

# Peran Probiotik pada Pematangan Sel Dendritik dalam Pencegahan Diabetes Mellitus Tipe II

Ni Nyoman Destri Andari

Heri Wibowo

Universitas Indonesia

Universitas Indonesia

Diabetes melitus tipe 2 adalah suatu kondisi metabolik yang ditandai dengan hiperglikemia akibat resistensi dan insufisiensi insulin. Studi terbaru menunjukkan mikrobiota usus memainkan peran penting dalam patogenesis dan gangguan metabolisme diabetes melitus tipe 2. Probiotik telah terbukti mengubah respon imun, dengan beberapa spesies probiotik mampu memodulasi respon imun bawaan melalui sel dendritik. Ketika patogen terdeteksi, sel dendritik dapat merangsang respon sel T dan B. Selain itu, dengan mensekresikan sejumlah besar sitokin termasuk IL-1, IL-6, dan IL-12, mereka berkontribusi terhadap respons imun proinflamasi. Sel dendritik juga mengaktifkan sel natural killer (NK) dan menggunakan kemotaksis untuk menarik sel imun lain ke tempat infeksi.

## PENDAHULUAN

Diabetes melitus menjadi masalah global yang terus meningkat prevalensinya dari tahun ke tahun baik di dunia maupun di Indonesia. Menurut International Diabetes Federation (IDF), prevalensi global diabetes adalah 9,3% (463 juta orang) pada 2019, meningkat menjadi 10,2% (578 juta) pada 2030 dan 10,9 persen (700 juta) pada 2045.1 Indonesia menduduki peringkat ke-7 dunia pada tahun 2015 untuk jumlah penderita diabetes melitus (DM), dan diperkirakan akan meningkat menjadi peringkat ke-6 pada tahun 2040.2

Kerusakan sel pankreas menyebabkan diabetes mellitus tipe 2, yang mengakibatkan resistensi insulin dan peningkatan kadar glukosa darah (hiperglikemia).3 Pasien dengan diabetes tipe 2 sering mewarisi gen dari orang tua sehingga terjadinya resistensi insulin pada pasien dengan diabetes tipe 2. Masalah patofisiologis utama dalam perkembangan diabetes mellitus tipe 2 adalah resistensi insulin pada otot dan hati, serta kegagalan sel beta pankreas.4

Gangguan mikrobiota usus mungkin memiliki peran dalam perkembangan diabetes tipe 2. Pada pasien dengan diabetes tipe 2, mengonsumsi probiotik menghasilkan kadar glukosa darah dan hemoglobin A1c yang lebih rendah.5 Probiotik merupakan mikroorganisme yang telah terbukti atau diduga mempunyai berbagai manfaat bagi kesehatan jika dikonsumsi, antara lain menurunkan lumen usus, pH, sekresi peptida antimikroba, penghambatan adhesi bakteri dan invasi sel epitel, meningkatkan barrier usus, berfungsi dengan meningkatkan produksi mucus, meningkatkan integritas barrier, dan meningkatkan imunomodulasi. Sel dendritik adalah jenis sel yang ditemukan di seluruh tubuh. Probiotik telah terbukti pada tikus dan manusia dapat menginduksi respons imunologis dan mempercepat penyembuhan berbagai penyakit pencernaan akut dan kronis.3

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Diabetes Melitus

Kerusakan sel pankreas menyebabkan terjadinya penyakit diabetes mellitus tipe 2, yang

mengakibatkan resistensi insulin dan peningkatan kadar glukosa darah (hiperglikemia). Di Indonesia, diabetes melitus tipe 2 merupakan salah satu dari 10 besar penyebab kematian akibat penyakit tidak menular. Tingginya prevalensi diabetes mellitus menunjukkan risiko yang lebih tinggi dari komplikasi terkait diabetes, seperti masalah mikro dan makrovaskular yang dihasilkan oleh situasi hiperglikemik.<sup>6</sup>

## **Patogenesis Diabetes Mellitus Tipe 2 dan Obesitas**

Pasien dengan diabetes tipe 2 seringkali mengalami obesitas, dan prevalensi peradangan sistemik merupakan salah satu penyebab utama obesitas dan diabetes mellitus tipe 2. Faktor lain yang menyebabkan peradangan sistemik adalah mikrobiota usus. "Hipotesis epitel bocor", yang menyatakan bahwa disbiosis menyebabkan peningkatan permeabilitas usus, memungkinkan bakteri endotoksin memasuki sirkulasi, adalah salah satu teori yang mengaitkan obesitas dengan perubahan mikrobiota usus. Peradangan tingkat rendah, seperti yang disebabkan oleh endotoksin seperti lipopolisakarida (LPS), dapat menyebabkan resistensi insulin dan akhirnya dapat menyebabkan diabetes mellitus.<sup>5</sup>

## **Probiotik**

Beberapa efek positif telah ditunjukkan ketika mengonsumsi probiotik yaitu dapat menurunkan pH lumen usus, mensekresi peptida antimikroba, menghambat adhesi bakteri dan invasi sel epitel, meningkatkan fungsi intestinal barrier dengan meningkatkan produksi mucus, meningkatkan barrier integrity, dan meningkatkan imunomodulasi. Sel epitel, sel dendritik, monosit, atau makrofag, dan limfosit (limfosit B, sel NK, sel T) telah terbukti menginduksi respons imun dan mempercepat perbaikan berbagai masalah pencernaan akut dan kronis pada tikus dan manusia.<sup>3</sup>

## **Jenis Strain Probiotik Dengan Dampak Menguntungkan pada Diabetes Mellitus atau Obesitas Tipe 2**

Bakteri yang paling umum digunakan dengan karakteristik probiotik pada diabetes tipe 2 dan obesitas adalah strain *Bifidobacterium* dan *Lactobacillus*.<sup>5</sup>

1. *Lactobacilli* Strains. *Lactobacillus* (LAB) merupakan genus terbesar dalam keluarga bakteri asam laktat, dengan lebih dari 180 spesies. *Lactobacilli* ditemukan di saluran gastrointestinal (GI) manusia dan hewan, serta daerah mulut dan vagina. *Lactobacilli* menghasilkan asam laktat, hidrogen peroksida, dan bakteriosin, yang semuanya menghentikan pertumbuhan infeksi. Pada model hewan atau manusia, setidaknya 8 spesies bakteri asam laktat telah terbukti memiliki sifat anti-obesitas atau anti-diabetes.<sup>5</sup>
2. *Bifidobacterium*. *Bifidobacteria* adalah genus bakteri lain yang telah digunakan untuk mengobati obesitas dan diabetes tipe 2. *Bifidobacteria* bersifat heterofermentatif, dengan asam laktat sebagai produk akhir fermentasi utama. Dalam genus *Bifidobacterium*, sejauh ini telah ditemukan 39 spesies. Spesies bakteri ini dapat ditemukan di saluran pencernaan mamalia dan serangga, namun mereka hanya merupakan bagian kecil dari mikrobiota usus besar manusia.<sup>5</sup>

## **Sel Dendritik**

Diabetes melitus tipe 2 memiliki patomekanisme yang terkait dengan peradangan kronis. Sel dendritik terkenal karena fungsinya dalam inflamasi. Sel dendritik merupakan sel penyaji antigen yang berperan penting dalam sistem imunitas tubuh. Sel dendritik yang masih belum matang terdapat di jaringan kulit dan mukosa dan merupakan salah satu sel imun pertama yang terlibat dalam invasi patogen. Sel dendritik berfungsi sebagai penghubung antara sistem imun bawaan dan adaptif, karena sel dendritik dapat memicu respons sel T dan B ketika patogen terdeteksi. Mereka juga berperan dalam respon imun proinflamasi dengan mengeluarkan sejumlah besar sitokin seperti

IL-1, IL-6, dan IL-12. Seldendritik juga mengaktifkan sel NK dan menggunakan kemotaksis untuk menarik sel imun lain ke tempat infeksi.<sup>7</sup>

Sel dendritik dipisahkan menjadi dua jenis tergantung pada bentuk dan fungsinya yaitu immature dendritic cells (iDCs) dan mature dendritic cells (mDCs). Ketika antigen asing dideteksi oleh salah satu dari beberapa reseptor pengenalan pola yang banyak diekspresikan pada permukaan sel (misalnya, toll-like receptors, C-type lectins, atau complement receptors), iDC mengalami modifikasi signifikan dan menjadi matang. Selama fase pematangan ini, reseptor penangkap antigen diatur kebawah, sedangkan molekul presentasi antigen diatur ke atas. Kompleks histokompatibilitas utama I dan II (MHC I dan II), serta molekul ko-stimulasi seperti CD80 dan CD86, diatur oleh sel dendritik matang dan diperlukan untuk presentasi antigen dan aktivasi limfosit T. Selanjutnya, reseptor kemokin CCR7 diekspresikan pada permukaan sel, memungkinkan sel dendritik bermigrasi dari organ perifer ke kelenjar getah bening.<sup>7</sup>

Plasmacytoid DCs (pDCs), yang berasal dari limfoid dan menampilkan karakteristik sel B plasma, dan myeloid DCs (mDCs), yang dihasilkan dari progenitor myeloid, adalah dua subkelas utama sel dendritik.<sup>8</sup>

## **Mekanisme Kerja Probiotik**

Menurut penelitian terkini, tubuh manusia mempunyai hubungan simbiosis dengan mikroba sebanyak jumlah selnya sendiri (1:1).<sup>9</sup> Mikrobiota terdiri dari mikroorganisme, yang sebelumnya dikenal sebagai flora koloni tubuh mereka, dan mikrobioma terdiri dari materi genetik mikrobiota.<sup>10</sup>

Menurut penelitian Miriam Bermudez, probiotik Brito bekerja dengan meningkatkan epithelial barrier, meningkatkan adhesi pada mukosa usus sekaligus menghambat patogen, adhesi, mikroorganisme patogen kompetitif, menghasilkan zat antimikroba, dan memodulasi sistem imun tubuh.<sup>11</sup>

1. Peningkatan Fungsi Epithelial Barrier. Mekanisme pertahanan utama yang digunakan untuk menjaga integritas epitel dan melindungi organisme dari lingkungan adalah epithelial barrier. Lapisan mukosa peptida antimikroba, IgA sekretorik, dan sel epitel yang membentuk hubungan erat membentuk epithelial barrier. epithelial barrier akan terganggu dalam berbagai situasi klinis, termasuk terjadinya infeksi pada gastrointestinal (GI) dan gangguan infeksi usus. Konsumsi bakteri probiotik dapat membantu meningkatkan fungsi epithelial barrier.<sup>11</sup>
2. Peningkatan Adhesi pada Mukosa Usus. Bakteri probiotik dapat mengikat sel epitel, mencegah patogen menginfeksi sel tersebut. anti-adhesive effect dapat disebabkan oleh strain probiotik dan patogen yang bersaing untuk mendapatkan reseptor yang sama, atau probiotik yang menginduksi sintesis musin, yang merupakan campuran kompleks glikoprotein yang merupakan komponen mukosa, mencegah perlekatan bakteri patogen. Protein laktobasilus yang berbeda menginduksi adhesi mukosa, dan adhesi permukaan bakteri memediasi lapisan mukosa, menurut beberapa penelitian.<sup>11</sup>
3. Competitive Exclusion pada Patogen. Persaingan untuk ruang perlekatan antara bakteri lokal dan patogen eksternal mengakibatkan bakteri patogen terdorong keluar. E. coli, Salmonella, Helicobacter pylori, Listeria monocytogenes, dan rotavirus semuanya ditemukan dihambat oleh lactobacilli dan bifidobacteria. <sup>11</sup>
4. Produksi Zat Anti Mikroba. Probiotik menghasilkan bahan kimia antimikroba yang dapat menghentikan reproduksi infeksi. Short chain fatty acids (SCFA), antimicrobial peptides organic acids (AMPs), dan asam empedu terdekonjugasi hampir selalu merupakan molekul dengan low-molecular-weight (LMW).<sup>11</sup>

## **Probiotik dan Sistem Imun**

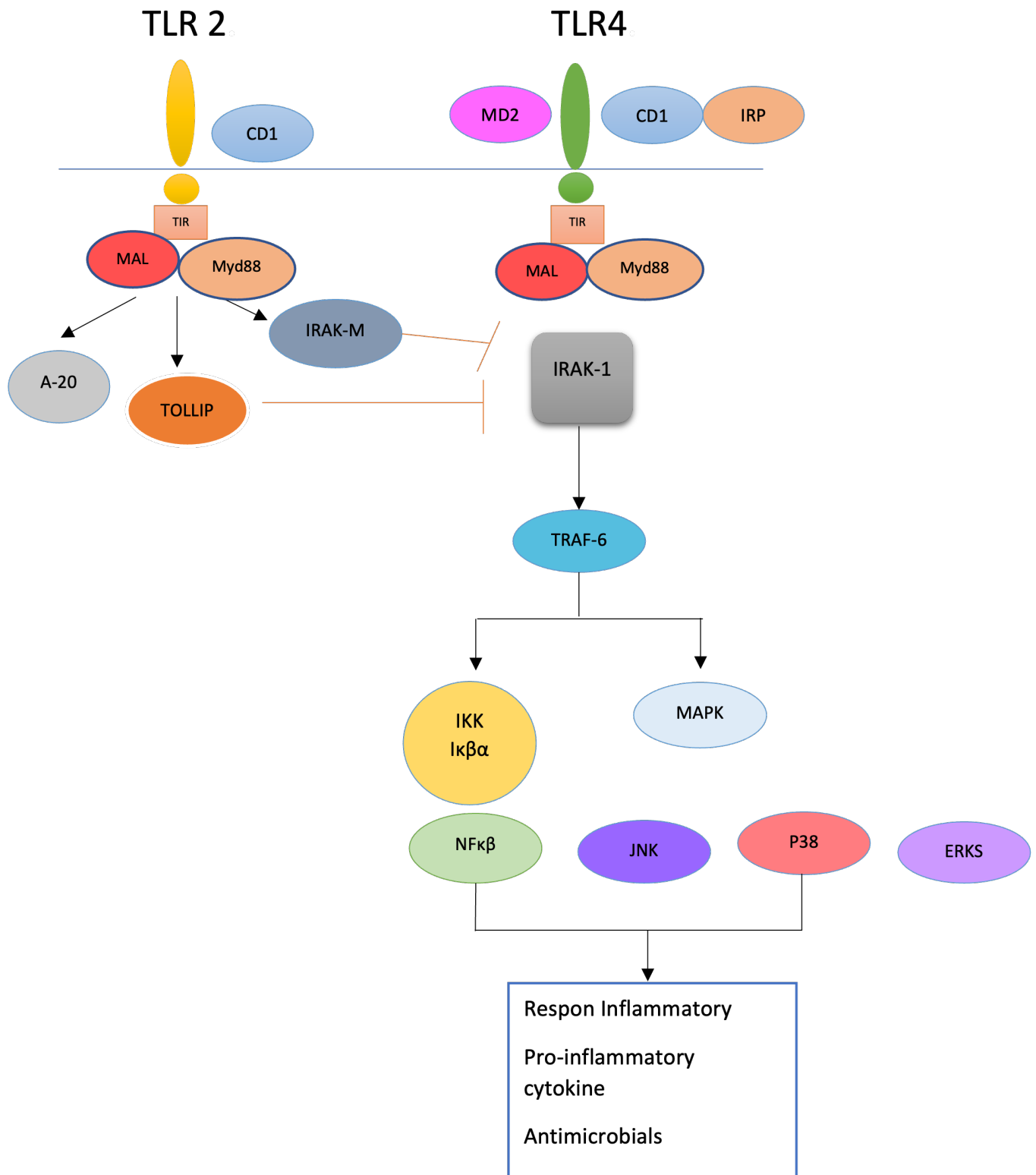
Bila dikonsumsi dalam jumlah yang cukup, probiotik merupakan mikroorganisme yang

menguntungkan, khususnya bakteri asam laktat (BAL), yang bersifat non-patogen dan bermanfaat bagi mikrobiota. Kuantitas mempunyai dampak yang baik bagi kesehatan seseorang.<sup>12</sup>

Mikroorganisme harus aman agar dapat dimanfaatkan sebagai probiotik. Mikroorganisme tersebut juga harus non-patogen dan tidak beracun, memiliki dampak positif yang terbukti secara ilmiah terhadap kesehatan, memiliki sifat sekresi antimikroba untuk melawan mikroorganisme patogen, beradaptasi dengan mikrobiota, mencapai usus makhluk hidup, tidak dapat menembus epitel usus, dan berkolonisasi pada gastrointestinal (GI). sementara, dan bertahan sepanjang umur simpan.<sup>13</sup>

Banyak jenis bakteri yang membentuk mikrobiota usus berinteraksi dengan sistem kekebalan tubuh dalam berbagai cara. Mikroorganisme probiotik terlibat dalam pengendalian respon imun terhadap etiologi penyakit yang abnormal.<sup>14</sup> Sel dendritik mengangkut antigen dalam patch peyer atau ke kelenjar getah bening mesenterika, di mana mereka dikirim ke limfosit, setelah diperkenalkan dengan bakteri probiotik.<sup>15</sup>

Sel dendritik dapat mempengaruhi hasil aktivasi dengan meningkatkan sel imunitas seperti sel Th1, Th2, Th17, Treg, dan B melalui manipulasi mikrobiota usus.<sup>14</sup> Bakteri dalam mikrobiota usus, khususnya Lactobacillus dan Bifidobacteria, memiliki tindakan antimikroba yang mengubah imunitas lokal dan sistemik.<sup>12</sup> Bifidobacteria dan bakteri Lactobacillus dapat mengendalikan homeostatis usus dengan membantu induksi sel Treg, menekan peradangan mukosa yang diperantarai sel T, meningkatkan produksi sitokin anti-inflamasi atau menurunkan produksi sitokin pro-inflamasi, dan mengatur sinyal TLR.<sup>15</sup>



**Figure 1.** Modulasi strain probiotik *Lactobacillus* dan *Bifidobacteria* dengan pensinyalan TLR2 dan TLR4

Gambar diatas Merupakan modulasi probiotik pengenalan patogen dengan jalur pensinyalan TLR-2 dan TLR 4. Bakteri dalam mikrobiota usus, khususnya *Lactobacilli* dan *Bifidobacteria*, memiliki tindakan antimikroba yang mengubah kekebalan lokal dan sistemik. Pensinyalan TLR-2 dan

TLR-4 dimodulasi oleh probiotik melalui aktivasi langsung dan tidak langsung atau mekanisme penekanan berbagai molekul atau jalur pemberi sinyal, tergantung pada strainnya.15

Mekanisme modulasi untuk strain *Bifidobacteria* dan *Lactobacilli* yang berbeda ditampilkan di atas jalur pensinyalan reseptor pasca-membran intraseluler di area ekstraseluler. Molekul adaptor sinyal TLR, digambarkan dengan oval merah, berikatan dengan domain tol-interleukin1 (TIR) di wilayah sitoplasma TLR untuk memulai transduksi sinyal. Jalur NF $\kappa$ B dan MAPK diaktifkan sebagai hasil dari aktivasi IL-1 Receptor Associated Kinase (IRAK-1) dan TNF Receptor Associated Factor 6 (TRAF6).15

Garis dengan panah bersifat mengaktifkan, sedangkan garis dengan garis tumpul bersifat menekan atau menghambat. Stimulasi beberapa regulator TLR endogen negatif, pensinyalan (IRAK-M, Tollip, A20, Ubcl2, Bcl-3, dan p50 homodimer NF $\kappa$ B) oleh bakteri probiotik mengatur respon inflamasi. Ligasi TLR2 dapat membatasi respon inflamasi yang dimediasi TLR4 dengan meningkatkan ekspresi atau aktivasi IRAK M. Ligasi TLR2 juga dapat menekan respon inflamasi dengan menghambat jalur MAPK (p38, JNK dan ERKs). Hal ini menyebabkan peningkatan produksi IL-10 dan aktivasi protein SOCS. IL-10 adalah major anti-inflammatory cytokine. Jalur pensinyalan MAPK dan JAK-STAT juga ditekan oleh protein SOCS. Respon imun diaktifkan atau ditekan ketika TLR2 berinteraksi dengan ligan. Akibatnya, efek inflamasi interaksi ligan TLR2 dapat berperan dalam perkembangan diabetes tipe 2.16

Komponen dinding sel probiotik dapat memberi sinyal melalui kombinasi TLR2 dan TLR6 dalam hal ini. Stimulasi TLR2 meningkatkan produksi sitokin, dan aktivasi TLR2 berperan penting dalam meningkatkan resistensi bakteri transepitel terhadap infeksi.16

TLR2, mengenali peptidoglikan, yang merupakan komponen utama bakteri Gram-positif dan termasuk dalam genus *Lactobacilli*. TLR2 diperlukan untuk strain *Lactobacillus* tertentu untuk mengerahkan efek imunomodulatornya, menurut beberapa penelitian. Penelitian Vinderola menunjukkan bahwa *Lactobacillus casei* berinteraksi dengan sel epitel melalui TLR2, dan interaksi antara *Lactobacillus casei* dengan sel imunitas terkait usus dapat menyebabkan peningkatan dalam jumlah reseptor CD-206 dan TLR2, terutama bila terlibat dalam respon imunitas bawaan.16

TLR2 juga memainkan peran penting dalam identifikasi *Bifidobacteria*. Melalui jalur TLR2, Hoarau menemukan bahwa produk fermentasi *Bifidobacterium breve* C50 dapat menyebabkan pematangan sel dendritik, peningkatan produksi IL-10, dan waktu kelangsungan hidup sel dendritik yang lebih lama. Demikian pula, Zeuthen menunjukkan bahwa TLR2 dan sel dendritik menghasilkan lebih banyak IL-2, dan lebih sedikit IL-10 sebagai respons terhadap *bifidobacteria*, dan mereka menyimpulkan bahwa efek immunosupresif *bifidobacteria* bergantung pada TLR2.16 Oleh karena itu, menangkap dan mengenali MAMP atau antigen sangat penting untuk menentukan maturasi sel intestinal, maturasi sel dendritik, dan toleransi imunologi.15

*Bifidobacteria* dan *Lactobacilli* yang dikonsumsi secara oral telah terbukti mengurangi respon imun tipe alergi dengan meningkatkan respons sel Th, sekresi IL-10, dan TGF- $\beta$ , serta meningkatkan toleransi imunologi patogen. Mikrobiota usus mengaktifkan plasma blasts, yang menghasilkan IgA, prekursor sIgA, yang melindungi usus dari infeksi dan racun.12

## **KESIMPULAN**

Bakteri probiotik telah terbukti memiliki sifat imunomodulator. Bakteri ini dapat berinteraksi dengan sel dendritik, yaitu sel penyajian antigen yang berperan dalam identifikasi awal bakteri serta reaksi produksi limfosit T. Sel dendritik di usus berhubungan langsung dengan bakteri di lumen dengan memasuki sel dendritik dan secara tidak langsung menyerang bakteri melalui sel M.

Probiotik telah terbukti menjadi alternatif terapi yang menjanjikan dalam pengobatan obesitas dan

pengecahan diabetes tipe 2 dalam uji cobapada manusia dan penelitian pada hewan. Heterogenitas ini disebabkanoleh berbagai faktor, termasuk banyaknya jumlah strain probiotik, sertaperbedaan dalam prosedur deteksi dan metrik hasil.

Beberapa mekanisme penting yang mendasari efek antagonis probiotikpada berbagai mikroorganismetermasuk modifikasi mikrobiota usus,peningkatan epitelial barrier, peningkatan adhesi pada mukosa usus danpenghambatan adhesi patogen, kompetitif mikroorganismepatogen, produksiantimikroba. zat, dan modulasi sistem imun untuk memberikan manfaat padainangnya.

Antimikroba efeknya dtunjukkan oleh bakteri di usus.mikrobiota,terutama Lactobacilli dan Bifidobacteria, yang mempengaruhi imunitaslokal dan sistemik. Bifidobacteria dan Lactobacillus dapat mengaturhomeostasis usus dengan mendorong induksi Treg, menekan sel T, memediasiperadangan mukosa, meningkatkan produksi sitokin anti-inflamasi, ataumenurunkan produksi sitokin pro-inflamasi, dan mengatur sinyal TLR.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Atlas IDFD. International Diabetes Federation. 9th editio.IDF Diabetes Atlas, editor. Vol. 266, The Lancet. Brussels, Belgium;2019. 134-137 p.
2. Kshanti IAM, Wibudi A, Sibaani RP, Saraswati MR, DwipayanaIMP, Mahmudji HA, et al. Pedoman Pemantauan Glukosa Darah Mandiri.Perkumpulan Endokrinologi Indonesia. 2019. 28 halaman.
3. Darma A, Putra AM, Fitri P, Athiyah AF, Ranuh RG, SudarmoSM. Responses of dendritic and nk cells after multispecies probioticadministration in BALB/C MICE. Carpathian J Food Sci Technol.2019;11(5):29-36.
4. World Health Organization. Diagnosis and management of type2 diabetes. Aten Primaria. 2020;42(SUPPL. 1):2-8.
5. Hampe CS, Roth CL. Probiotic strains and mechanisticinsights for the treatment of type 2 diabetes. Endocrine [Internet].2017;58(2):207-27. Available from:<http://dx.doi.org/10.1007/s12020-017-1433-z>
6. Nuriannisa F, Kertia N, Lestari LA. Efek konsumsi yogurterhadap glukosa darah puasa pada penyandang diabetes melitus tipe 2.Vol. 8, Jurnal Gizi Indonesia. 2020. 40 p.
7. Posch W, Lass-Flörl C, Wilflingseder D. Generation of humanmonocyte-derived dendritic cells from whole blood. J Vis Exp.2016;2016(118):2-7.
8. Agrawal A, Agrawal S, Gupta S. Role of dendritic cells ininflammation and loss of tolerance in the elderly. Front Immunol.2017;8(JUL):1-8.
9. Sender R, Fuchs S, Milo R. Are We Really VastlyOutnumbered? Revisiting the Ratio of Bacterial to Host Cells in Humans.Cell. 2016;164(3):337-40.
10. Herrema H, IJzerman RG, Nieuwdorp M. Emerging role ofintestinal microbiota and microbial metabolites in metabolic control.Diabetologia. 2017;60(4):613-7.
11. Mtasher AS, Abdulhusein AJ. Probiotics and prebiotics. ClinManag Intest Fail. 2018;10(November):75341-52.
12. Yeşilyurt N, Yılmaz B, Ağagündüz D, Capasso R. Involvementof Probiotics and Postbiotics in the Immune System Modulation.Biologics. 2021;1(2):89-110.



13. Rychen G, Aquilina G, Azimonti G, Bampidis V, Bastos M de L, Bories G, et al. Guidance on the characterisation of microorganisms used as feed additives or as production organisms. *EFSA J.* 2018;16(3):1-24.
14. Dargahi N, Johnson J, Donkor O, Vasiljevic T, Apostolopoulos V. Immunomodulatory effects of probiotics: Can they be used to treat allergies and autoimmune diseases? *Maturitas.* 2019;119(August 2018):25-38.
15. Llewellyn A, Foey A. Probiotic modulation of innate cell pathogen sensing and signaling events. *Nutrients.* 2017;9(10):1-31.
16. Sepehri Z, Kiani Z, Nasiri AA, Kohan F. Toll-like receptor 2 and type 2 diabetes. *Cell Mol Biol Lett.* 2016;21(1):1-9.