B., Morgun, A., & Shulzhenko, N. (2020). Role of Gut Microbiota in Type 2 Diabetes Pathophysiology. *EBioMedicine*, 51, 102590. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.11.051>
- Hasanpour, A., Babajafari, S., Mazloomi, S. M., & Shams, M. (2023). The Effects of Soymilk Plus Probiotics Supplementation on Cardiovascular Risk Factors in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Clinical Trial. *BMC Endocrine Disorders*, 23(1), 36. <https://doi.org/10.1186/s12902-023-01290-w>
- Hosainzadegn, H., & Hosainzadegan, M. (2021). *Traditional Probiotic (Kefir) Effects on Glycated Hemoglobin A Level and Weight of an Indexed Diabetic Patient*. 12(1).
- Jaff, S., Gubari, M., Shab Bidar, S., & Djafarian, K. (2022). *Effect of Probiotic Supplementation on Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 in Type 2 Diabetic Patients: A Randomized Double-Blind Clinical Controlled Trial* [Preprint]. In Review. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-2070122/v1>
- Jiang, H., Zhang, Y., Xu, D., & Wang, Q. (2021). Probiotics Ameliorates Glycemic Control of Patients with Diabetic Nephropathy: A Randomized Clinical Study. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 35(4). <https://doi.org/10.1002/jcla.23650>
- Kasinska, M. A., & Drzewoski, J. (2015). Effectiveness of Probiotics in Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis. *Polish Archives of Internal Medicine*, 125(11), 803–813. <https://doi.org/10.20452/pamw.3156>
- Khalili, L. (2019). 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. *Iranian Biomedical Journal*, 23(1), 68–77. <https://doi.org/10.29252/ibj.23.1.68>
- Kobyliak, N., Falalyeyeva, T., Mykhalchyshyn, G., Kyriienko, D., & Komissarenko, I. (2018). Effect of Alive Probiotic on Insulin Resistance in Type 2 Diabetes Patients: Randomized Clinical Trial. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 12(5), 617–624. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.04.015>

- Kocsis, T., Molnár, B., Németh, D., Hegyi, P., Szakács, Z., Bálint, A., Garami, A., Soós, A., Márta, K., & Solymár, M. (2020). Probiotics have Beneficial Metabolic Effects in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Scientific Reports*, 10(1), 11787. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-68440-1>
- Kurnianta, P. D. M., Ratnasari, P. M. D., & Arini, H. D. (2021). Ketercapaian Target Glikemik dan Analisis Faktor- Faktor Terkait pada Pasien Diabetes Tipe 2. *Majalah Farmasi dan Farmakologi*, 25(2).
- Li, C., Li, X., Han, H., Cui, H., Peng, M., Wang, G., & Wang, Z. (2016). Effect of Probiotics on Metabolic Profiles in Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials. *Medicine*, 95(26), e4088. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004088>
- Li, Y., Wu, Y., Wu, L., Qin, L., & Liu, T. (2022a). The Effects of Probiotic Administration on Patients with Prediabetes: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Journal of Translational Medicine*, 20(1), 498. <https://doi.org/10.1186/s12967-022-03695-y>
- Liu, Y., Zheng, S., Cui, J., Guo, T., & Zhang, J. (2022b). Lactiplantibacillus Plantarum Y15 Alleviate Type 2 Diabetes in Mice via Modulating Gut Microbiota and Regulating NF-Kb and Insulin Signaling Pathway. *Brazilian Journal of Microbiology*, 53(2), 935–945. <https://doi.org/10.1007/s42770-022-00686-5>
- Mazloom, Z. (2013). *Effect of Probiotics on Lipid Profile, Glycemic Control, Insulin Action, Oxidative Stress, and Inflammatory Markers in Patients with Type 2 Diabetes: A Clinical Trial*. 38(1).
- Mohammad Shahi, M., Veissi, M., Haidari, F., Shahbazian, H., Kaydani, G. A., & Mohammadi, F. (2014). Effects of Probiotic Yogurt Consumption on Inflammatory Biomarkers in Patients with Type 2 Diabetes [Text/html]. *Biolmpacts; ISSN 2228-5652*, 4(2). <https://doi.org/10.5681/BI.2014.007>
- Naseri, K., Saadati, S., Ghaemi, F., Ashtary Larky, D., Asbaghi, O., Sadeghi, A., Afrisham, R., & de Courten, B. (2022). The Effects of Probiotic and Synbiotic Supplementation on Inflammation, Oxidative Stress, and Circulating Adiponectin and Leptin Concentration in Subjects with Prediabetes and Type 2 Diabetes Mellitus: A GRADE-Assessed Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression of Randomized Clinical Trials. *European Journal of Nutrition*. <https://doi.org/10.1007/s00394-022-03012-9>
- Pintarič, M., & Langerholc, T. (2022). Probiotic Mechanisms Affecting Glucose Homeostasis: A Scoping Review. *Life*, 12(8), 1187. <https://doi.org/10.3390/life12081187>
- Putra, M. A. D., Suharti, N., & Anggraini, F. T. (2022). Peran Lactobacillus pada Diabetes Melitus Tipe 2. *Jurnal Ilmu Kesehatan Indonesia*, 3(1), 97–107. <https://doi.org/10.25077/jikesi.v3i1.351>

- 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 & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 13(1), 175–182. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.08.008>
- Saha, S., Alam, N. N., & Rahman, S. M. N. (2021). *The Role of Probiotic Supplementation on Insulin Resistance in Obesity-Associated Diabetes: A Mini-Review*. *MEDICINE & PHARMACOLOGY*. <https://doi.org/10.20944/preprints202110.0134.v1>
- Saha, S., Rahman, S. M. N., & Alam, N. N. (2022). The role of probiotic supplementation on insulin resistance in obesity associated diabetes: A mini review. *Biomedicine*, 42(4), 651–656. <https://doi.org/10.51248/v42i4.1359>
- Salles, B. I. M., Cioffi, D., & Ferreira, S. R. G. (2020). Probiotics supplementation and insulin resistance: A systematic review. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 12(1), 98. <https://doi.org/10.1186/s13098-020-00603-6>
- Shakeri, H., Hadaegh, H., Abedi, F., Tajabadi-Ebrahimi, M., Mazrooi, N., Ghandi, Y., & Asemi, Z. (2014). Consumption of Synbiotic Bread Decreases Triacylglycerol and VLDL Levels While Increasing HDL Levels in Serum from Patients with Type-2 Diabetes. *Lipids*, 49(7), 695–701. <https://doi.org/10.1007/s11745-014-3901-z>
- Šola, K. F., Vladimir Knežević, S., Hrabač, P., Mucalo, I., Saso, L., & Verbanac, D. (2022). The effect of multistrain probiotics on functional constipation in the elderly: A randomized controlled trial. *European Journal of Clinical Nutrition*, 76(12), 1675–1681. <https://doi.org/10.1038/s41430-022-01189-0>
- Souza, M. P. G., Mendes, R. C. M., Reis, D. M. dos, & Martins, M. Y. P. T. (2022). O efeito do uso de probióticos sobre glicemia de jejum, resistência à insulina e hemoglobina glicada em pessoas com Diabetes mellitus tipo 2: Uma revisão de literatura. *Research, Society and Development*, 11(5), e10411527972. <https://doi.org/10.33448/rsd-v11i5.27972>
- Tao, Y. W., Gu, Y. L., Mao, X.Q., Zhang, L., & Pei, Y. F. (2020). Effects of probiotics on type II diabetes mellitus: A meta-analysis. *Journal of Translational Medicine*, 18(1), 30. <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02213-2>
- Tonucci, L. B., Olbrich dos Santos, K. M., Licursi de Oliveira, L., Rocha Ribeiro, S. M., & Duarte Martino, H. S. (2017). Clinical application of probiotics in type 2 diabetes mellitus: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clinical Nutrition*, 36(1), 85–92. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2015.11.011>

- Wang, X., Yang, J., Qiu, X., Wen, Q., Liu, M., Zhou, D., & Chen, Q. (2021). Probiotics, Pre-biotics and Synbiotics in the Treatment of Pre-diabetes: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Frontiers in Public Health*, 9, 645035. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.645035>
- Wigati, L. I., Zuraida, R., & Fiana, D. N. (2022). Potensi Probiotik dalam Mikrobiota Usus sebagai Target Pengobatan Diabetes Mellitus. *Diabetes Mellitus*, 9(2).
- Zhai, L., Wu, J., Lam, Y. Y., Kwan, H. Y., Bian, Z. X., & Wong, H. L. X. (2021). Gut Microbial Metabolites, Probiotics and Their Roles in Type 2 Diabetes. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(23), 12846. <https://doi.org/10.3390/ijms222312846>
- Zhang, Q., Wu, Y., & Fei, X. (2016). Effect of Probiotics on Glucose Metabolism in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Medicina*, 52(1), 28–34. <https://doi.org/10.1016/j.medic.2015.11.008>
- Zhang, X., Zhang, Y., Luo, L., Le, Y., Li, Y., Yuan, F., Wu, Y., & Xu, P. (2023). The Beneficial Effects of a Multispecies Probiotic Supplement on Glycaemic Control and Metabolic Profile in Adults with Type 1 Diabetes: A Randomised, Double-Blinded, Placebo-Controlled Pilot-Study. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity, Volume 16*, 829–840. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S400119>