

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Menurut *International Diabetes Federation* (IDF), diabetes melitus (DM) atau yang sering disebut sebagai diabetes adalah penyakit serius jangka panjang (kronik) ditandai dengan adanya peningkatan glukosa darah seseorang karena gangguan fungsi tubuh yang tidak mampu/tidak cukup mensekresi insulin atau tidak mampu menggunakan insulin secara efektif.¹

Jumlah penderita DM di seluruh dunia mencapai 463 juta jiwa pada tahun 2019. Apabila data ini diklasifikasikan ke dalam benua akan tergambar sebagai berikut: Amerika Tengah dan Selatan 32 juta, Amerika Utara dan Karibia 48 juta, Afrika 19 juta, Timur Tengah dan Afrika Utara 55 juta, Eropa 88 juta, Pasifik Barat 163 juta, dan terakhir Asia Tenggara 88 juta. Diperkirakan total penderita diabetes seluruh dunia akan meningkat sekitar 51% pada tahun 2045 dengan jumlah 700 juta jiwa.¹

Data menunjukkan bahwa 9.3% orang dengan umur dewasa di dunia telah menderita diabetes.² Indonesia sendiri di tahun 2019 menempati posisi ke tujuh sebagai negara dengan jumlah penderita diabetes kategori umur 20-79 tahun terbanyak di dunia yaitu 10.7 juta jiwa.² *World Health Organization* atau WHO memperkirakan angka ini akan naik pada tahun 2030 menjadi 21.3 juta penderita.³

Secara keseluruhan, 90-95% dari total kasus di atas merupakan DM tipe 2.⁴ Prevalensi DM tipe 2 sangat tinggi dan terus meningkat di setiap region di seluruh dunia.¹ Peningkatan ini seiring dengan adanya perbaikan ekonomi dan urbanisasi yang mengarah pada *sedentary lifestyles*. DM tipe 2 sendiri terjadi karena ketidakmampuan sel tubuh untuk menghimpun glukosa dari darah akibat gagal merespon adanya hormon insulin, hal ini disebut sebagai resistansi insulin.⁵

Diabetes melitus tipe 2 dicirikan dengan abnormalitas multipel yang meliputi: resistansi insulin pada sel otot, hepar, dan adiposit, disfungsi sel β pankreas, peningkatan sekresi hormon glukagon pada sel α pankreas, penurunan produksi hormon inkretin pada usus, peningkatan reabsorpsi dan produksi glukosa pada ginjal, dan resistansi insulin beserta disfungsi neurotransmitter pada otak. Baru-baru ini telah ditambahkan mekanisme abnormalitas baru DM tipe 2 seperti

adanya disregulasi inflamasi pada sistem imun, percepatan pengosongan lambung hingga perubahan komposisi mikrobiota usus. Semua mekanisme ini disebut sebagai *egregious eleven* dan tentunya berperan dalam menimbulkan hiperglikemia pada tubuh.⁶

Hiperglikemia yang kronik akan memicu kondisi patologis yang berujung pada komplikasi pada sistem makrovaskular (penyakit jantung koroner, stroke) dan mikrovaskular (nefropati diabetik, retinopati diabetik, neuropati perifer).^{7,8} Tentunya hal ini dapat berakhir pada penurunan kualitas hidup, rendahnya produktivitas, berkurangnya pendapatan perkapita individu, hingga kematian.^{9,10}

Penelitian saat ini telah berupaya untuk mencari berbagai opsi terapi baru untuk diabetes melitus tipe 2.¹¹ Salah satu target terapi baru yang banyak diteliti saat ini ialah mikrobiota usus.¹² Joshua Lederberg (2001) menyebut mikrobiota usus sebagai komunitas ekologi mikroorganisme komensal, sinbiotik, dan patogen di mana saling berbagi ruang tubuh dan berpengaruh pada kesehatan.¹³ Telah diketahui bahwa pada penderita diabetes terjadi disbiosis atau ketidakseimbangan pada mikrobiota usus dan dengan memanipulasi mikrobiota usus ini ternyata dapat memperbaiki kondisi metabolisme tubuh.¹⁴ Oleh karena itu, pendekatan terapi melalui mikrobiota usus menjadi terapi diabetes yang menjanjikan di masa depan.^{10,12}

Mengonsumsi probiotik menjadi salah satu cara untuk mempengaruhi mikrobiota usus.¹⁵ Probiotik sendiri adalah mikroorganisme hidup yang dapat memberikan manfaat kesehatan ketika dikonsumsi dalam jumlah adekuat oleh penjamunya.¹⁶ Secara khusus, probiotik telah menarik perhatian apalagi kaitannya yang berhubungan erat dengan nutrisi sehari-hari.^{17,18} Schwartz (2016) telah menyatakan bahwa salah satu target terapi dalam penanganan hiperglikemia melalui pemberian probiotik.⁶ Dari beberapa penelitian, mengonsumsi probiotik berhubungan dengan profil metabolik penderita diabetes salah satunya dengan menurunkan HbA1c dan kadar glukosa darah, probiotik juga mungkin mampu melindungi sel β pankreas dari kegagalan fungsi.¹⁹

Bakteri *Lactobacillus*, *Bifidobacteria*, dan *Lactococcus* merupakan probiotik yang paling sering digunakan.¹⁵ Bakteri *Lactobacillus* menjadi genus yang paling melimpah di saluran pencernaan dan sangat banyak diteliti

pengaruhnya terhadap sindroma metabolik baik itu secara *in vitro*, *in vivo*, ataupun *Randomized Controlled Trial* (RCT).^{15,20,21} Berdasarkan model penelitian *in vitro*, *Lactobacillus* diketahui memiliki sifat inhibisi terhadap enzim α dan β glukosidase serta mengurangi sitokin proinflamasi pada sel adiposit (TNF- α , IL-6, MCP-1).^{22,23} Sementara itu, penelitian pada hewan menjelaskan bahwa pemberian *Lactobacillus* menurunkan glukosa darah (penurunan FBG, PBG, HbA1C), perbaikan status stres oksidatif (penurunan d-ROM serum) dan inflamasi sistemik (penurunan IL-6, MCP-1), dan peningkatan sensitivitas insulin.^{23,24} Pemberian *Lactobacillus* pada pasien penderita diabetes melitus tipe 2, dibandingkan dengan plasebo, mampu mengurangi *total energy intake* dan berat badan, menurunkan glukosa darah, menurunkan HOMA-IR serum, serta perbaikan pada jalur transduksi sinyal insulin melalui inhibisi zat fetuin A serum (zat penghambat reseptor tirosin kinase).²⁵ Bakteri *Lactobacillus* yang disajikan ke dalam makanan fermentasi juga diketahui memperbaiki profil lipid pada penderita DM tipe 2.²⁶

Masih banyak hal-hal yang belum diketahui mengenai peran probiotik pada DM tipe 2 seperti dosis, frekuensi dan lama pemberian, bentuk penyediaan bakteri, strain yang paling berperan, hingga mekanisme dari bakteri ini dalam kontrol DM tipe 2 juga belum sepenuhnya diketahui.^{27,15,19,28,29,12}

Mengingat cukup banyaknya penelitian orisinal yang telah dilakukan mengenai topik ini baik itu dalam model *in vitro*, *in vivo*, maupun RCT, diperlukan sebuah studi literatur untuk menggambarkan dan mencari tahu lebih jauh bagaimana peran probiotik khususnya bakteri *Lactobacillus* pada kontrol DM tipe 2 terutama mekanisme yang mendasarinya. Oleh karena itu, peneliti tertarik untuk membuat studi literatur yang berjudul Peran *Lactobacillus* pada Diabetes Melitus Tipe 2 dengan Studi *in vitro*, *in vivo*, dan *Randomized Controlled Trial* (RCT).

Studi literatur ini akan berfokus pada pencarian mengenai efek utama dan mekanisme yang mungkin berperan dari bakteri *Lactobacillus* terhadap kontrol DM tipe 2 dan konsistensi dari setiap hasil penelitian *in vitro*, *in vivo*, dan RCT. Pada akhir literatur akan dijabarkan efek utama dan mekanisme *Lactobacillus* terhadap kontrol DM tipe 2, konsistensi hasil penelitian, potensi pengembangan, pertanyaan penelitian yang perlu diteliti lebih lanjut, keterbatasan penelitian serta

informasi lainnya yang dirasa perlu untuk disampaikan. Kriteria literatur yang ditinjau akan dijelaskan pada bab berikutnya. Diharapkan di masa yang akan datang, probiotik khususnya *Lactobacillus* dapat dikembangkan dalam penanggulangan DM tipe 2.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana peran *Lactobacillus* terhadap diabetes melitus tipe 2 pada studi *in vitro*, *in vivo*, dan RCT?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui peran *Lactobacillus* pada diabetes melitus tipe 2 dengan studi *in vitro*, *in vivo*, dan RCT.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengidentifikasi efek utama dan mekanisme yang berperan dari *Lactobacillus* pada DM Tipe 2 dengan studi *in vitro*.
2. Mengidentifikasi efek utama dan mekanisme yang berperan dari *Lactobacillus* pada DM Tipe 2 dengan studi *in vivo*.
3. Mengidentifikasi efek utama dan mekanisme yang berperan dari *Lactobacillus* pada DM Tipe 2 dengan studi RCT.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Bagi Pendidikan

Penelitian ini diharapkan dapat dijadikan sebagai wadah untuk meningkatkan pengetahuan dan kemampuan peneliti serta pembaca tentang potensi probiotik khususnya *Lactobacillus* pada pencegahan dan terapi diabetes melitus tipe 2.

1.4.2 Manfaat Bagi Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi masukan untuk dasar penelitian selanjutnya tentang potensi probiotik khususnya *Lactobacillus* pada pencegahan dan terapi diabetes melitus tipe 2.

1.4.3 Manfaat Bagi Masyarakat

Penelitian ini diharapkan mampu meningkatkan khasanah pengetahuan masyarakat luas tentang penggunaan probiotik untuk kesehatan, khususnya pada tahap preventif.

