SCRIPTA SCORE Scientific Medical Journal Vol. 6 No. 1 (2024) 67-75

talenta PUBLISHER

SCRIPTA SCORE Scientific Medical Journal
Journal homepage: https://talenta.usu.ac.id/scripta

Peranan Mikrobiota Usus Manusia Golongan Bakteri Asam Laktat Sebagai Salah Satu Potensi Pengobatan Dalam Manajemen Terapi Diabetes Melitus Tipe 1 pada Anak

Nindy Putri Amalia[*1], Bima Diokta Alparisi[1], Rizki Dimas[1], Dewi Anggraini[2]
[1]*Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Riau, Pekanbaru, Indonesia, 28133*
[2]*Departemen Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran,Universitas Riau, Pekanbaru, Indonesia, 28133*
[*]Corresponding Author: nindy.putri2256@student.unri.ac.id

ARTICLE INFO

Article history:
Received 16 February 2024
Revised 26 June 2024
Accepted 30 July 2024
Available online 15 August 2024

E-ISSN: 2686-0864
P-ISSN: 2088-8686

How to cite:
Amalia NP, Alparisi BD, Dimas R, Anggraini D. Peranan Mikrobiota Usus Manusia Golongan Bakteri Asam Laktat Sebagai Salah Satu Potensi Pengobatan Dalam Manajemen Terapi Diabetes Melitus Tipe 1 pada Anak. SCRIPTA SCORE Sci Med J. 2024 Aug 15 6(1):67-75

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International.
https://doi.org/10.32734/scripta.v6i1.15696

ABSTRACT

Introduction: Type-1 diabetes mellitus (T1DM) is a chronic autoimmune disease that causes the body to not produce enough insulin. According to the International Diabetes Federation (IDF), globally, there are 8.75 million people with type 1 diabetes mellitus, with 1.52 million (17%) of them being under 20 years old. The mortality rate reaches 18,105 deaths out of 1.55 million incidents. Meanwhile, in Indonesia, the number of cases reaches 41,817, placing it at the top position in ASEAN. Therefore, an innovative management approach for type 1 diabetes mellitus therapy, especially in children, is needed, which excels both in treatment and production. **Methods:** This study is a literature review sourced from several internet searches including PubMed, Science Direct, ProQuest, Lancet, Google Scholar, Garuda, Sage, and EBSCOHost. The study was conducted through several stages including identification, screening, and fulfillment of inclusion and exclusion criteria. There are 8 articles out of 611 articles that met the criteria. **Discussion:** Several lactic acid bacteria have been clinically tested and shown to have an effect on glycemic control in type 1 diabetes mellitus patients. Improvements are evident in fasting blood sugar levels, 2-hour postprandial levels, HbA1c, and even affect C-peptide and insulin levels required by type 1 diabetes mellitus patients. The administration route of probiotics is also quite simple, usually oral, except for interventions involving fecal microbiota transplantation via injection. **Conclusion:** Lactic acid bacteria affect patients' blood sugar levels, HbA1c, C-peptide, and the insulin levels required by patients. The timing interval of probiotic administration also affects the expected clinical effects.
Keyword: Gut Microbiota, Lactic Acid Bacteria, T1DM.

ABSTRAK

Pendahuluan: Diabetes melitus tipe-1 (DMT-1) adalah penyakit autoimun kronis yang menyebabkan tubuh tidak dapat memproduksi insulin dalam kadar yang cukup. Menurut *International Diabetes Federation* (IDF) melaporkan secara global penderita diabetes melitus tipe-1 mencapai 8,75 juta orang dimana sebanyak 1,52 juta orang (17%) berusia di bawah 20 tahun. Angka mortalitas mencapai 18.105 kematian dari jumlah insiden 1,55 juta. Sedangkan di Indonesia jumlah kasus ini mencapai 41.817 penduduk sehingga menempati posisi teratas di ASEAN. Oleh karena itu, diperlukan sebuah inovasi manajemen terapi diabetes melitus tipe-1 terkhususnya pada anak yang memiliki keunggulan baik dalam pengobatan maupun produksi. **Metode:** Studi ini berupa kajian literatur yang bersumber dari beberapa pencarian internet yakni *PubMed*, *Science Direct*, *ProQuest*, *Lancet*, *Google Scholar*, *Garuda, Sage,* dan *EBSCOHost*. Kajian ini disusun melalui beberapa tahap diantaranya identifikasi, skrining, dan pemenuhan kriteria inklusi dan eksklusi. Terdapat 8 artikel dari 611 artikel yang memenuhi kriteria. **Pembahasan:** Beberapa bakteri kelompok asam laktat sudah diuji klinis dan didapatkan hasil yang berpengaruh pada kontrol glikemik pasien diabetes melitus tipe-1. Perbaikan ditunjukkan pada kadar gula darah puasa, 2 jam *postprandial*, HbA1c, bahkan juga mempengaruhi C-peptida dan kadar insulin yang dibutuhkan pasien diabetes melitus tipe-1. Rute pemberian probiotik yang dilakukan juga cukup sederhana melalui oral, kecuali pada intervensi penggunaan

SCRIPTA SCORE Scientific Medical Journal Vol. 6 No. 1 (2024) 67-75

fecal microbiota transplantation melalui injeksi. **Kesimpulan**: Bakteri asam laktat mempengaruhi kadar gula darah pasien, HbA1c, C-peptida, dan kadar insulin yang dibutuhkan pasien. Interval waktu pemberian probiotik juga mempengaruhi efek klinis yang diharapkan.
Kata Kunci: Bakteri Asam Laktat, DMT-1, Mikrobiota usus.

1. Pendahuluan

Several biological Sistem kekebalan tubuh berfungsi dalam melindungi tubuh dari berbagai zat asing baik parasit, bakteri maupun sel kanker. Akan tetapi, apabila sistem tersebut tidak normal serta gagal membedakan selnya sendiri dari penyerang maka sel tersebut akan menyerang dirinya yang disebut sebagai autoantibodi.1 Hingga saat ini, belum terdapat pengobatan penyakit autoimun melainkan hanya meringankan gejala yang dialami. Gangguan autoimun yang paling umum terjadi ialah diabetes melitus tipe 1.2

Diabetes melitus tipe-1 (DMT-1) merupakan penyakit autoimun kronis dengan kondisi tubuh tidak dapat memproduksi insulin dalam jumlah yang cukup disebabkan oleh reaksi hipersensitivitas tipe IV. Reaksi ini dimediasi oleh limfosit T yang menyimpang dan mengenali islet of langerhans dan merusak sel β yang berperan dalam membentuk insulin.3 Dalam mendeteksi penyakit ini dapat menggunakan penanda diagnostik yakni hiperglikemia, C-peptida, dan autoantibodi. Biomarker ini melibatkan hemoglobin A1c (HbA1c).5

Menurut International Diabetes Federation (IDF) melaporkan secara global penderita diabetes tipe 1 mencapai 8,75 juta orang dimana sebanyak 1,52 juta orang (17%) berusia di bawah 20 tahun dan diperkirakan sekitar 149.500 anak serta remaja akan terkena diabetes tipe 1 pada tahun 2045.6 Secara keseluruhan, angka mortalitas rasio individu laki-laki dan perempuan dengan diabetes tipe 1 adalah 1,28. Kemudian Crude Death Rate adalah 11,7 per 1000 orang per tahun untuk semua individu dengan diabetes tipe 1.7

Kasus di Indonesia berjumlah 41.817 orang sehingga menempati posisi teratas di ASEAN.6 Berdasarkan data Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI) pada tahun 2018, dilaporkan 1.220 anak yang terkena diabetes tipe 1 di Indonesia. Terjadi peningkatan insiden sekitar tujuh kali lipat dari 3,88 menjadi 28,19 per 100 juta penduduk pada tahun 2000 dan 2010.8 Insiden DMT-1 pada anak Indonesia tidak diketahui secara pasti dikarenakan sulitnya pendataan secara nasional. Pengobatan pada penyakit ini masih belum adekuat sehingga masih diperlukan inovasi pengobatan lainnya.9,10

Semakin banyak penelitian menunjukkan bahwa mikrobiota usus terkhususnya golongan yang dapat memfermentasikan asam laktat berkaitan erat dengan kejadian dan perkembangan DMT-1.11 Mekanisme mikrobiota tersebut dalam mengobati DMT-1 melalui beberapa mekanisme yakni mempengaruhi kadar resistensi insulin, anti-inflamasi, mengatur pengambilan energi serta absorbsi dan regulasi sistem imun.12,13

Maka dari itu, dibutuhkan pemanfaatan mikrobiota usus manusia golongan bakteri asam laktat sebagai sumber produksi potensial dalam manajemen terapi diabetets tipe 1 pada anak. Hal ini bertujuan dalam menciptakan sebuah inovasi terapi yang adekuat dalam manajemen pengobatan diabetes melitus tipe-1 dengan sumber produksi yang mudah didapatkan dan ketersediaan yang melimpah sehingga bermanfaat untuk meningkatkan kualitas hidup bahkan menyembuhkan dari penyakit tersebut. Dengan demikian, diharapkan metode ini dapat menjawab persoalan ataupun tantangan terhadap diabetes melitus tipe 1 yang memberikan dampak kesehatan lebih baik kepada anak.

2. Metode

Pembuatan kajian pustaka diawali dengan menentukan PICO (*Patient, Intervention, Comparison, Outcome*) yakni sebagai berikut:

P: Manusia berjenis kelamin laki-laki atau perempuan berusia <18 tahun dan tikus diabetes melitus tipe 1
I: Pemberian mikrobiota usus asam laktat manusia
C: Manusia yang diberikan dan tidak diberikan mikrobiota usus asam laktat manusia
O: Mempengaruhi kadar biomarker diabetes melitus tipe 1

Kemudian Kajian penelitian menggunakan sitem pencarian internet dalam pengambilan artikel. Mesin pencarian yang digunakan diantaranya, *PubMed*, *Science Direct*, *ProQuest*, *Lancet*, *Google Scholar*, Garuda,

Sage, dan *EBSCOHost* dengan menggunakan kata kunci: *Gut Microbiota* OR *Lactate Acid Bacteria* AND *Production* AND *Treatment* OR *Medication* OR *Management* AND *Type-1 Diabetes Mellitus* OR T1-DM AND *Biomarker* OR *C-Peptide* OR *Proinsulin connecting peptide* OR *HbA1c* OR *Glycated Hemoglobin* OR *Fasting Blood Sugar.*

Selanjutnya disesuaikan dengan kriteria. Kriteria inklusi yang digunakan dalam hal ini adalah (1) Publikasi 10 tahun terakhir; (2) Penelitian yang menggunakan bahasa Inggris dan Indonesia; (3) Penelitian merupakan studi *randomized controlled trial* (RCT), observasional, dan eksperimental. Kriteria ekslusi yakni tidak membahas terkait efek mikrobiota tersebut terhadap kadar biomarker diabetes tipe-1.
Proses pemilihan artikel dilakukan dengan sistematis melalui beberapa tahap yaitu, identifikasi, skrining, dan kesesuaian terhadap variabel inklusi. Hasil kumulatif yang ditemukan dari mesin pencarian internet sebanyak 611 artikel. Selanjutnya diidentifikasi berdasarkan judul, duplikasi, abstrak, serta pemenuhan variabel inklusi dan eksklusi kemudian dilakukan *review* untuk menyaring artikel yang sesuai. Terdapat 8 artikel yang memenuhi syarat dan digunakan dalam pembahasan pada artikel ini.

3. Pembahasan

Patofisiologi DMT-1

DMT-1 timbul akibat reaksi autoimun yang menyebabkan kerusakan atau disfungsi sel β pankreas. Pada perkembangan awal DMT-1 dimulai dari insulitis, insulitis kemudian yang memperantai terjadinya reaksi imunologis yaitu timbulnya limfosit T yang autoreaktif terhadap sel β pankreas baik melalui adanya autoantibodi terhadap insulin maupun faktor lain seperti infeksi, sehingga kemudian mengganggu produksi insulin. [14] Selain itu, pada orang yang mempunyai faktor risiko serta membawa gen alel HLA(DR dan DQ) spesifik memiliki keterkaitan dengan terjadinya DMT-1. [14]

Pada DMT-1 pada anak dominan gen alel *HLA-DR4/DQ8* dengan autoantibodi anti-insulin (IAA) terdapat banyak CD8 dan CD20 yang reaktif yang menyebabkan lebih mudah terjadinya insulitis. [14] Autoantibodi lain yang menjadi faktor memudahkan kejadian DMT-1 termasuk antibodi sitoplasma sel pulau (ICA), antibodi terhadap insulin (IAA), asam glutamat dekarboksilase isoform 65 (GAD65), antigen insulinoma 2/islet tirosin fosfatase 2 (IA-2) dan *zinc transporter isoform* 8 (ZnT8). [14] Pasien dengan predisposisi ini semakin berisiko dengan adanya infeksi virus, faktor lingkungan, faktor makanan lainnya. [14]

Pada infeksi virus seperti enterovirus, influenza, dan virus SARS Cov-2 meningkatkan risiko terkena DMT-1. [15] Hal ini karena setelah infeksi, sinyal proinflamasi untuk differensiasi sel β kurang ekspresi gen yang menjaga identitasnya sehingga bisa reaktif dan menyebabkan hilangnya produksi insulin. [15] Namun bukan hanya karena infeksi virus, baik paparan sinar matahari, lingkungan, dan lainnya mempengaruhi kerentanan terhadap rangsangan pro-apoptosis dan mempengaruhi fenotip sel β.[15]

Selain itu, mikrobiota usus (*gut microbiota*) memiliki keberagaman yang turut mempengaruhi hilangnya toleransi imun sehingga memberikan risiko lebih besar terhadap perkembangan DMT-1. Salah satu penyebab DMT-1 ialah *low grade inflamation* yang terjadi karena gangguan mikrobiota usus yang berinteraksi dengan sel imun inang dan dapat berikatan dengan reseptor imun serta menginduksi respons pro-inflamasi. [16] Pada pengobatan insulin dapat membalikkan perubahan yang diamati pada kelimpahan *Prevotella dan Bacteroides* pada pasien diabetes tipe 1.[16]

Mikrobiota Usus

Mikrobiota usus memiliki jumlah sel manusia 10 kali lipat serta kumpulan gen 150 kali lebih besar dibandingkan manusia. [17] Pada individu yang sehat, mikrobiota usus menunjukkan keragaman taksonomi yang tinggi, gen mikroba yang melimpah dan mikrobiota inti yang stabil.[17] Filum yang paling banyak yakni *Firmicutes* serta *Bacteroidetes* kemudian diikuti dengan *Actinobacteria*, *Verrucomicrobiota* dan *Proteobacteria*.[18] Terutama *Actinobacteria* yang diwakili oleh genus *Bifidobacterium* berkontribusi dalam menghasilkan butirat dan menghambat transalokasi bakteri. [18] Mempertahankan keragaman mikrobiota usus sangat penting dalam menjaga kesehatan. Terjadinya disbiosis berhubungan dengan perkembangan penyakit metabolik termasuk diabetes melitus (DM) seperti halnya pada diabetes melitus tipe 1 (DMT-1).[19]

Mikrobiota usus secara signifikan mempengaruhi perkembangan sistem kekebalan tubuh. Penelitian sebelumnya telah mengidentifikasi perbedaan mikrobiota usus antara individu sehat dan pasien diabetes melitus tipe 1.[20] Stabilitas, konektivitas, kelimpahan, dan komposisi mikrobiota usus mungkin terkait dengan

pengembangan DMT-1.[21] Terjadinya penurunan jumlah mikrobiota yang berhubungan erat dengan progresifitas DMT-1 melalui sistem imunitas.[22] Sehingga, timbul dugaan adanya kebocoran usus yang menyebabkan masuknya antigen eksternal secara tidak terkendali yang dapat mengaktifkan autoimunitas *islet langerhans* dan secara langsung merusak sel β pankreas.[23]

Lipopolisakarida (LPS) adalah hubungan molekuler antara mikrobiota usus, peradangan, dan DMT-1 yang merupakan bagian integral dari membran luar bakteri gram negatif. Kebocoran asam lemak dan LPS akan mengaktifkan *toll-like receptor 4* (TLR4).[24] Dengan aktifnya sel ini akan berkontribusi pada pematangan sel dendritik pengenalan pola molekuler antigen serta mengaktifkan jalur sinyal pro-inflamasi.[25] Sebuah studi kasus kontrol membuktikan bahwa pasien DMT-1 memiliki sirkulasi LPS yang lebih tinggi dibandingkan orang sehat. [27] Selain itu, antigen ini dapat diserap oleh *antigen presenting cell* (APC) di mukosa usus yang kemudian mengaktifkan sel T reaktif sehingga akan diangkut ke kelenjar getah bening pankreas dan pulau-pulau kecil untuk menginduksi kerusakan sel β pankreas.[26] Beberapa antigen mungkin secara signifikan dapat homolog dengan autoantigen yang berada pada *islet of Langerhans* sehingga dapat menginduksi secara langsung sel T CD8+ untuk mendorong terjadinya DMT-1.[27]

Probiotik Bakteri Asam Laktat

Bakteri asam laktat merupakan bakteri tidak membentuk spora, bersifat aerotoleran yang menghasilkan asam laktat sebagai salah satu produksi utama dengan memanfaatkan karbohidrat selama fermentasi. [29] Bakteri ini telah diklasifikasikan ke dalam genus atau spesies yang berbeda berdasarkan karakteristik produksi asamnya melalui fermentasi gula dan pertumbuhannya pada suhu tertentu.[29] Selain itu, bakteri tersebut juga dikelompokkan menjadi organisme homofermentatif atau heterofermentatif berdasarkan kemampuannya dalam fermentasi karbohidrat.[30] Bakteri asam laktat homofermentatif seperti *Lactococcus* dan *Streptococcus* yang menghasilkan dua molekul laktat dari satu molekul glukosa sedangkan heterofermentatif seperti *Leuconostoc, Wiessella,* dan beberapa *Lactobacillus* menghasilkan laktat, etanol, dan karbondioksida dari satu molekul glukosa.[31]

Banyak penelitian telah membuktikan adanya keterkaitan antara mikrobiota dengan patologi diabetes melitus sehingga tercipta sebuah terapi potensial dalam menanggulangi penyakit tersebut.[32] Probiotik didefinisikan sebagai mikroba hidup yang bermanfaat bagi kesehatan dan efektif dalam menanggulangi penyakit seperti obesitas, penyakit radang usus bahkan diabetes melitus.[33] Bukti menunjukkan bahwa mengonsumsi bakteri asam laktat dapat meningkatkan status oksidan inang, meningkatkan penghalang usus, mengatur komposisi flora usus, mengatur *short-chain fatty acids* (butirat), dan mengatur sistem kekebalan tubuh sehingga terbukti efektif dalam memperbaiki penyakit metabolik.[34]

Pemanfaatan Probiotik Bakteri Asam Laktat pada Mikrobiota Usus dalam Manajemen Terapi Diabetes Melitus Tipe 1

Terdapat korelasi antara mikrobiota usus dengan patofisiologi diabetes melitus tipe 1.[35] Korelasi tersebut dinyatakan dalam sebuah penelitian yang membenarkan bahwasannya beberapa bakteri usus mengekspresikan asam glutamat dekarboksilase yang akan menghancurkan bakteri usus lainnya melalui perantara seperti virus dan antibiotik.[35,36] Sehingga perantara tersebut akan bertindak sebagai antigen pengaktif sel T di submukosa yang akan berakibat pada kesalahan informasi pada sistem kekebalan tubuh, sel T menjadi hiperreaktif yang akan berdampak pada pankreas dan diabetes melitus tipe 1 pun akan berkembang.[35,36]

Pergeseran mikrobiota usus disebut disbiosis yang mengakibatkan deregulasi imun dengan penurunan jumlah komunitas bakteri.[37] Disbiosis akan meningkatkan permeabilitas usus dan terjadinya translokasi bakteri, sehingga mengakibatkan peradangan sistemik, terganggunya reseptor insulin serta kontrol gula darah. Selain itu, disbiosis akan mengaktifkan dan melepaskan mediator inflamasi yang tentu akan mengganggu jalannya metabolisme glukosa dan menghentikan fosforilasi reseptor insulin.[37]

Penelitian eksperimental di tahun 2023 dan 2022 pada subjek penelitian tikus membuktikan adanya kerusakan yang minimal pada limpa dan pankreas serta mempertahankan homeostasis lingkungan ussus. Beberapa bakteri kelompok asam laktat memberikan hasil kontrol glikemik yang cukup baik dan juga berpengaruh terhadap C-peptida serta kebutuhan insulin pada pasien diabetes melitus tipe 1 (Tabel 1.). Pasien diabetes melitus tipe 1 rentan sekali mengalami hiperglikemia karena insulin yang tidak adekuat, studi eksperimental Nelios, 2022 menyatakan *Lacticaseibacillus rhamnosus* dapat menginduksi inhibisi enzim *alpha-glucosidase* yang dimana berguna dalam mengatasi hiperglikemia dengan mengurangi jumlah glukosa yang dapat diserap tubuh melalui penekanan proses pencernaan karbohidrat (Tabel 1.). Uji pada hewan coba juga dilakukan

menggunakan kelompok bakteri asam laktat berupa *Lactobacillus plantarum NC8* yang mempengaruhi aktivasi Th1 di pulau langerhans (Tabel 1.)

Beberapa bakteri asam laktat juga sudah diuji klinis dan didapatkan hasil yang berpengaruh pada kontrol glikemik pasien diabetes melitus tipe 1. Perbaikan ditunjukkan pada kadar gula darah puasa, 2 jam *postprandial*, HbA1c, bahkan juga mempengaruhi C-peptida dan kadar insulin yang dibutuhkan pasien diabetes melitus tipe 1. Rute pemberian probiotik yang dilakukan juga cukup sederhana melalui oral, kecuali pada intervensi penggunaan *fecal microbiota transplantation* melalui injeksi, serta jangka waktu pemberian mempengaruhi efek klinis yang ditimbulkan (Tabel 1.)

SCRIPTA SCORE Scientific Medical Journal Vol. 6 No. 1 (2024) 67-75

Tabel 1. Peranan Bakteri Asam Laktat pada Mikrobiota Usus dalam Manajamen Terapi Diabetes Melitus Tipe 1

Sumber	Negara	Jenis Studi	Subjek	Jenis Bakteri	Intervensi	Hasil	Kesimpulan
Zhang X, 2023[38]	Cina	*Randomized Controlled Trial*	Sebanyak 50 pasien diabetes tipe 1 dibagi dalam 2 kelompok, 27 pasien diintervensi dengan probiotik dan insulin, sedangkan 23 pasien lainnya diintervensi dengan plasebo dan insulin. Onset diabetes tipe 1: NR	*Bifidobacterium longum, Lactobacterium bulagricumi, Streptococcus thermophilus*	Sediaan: Kapsul Rute: Oral Dosis: 1 kapsul 3 kali sehari Jangka waktu: 3 bulan Asal bakteri: mikrobiota usus	Berdasarkan hasil BG puasa pada kelompok probiotik mengalami penurunan sebesar -18.0 ± 84.6 dibandingkan dengan kelompok plasebo 32.4 ± 84.6 mg/dL (p=0.048). Hasil pengukuran BG 30 menit *postprandial* juga mengalami penurunan dibandingkan kelompok plasebo (-9 ± 82.8 vs 34.2 ± 59.4 mg/dL, p=0.0495), serta hasil pengukuran kolesterol *low-density lipoprotein* menunjukkan penurunan pada kelompok probiotik dibandingkan dengan kelompok plasebo (−0.07 ± 0.45 vs 0.32 ± 0.78 mmol/L, p = 0.0413)	Bakteri-bakteri yang diintervensi pada pasien diabetes tipe 1 dalam penelitian ini selama 12 minggu memberikan hasil yang baik dalam menurunkan kadar BG puasa, BG *postprandial*, serta profil lipid.
Zhang Y, 2023[39]	Cina	Experimental	*Mice* jantan DMT- 1 yang diinduksi *streptozotocin* diberikan probiotik *Lactobacillus plantarum NC8* dan ada yang diberikan asetat	*Lactobacillus plantarum NC8*	Sediaan: kapsul Rute: Oral Dosis: 5 × 109 CFU/capsule *daily* Jangka waktu: 3 Minggu Asal bakteri: mikrobiota usus	Terdapat penurunan signifikan Th1/Th17 *Cells* di limpa dan pankreas pada tikus serta jumlah makrofag di pankreas menurun secara signifikan setelah pemberian probiotik.	Probiotik *Lactobacillus plantarum NC8* dapat mengurangi kerusakan yang terjadi pada tikus DMT-1 bahkan pada *new onset* melalui penghambatan NLRP3 di pankreas. Supresi dari NLRP3 adalah *Inflammasome* juga menghambat aktivasi Th1 di pulau langerhans.
He, 2022 [40]	Cina	*Clinical Trial*	Penelitian ini dilaksanakan pada 2 pasien diabetes tipe 1 dengan pemberian *fecal microbiota transplantation* yang tetap menggunakan insulin. Rerata Umur: 13 tahun Onset DM tipe 1: 1 tahun	*Bacteroides, Clostridium coccoides, Ruminococcus flavefaciens*	Rute: Transnasal Fecal Tube Dosis: 200 ml Jangka waktu: 30 minggu Asal bakteri: mikrobiota usus	Hasil BG 2 jam *postprandial* mengalami penurunan (304 ± 71.28 mg/dL menjadi 142.2 ± 30.78 mg/dL), p= 0.026. Selain BG, terdapat juga penurunan terhadap hasil C-peptida 2 jam *postprandial* (1.15 ± 0.04 ng/mL menjadi 0.99 ± 0.27 ng/mL), p= 0.047. Kadar insulin 2 jam *postprandial* juga mengalami penurunan (11.22 ± 0.33 mU/L menjadi 6.62 ± 1.58 mU/L), p = 0.006.	Berdasarkan hasil dapat disimpulkan bahwasanya probiotik yang terdapat pada intervensi tersebut dapat mempengaruhi BG, C-peptida, dan kadar insulin pada pasien, serta perlu diperhatikan terdapat adanya pengaruh interval waktu pemberian probiotik untuk memberikan efek pada hasil klinis.
Nelios, 2022 [41]	Yunani	*Experimental*	*In vitro digestion model*	*Lacticaseibacillus rhamnosus*	NF	*Lacticaseibacillus rhamnosus* menginduksi inhibisi pertumbuhan *alpha-glucosidase*, memiliki *survival rate* hingga 36.76% melalui uji statis *in vitro digestion model*, dan tidak ada aktivitas hemolitik.	*Lacticaseibacillus rhamnosus* memiliki potensi dalam mempertahankan homeostasis usus dan dapat menjadi agen antidiabetik untuk meringankan gejala diabetes tipe 1.
Wang, 2022 [42]	Cina	*Randomized Clinical Trial*	Pada penelitian diberikan probiotik dan insulin pada 27 pasien lalu	*Lactobacillus salivarius* subsp. *salicinius* AP-	Sediaan: Kapsul Rute: Oral	Pada kelompok yang diberikan plasebo sebelumnya menunjukkan BG 172 ± 62 mg/dL dan HbA1c 9.5 %	Probiotik ini dapat menunjukkan perbaikan BG dan HbA1c pada pasien

			dibandingkan dengan plasebo yang diberikan insulin saja pada 29 pasien lainnya. Rerata Umur: 14 Tahun Onset DM tipe 1: 70 bulan	32, *L. johnsonii* MH-68, *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis*	Dosis: 5 × 109 CFU/capsule *Daily* Jangka waktu: 6 Bulan Asal bakteri: mikrobiota usus dan ASI *(bifidobacterium)*	setelah diberi insulin saja selama 6 bulan BG menjadi 171.5 ± 55.5 mg/dL dan HbA1c tetap 9.5%. Sementara itu, pada yang diberikan probiotik dan insulin mendapat perbaikan yang bermakna dimana sebelumnya BG 185.4 ± 41 mg/dL dan HbA1c 9.5%, 3 bulan kemudian menjadi 163 dan HbA1c 8.9% lalu setelah 6 bulan BG menjadi 161.9 ± 39 mg/dL dan HbA1c turun 1% menjadi 8.5%.	melalui penekanan dari sitokin IL-8, TNF-a, IL-17, MIP-1b dan Induksi Sitokin T-reg yaitu TGF-b1 yang mensupresi inflamasi sesuai dengan patogenesis DMT-1
Xie, 2022 [43]	Cina	*Case report*	Seorang pasien umur 24 tahun dengan DMT-1 selama 1 Tahun dengan *Diabetic Ketoacidosis*	Terdapat lebih banyak mikrobiota	Rute: Injeksi melalui *nasojejunal tube* Dosis: 200 ml Jangka Waktu: 3 Bulan	Kadar HbA1c sebelum intervensi mendekati 10% sementara Kadar HbA1c sesudah intervensi sampai mendekati 5 %. Pasien Juga menunjukkan perbaikan BG setelah intervensi dari awalnya 270 mg/dL menjadi 90 mg/dL dan C-peptida nya dari yang sangat rendah menjadi 0.12nmol/l.	Tatalaksana dengan menggunakan FMT pada orang sehat yang terdiri atas mikrobiota usus tertentu dapat memperbaiki kontrol glikemik pada pasien DMT-1 bahkan yang telah ada komplikasi.
Kumar, 2021 [44]	India	*Randomized Clinical Trial*	Pada penelitian ini diberikan probiotik dan insulin pada 47 pasien lalu dibandingkan dengan plasebo yang diberikan insulin saja pada 49 pasien lainnya. Umur: 2-12 Tahun Onset DM tipe 1: 6 Bulan	*Lactobacillus, Bifidobacterium, dan Streptococcus Thermophilus* yang dikemas dalam produk *Visbiome*	Sediaan: kapsul Rute: Oral Dosis: 1011 CFU/capsule Jangka waktu: 3 Bulan Asal bakteri: *Fecal Microbiota*	Pada penelitian ini terdapat penurunan signifikan pada HbA1c pada yang diberikan intervensi dan plasebo (5.1% vs. 3.8% dari *baseline* 11%, p = 0.021) dan didapatkan penurunan signifikan penggunaan insulin total dan bolus pada yang diberikan intervensi probiotik dibandingkan plasebo menjadi menurun sebanyak (0.3 U/kg/hari vs 0.1 U/kg/hari p= 0.037; p = 0.037 dan 0.018).	Anak-anak dengan DMT-1 yang baru didiagnosis yang ditangani dengan pengobatan standar bersama dengan probiotik menunjukkan kontrol glikemik yang lebih baik dan penurunan dosis penggunaan insulin.
Groot, 2020 [45]	Belanda	*Randomized Controlled Trial*	Pasien dibagi dalam 2 kelompok, *autologous faecal microbiota transplantation* (n=10) dan allogeneic (donor sehat) *faecal microbiota transplantation* (n=10). Onsen DM tipe 1: < 6 minggu	NF	Rute: nasoduodenal tube Jangka waktu: 12 bulan Asal bakteri: mikrobiota usus	Hasil pengukuran C-peptida puasa setelah 12 bulan intervensi pada kelompok autologous mencapai 348 ± 115 pmol/L sedangkan pada kelompok allogeneic sebesar 202 ± 85 pmol/L (p=0.0045)	Intervensi *faecal microbiota transplantation* yang berasal dari kelompok autologous dapat membantu peningkatan stimulasi C-peptida. Namun hal ini tidak didukung penelitian lain dan berasumsi pada onset baru mikrobiota usus pasien lebih mudah beradaptasi dengan dirinya.

Keterangan: DMT-1, Diabetes melitus tipe 1*; BG, Blood glucose (mg/dl); NF, Not found.; Th1, T Helper-1; HbA1c, Hemoglobin A1c;* IL-8, Interleukin-8*; TNF-α, Tumor Necrosis Factor Alpha;* IL-17, Interleukin-17; *MIP-1b, Macrophage Inflammatory Protein-1b; T-reg, Regulatory T; FMT, Faecal microbiota transplantation*

4. Kesimpulan

Mikrobiota usus memiliki keterkaitan dengan patofisiologi diabetes melitus tipe 1, salah satunya terjadi pergeseran mikrobiota usus yang mengakibatkan disregulasi imun. Kelompok bakteri asam laktat merupakan mikrobiota usus yang banyak dijumpai dan terbukti bahwasannya kelompok bakteri asam laktat (seperti *Bifidobacteriun sp, Lactobacillus sp, Streptococcus sp,* dan lainnya) mempengaruhi kadar gula darah pasien, HbA1c, C-peptida, dan kadar insulin yang dibutuhkan pasien. Multispesies bakteri, Onset pemberian, Interval waktu pemberian probiotik juga mempengaruhi efek klinis yang diharapkan.

5. Saran

Berdasarkan tinjauan pustaka ini, perlunya penelitian lebih lanjut terutama bagi populasi di Indonesia dan menentukan efek samping yang terjadi dalam penggunaan bakteri asam laktat sebagai manajemen terapi diabetes melitus tipe 1.

References

[1] Wang L, Wang FS, Gershwin ME. Human autoimmune diseases: a comprehensive update. *J Intern Med*. 2015;278(4):369-395.
[2] Atkinson, M. A., Eisenbarth, G. S. & Michels, A. W. Type 1 diabetes. *Lancet*. 2014; 383, 69–82.
[3] American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care.* 2015; 38,S8–S16.
[4] Krischer, J. P. *et al.* The 6 year incidence of diabetes- associated autoantibodies in genetically at-risk children: the TEDDY study. *Diabetologia.* 2015; 58, 980–987.

[5] Moulder R, Bhosale SD, Erkkilä T, Laajala E, Salmi J, Nguyen EV, Kallionpää H, Mykkänen J, Vähä-Mäkilä M, Hyöty H. Serum proteomes distinguish children develop- ing type 1 diabetes in a cohort with HLA-conferred sus- ceptibility. Diabetes. 2015;64(6):2265–78.
[6] Sun, H., Saeedi, P., Karuranga, S., Pinkepank, M., Ogurtsova, K., Duncan, B. B., et al.. IDF diabetes atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. Diabetes Res. Clin. Pract. 2022; 183, 109119.
[7] Ruiz PLD, Chen L, Morton JI, et al. Mortality trends in type 1 diabetes: a multicountry analysis of six population-based cohorts. *Diabetologia*. 2022;65(6):964-972.
[8] Ikatan Dokter Anak Indonesia. Registri DM tipe-1 pada anak . Jakarta: IDAI; 2018.
[9] Pulungan AB. Type 1 Diabetes mellitus in children and adolescents: experience in Indonesia. Dalam: Urakami T, penyunting. Proceeding book of The 52nd Annual Scientific Meeting of the Japanese Society for Pediatric Endocrinology. 2018 Okt 4-6; Japan, Tokyo.
[10] Pulungan, A. B., Annisa, D., & Imada, S. Diabetes Melitus Tipe-1 pada Anak: Situasi di Indonesia dan Tata Laksana. *Sari Pediatri*,. 2019; 20(6), 392-400.
[11] Davis-Richardson, A. G., and Triplett, E. W. A model for the role of gut bacteria in the development of autoimmunity for type 1 diabetes. Diabetologia.2015; 58 (7), 1386–1393.
[12] Pitocco, D., Di Leo, M., Tartaglione, L., De Leva, F., Petruzziello, C., Saviano, A., et al.. The role of gut microbiota in mediating obesity and diabetes mellitus. Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2020; 24 (3), 1548–1562.
[13] Zhang S, Deng F, Chen J, et al. Fecal microbiota transplantation treatment of autoimmune-mediated type 1 diabetes: A systematic review. *Front Cell InfectMicrobiol*. 2022;12:1075201.
[14] Harrison LC. Type 1 Diabetes. Clin Immunol Princ Pract Sixth Ed. 2022;(Mdi):909–18.
[15] Insights N. Pathogenesis of Type 1 Diabetes: Established Facts and New Insights. 2022;
[16] Ye J, Wu Z, Zhao Y, Zhang S, Liu W, Su Y. Role of gut microbiota in the pathogenesis and treatment of diabetes mullites: Advanced research-based review. Front Microbiol. 2022;13(October):1–13.
[17] Fan, Y., and Pedersen, O. Gut microbiota in human metabolic health and disease. *Nat. Rev. Microbiol.*2021; 19, 55–71.
[18] Li, W., and Ma, Z. S). FBA ecological guild: trio of firmicutes-bacteroidetes alliance against actinobacteria in human oral microbiome. *Sci. Rep.* 2020; 10:287.
[19] Vallianou, N. G., Stratigou, T., and Tsagarakis, S. Microbiome and diabetes: where are we now? *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2018; 146, 111–118.
[20] Zhou, H., Sun, L., Zhang, S., Zhao, X., Gang, X., and Wang, G.. The crucial role of early-life gut microbiota in the development of type 1 diabetes. *Acta Diabetol.*2021; 58, 249–265.
[21] Han, H., Li, Y., Fang, J., Liu, G., Yin, J., Li, T., et al. Gut microbiota and type 1 diabetes. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19.
[22] Leiva-Gea, I., Sánchez-Alcoholado, L., Martín-Tejedor, B., Castellano-Castillo, D., Moreno-Indias, I., Urda-Cardona, A., et al. Gut microbiota differs in composition and functionality between children with type 1 diabetes and MODY2 and healthy control subjects: a case-control study. *Diabetes Care*. 2018; 41, 2385–2395.
[23] Bachem, A., Makhlouf, C., Binger, K. J., de Souza, D. P., Tull, D., Hochheiser, K., et al. Microbiota-derived short-chain fatty acids promote the memory potential of antigen-activated CD8(+) T cells. 2019; *Immunity* 51, 285–97.e5.
[24] Velloso, L. A., Folli, F., and Saad, M. J. (TLR4 at the crossroads of nutrients, gut microbiota, and metabolic inflammation. *Endocr. Rev.* 2015*;* 36, 245–271.
[25] Li, J., Wang, X., Zhang, F., and Yin, H. Toll-like receptors as therapeutic targets for autoimmune connective tissue diseases. *Pharmacol. Ther.* 2013; 138, 441–451.
[26] Sorini, C., Cosorich, I., Lo Conte, M., De Giorgi, L., Facciotti, F., Lucianò, R., et al. Loss of gut barrier integrity triggers activation of islet-reactive T cells and autoimmune diabetes. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A*. 2019; 116, 15140–15149.
[27] Tai, N., Peng, J., Liu, F., Gulden, E., Hu, Y., Zhang, X., et al. Microbial antigen mimics activate diabetogenic CD8 T cells in NOD mice. *J. Exp. Med.* 2016; 213, 2129–2146.
[28] Ye J, Wu Z, Zhao Y, Zhang S, Liu W, Su Y. Role of gut microbiota in the pathogenesis and treatment of diabetes mullites: Advanced research-based review. Front Microbiol. 2022 Oct 19;13:1029890.
[29] Perez, R.H.; Zendo, T.; Sonomoto, K. Novel bacteriocins from lactic acid bacteria (LAB), various structures and applications. *Microb. Cell Factories* 2014, *13* (Suppl. 1), S3
[30] Marco ML, Heeney D, Binda S, et al. Health benefits of fermented foods: microbiota and beyond. *Curr Opin Biotechnol*. 2017;44:94-102.

[31] Mokoena, M.P. Lactic Acid Bacteria and Their Bacteriocins: Classification, Biosynthesis and Applications against Uropathogens: A Mini-Review. *Molecules* 2017, *22*, 1255.
[32] Mathur H, Beresford TP, Cotter PD. Health Benefits of Lactic Acid Bacteria (LAB) Fermentates. *Nutrients*. 2020;12(6):1679.
[33] LeBarz,M.;Anhê,F.F.;Varin,T.V.;Desjardins,Y.;Levy,E.;Roy,D.;Marette,A.Probioticsascomplementary treatment for metabolic disorders. *Diabetes Metab. J.* 2015, *39*, 291–303.
[34] Wang G , Si Q , Yang S , et al. Lactic acid bacteria reduce diabetes symptoms in mice by alleviating gut microbiota dysbiosis and inflammation in different manners. *Food Funct*. 2020;11(7):5898-5914.
[35] Bedi, S.; Richardson, T.M.; Jia, B.; Saab, H.; Brinkman, F.S.L.; Westley, M. Similarities between Bacterial GAD and Human GAD65: Implications in Gut Mediated Autoimmune Type 1 Diabetes. *PLoS ONE* 2022, *17*, e0261103
[36] Jamshidi, P.; Hasanzadeh, S.; Tahvildari, A.; Farsi, Y.; Arbabi, M.; Mota, J.F.; Sechi, L.A.; Nasiri, M.J. Is There Any Association between Gut Microbiota and Type 1 Diabetes? A Systematic Review. *Gut Pathog.* 2019, *11*, 49.
[37] Vatanen, T.; Franzosa, E.A.; Schwager, R.; Tripathi, S.; Arthur, T.D.; Vehik, K.; Lernmark, Å.; Hagopian, W.A.; Rewers, M.J.; She, J.-X.; et al. The Human Gut Microbiome in Early-Onset Type 1 Diabetes from the TEDDY Study. *Nature* 2018, *562*, 589–594.
[38] Zhang X, Zhang Y, Luo L, Le Y, Li Y, Yuan F, et al. 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. 2023 Mar;Volume 16:829–40.
[39] Zhang Y, Li Y, Wang X, Huang J, Feng X, Shi C, et al. Lactobacillus Plantarum NC8 and its metabolite acetate alleviate type 1 diabetes via inhibiting NLRP3. Microb Pathog. 2023 Sep 1;182:106237.
[40] He L, Chen R, Zhang B, Zhang S, Khan BA, Zhu D, et al. Fecal microbiota transplantation treatment of autoimmune-mediated type 1 diabetes mellitus. Frontiers in Immunology. 2022 Aug 12;13.
[41] Nelios G, Santarmaki V, Pavlatou C, Dimitrellou D, Kourkoutas Y. New Wild-Type Lacticaseibacillus rhamnosus Strains as Candidates to Manage Type 1 Diabetes. Microorganisms. 2022 Jan 25;10(2):272.
[42] Wang CH, Yen HR, Lu WL, Ho HH, Lin WY, Kuo YW, et al. Adjuvant Probiotics of Lactobacillus salivarius subsp. salicinius AP-32, L. johnsonii MH-68, and Bifidobacterium animalis subsp. lactis CP-9 Attenuate Glycemic Levels and Inflammatory Cytokines in Patients With Type 1 Diabetes Mellitus. Front Endocrinol (Lausanne). 2022 Mar 1;13:754401.
[43] Xie YC, Jing X Bin, Chen X, Chen LZ, Zhang SH, Cai X Bin. Fecal microbiota transplantation treatment for type 1 diabetes mellitus with malnutrition: a case report. Ther Adv Chronic Dis [Internet]. 2022 Aug 17 [cited 2023 Dec 1];13. Available from: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/20406223221117449
[44] Kumar S, Kumar R, Rohilla L, Jacob N, Yadav J, Sachdeva N. A high potency multi-strain probiotic improves glycemic control in children with new-onset type 1 diabetes mellitus: A randomized, double-blind, and placebo-controlled pilot study. Pediatr Diabetes [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2023 Dec 1];22(7):1014–22.
[45] de Groot P, Nikolic T, Pellegrini S, Sordi V, Imangaliyev S, Rampanelli E, et al. Faecal microbiota transplantation halts progression of human new-onset type 1 diabetes in a randomised controlled trial. Gut. 2020 Oct 26;70(1):92–105.