

PERAN *SHORT CHAIN FATTY ACIDS* (SCFA) DAN *FREE FATTY ACID RECEPTOR 2* (FFAR2) TERHADAP DIABETES MELITUS TIPE-2

ARTIKEL ILMIAH

Tugas Akhir

Sukma Aulia Zahrani

191FF04071



Universitas Bhakti Kencana

Fakultas Farmasi

Program Strata 1 Farmasi

Bandung

2021

LEMBAR PENGESAHAN

SKRIPSI

PERAN *SHORT CHAIN FATTY ACIDS* (SCFA) DAN *FREE FATTY ACID RECEPTOR 2* (FFAR2) TERHADAP DIABETES MELITUS TIPE-2

ARTIKEL ILMIAH

Diajukan untuk memenuhi syarat kelulusan Program Strata 1 Farmasi

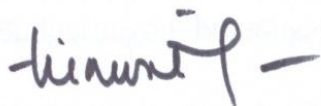
Sukma Aulia Zahrani

191FF04071

Bandung, 2021

Menyetujui,

Pembimbing Utama,



(Dr. apt. Marita Kaniawati, M.Si.)

NIDN. 8842020016

Pembimbing Serta,



(Dr. apt. Ari Yuniarto, M.Si.)

NIDN. 041806870

ABSTRAK

PERAN *SHORT CHAIN FATTY ACIDS* (SCFA) DAN *FREE FATTY ACID RECEPTOR 2* (FFAR2) TERHADAP DIABETES MELITUS TIPE-2

Oleh :

Sukma Aulia Zahrani

191FF04071

Hiperglikemia merupakan kondisi dimana terjadi peningkatan kadar gula darah melebihi batas normal. Terjadinya peningkatan kadar gula darah ini merupakan tanda dari penyakit Diabetes Melitus (DM) yang dapat terjadi karena kelainan sekresi insulin kerja insulin ataupun keduanya. Disfungsi mikrobiota dapat menyebabkan penyakit salah satunya Diabetes Melitus tipe-2. Mikrobiota usus menggunakan polisakarida seperti serat dan pati resisten sebagai substrat untuk proses fermentasi. Polisakarida yang tidak tercerna sempurna di lambung dan usus halus dimanfaatkan mikrobiota untuk proses fermentasi pada usus besar. *Short Chain Fatty Acid* (SCFA) merupakan senyawa asam lemak rantai pendek yang dihasilkan oleh mikrobiota usus di usus besar sebagai produk fermentasi dan komponen makanan yang tidak diserap/tidak tercerna di usus halus. Produk fermentasinya mayoritas terdapat di usus besar yaitu asam asetat, asam propionat dan asam butirrat. Tujuan *review* jurnal ini untuk mengetahui peran SCFA dan *Free Fatty Acid Receptor 2* (FFAR2) yang dapat menstimulasi pengeluaran insulin dengan melakukan pencarian dari beberapa artikel secara elektronik. Metode yang digunakan adalah *Narrative Literatur Review*. Berdasarkan hasil penelusuran pustaka, diketahui bahwa SCFA berupa asam asetat dan asam propionat dapat mengaktifkan reseptor FFAR2 sehingga dapat menstimulasi pengeluaran hormon *Glucagon-like peptide-1* (GLP-1) dan *peptide YY* (PYY) sehingga sensitivitas terhadap insulin meningkat dan kadar glukosa menurun.

Kata Kunci : DM tipe-2, FFAR2, GLP-1, Mikrobiota, PYY, SCFA

ABSTRACT

THE ROLE OF SHORT CHAIN FATTY ACIDS (SCFA) AND FREE FATTY ACID RECEPTOR 2 (FFAR2) AGAINST TYPE-2 MELLITE DIABETES

By :

Sukma Aulia Zahrani

191FF04071

Hyperglycemia is a condition in which an increase in blood sugar levels exceeds normal limits, an increase in blood sugar levels is a sign of Diabetes Mellitus (DM) which can occur due to abnormalities in insulin secretion, insulin work or both. Microbiota dysfunction can cause diseases, one of which is Diabetes Mellitus type-2, the intestinal microbiota uses polysaccharides such as fiber and resistant starch as a substrate for the fermentation process. Polysaccharides that are not completely digested in the stomach and small intestine are used by microbiota for the fermentation process in the large intestine. SCFA is a short chain fatty acid compound produced by the intestinal microbiota in the large intestine as a fermentation product and food components that are not absorbed / undigested in the small intestine, the majority of fermentation products are found in the large intestine, namely acetic acid, propionic acid and butyric acid. The purpose of this journal review is to determine the role of SCFA and FFAR2 receptors in stimulating insulin release by searching for several articles electronically. The method used is Narrative Literature Review. Based on the results of literature search, it was found that SCFA in the form of acetic acid and propionic acid can activate the FFAR2 receptor so that it can stimulate the release of GLP-1 and PYY hormones so that insulin sensitivity increases and glucose levels decrease.

Keywords :FFAR2, GLP-1, Microbiota, PYY, SCFA, Type-2 DM

KATA PENGANTAR

Puji beserta syukur ke hadirat Allah SWT yang telah melimpahkan karunia dan juga rahmat-Nya sehingga dapat terselesaikannya tugas Artikel Ilmiah sebagai laporan tugas akhir dengan sebagaimana baiknya juga sesuai dengan waktu yang telah ditetapkan. Penulisan Artikel Ilmiah ini dilakukan dalam rangka memenuhi salah satu syarat untuk mencapai gelar Sarjana Farmasi dengan judul “ Peran *Short Chain Fatty Acids* (SCFA) dan *Free Fatty Acid Receptor 2* (FFAR2) Terhadap Diabetes Melitus Tipe-2 “. Pelaksanaan Artikel Ilmiah dan penyusunan ini tidak terlepas dari dukungan dan bantuan dari berbagai pihak, oleh karena itu penulis mengucapkan terimakasih kepada semua pihak yang telah memberikan bantuan dan bimbingannya selama pembuatan laporan tugas akhir ini dan selama pelaksanaan Artikel Ilmiah. Penulis dengan rasa hormat menyampaikan terimakasih kepada:

1. Bapak Dr. apt. Entris Sutrisno, S.Farm., MH.Kes selaku Rektor Universitas Bhakti Kencana Bandung
2. Ibu Dr. apt. Patonah Hasimun, M. Si. selaku Dekan Farmasi Universitas Bhakti Kencana Bandung
3. Bapak apt. Aris Suhardiman, M.Si selaku Ketua Prodi S1 Farmasi
4. Ibu Dr. apt. Marita Kaniawati., M.Si. selaku dosen pembimbing utama yang membimbing, memberi arahan serta saran kepada penulis selama proses mengerjakan tugas akhir ini.
5. Bapak Dr. apt. Ari Yuniarto., M.Si. selaku dosen pembimbing serta yang telah membimbing, memberi arahan serta saran kepada penulis selama proses mengerjakan tugas akhir ini.
6. Orang tua tercinta dan keluarga yang selalu mendoakan, mendukung, memberi nasihat, semangat dan dorongan serta memberikan bantuan baik moril maupun materi dalam kegiatan penulisan tugas akhir ini.

Penulis menyadari bahwa dalam penulisan Artikel Ilmiah ini masih jauh dari kesempurnaan. Oleh karena itu penulis memohon maaf atas kekurangan tersebut serta mengharapkan kritik dan saran yang bersifat membangun demi perbaikan Artikel Ilmiah pada masa yang akan datang. Penulis juga mengharapkan agar Artikel Ilmiah ini dapat bermanfaat bagi penulis maupun yang membacanya.

Bandung, 2021

Penulis

DAFTAR ISI

ABSTRAK.....	i
ABSTRACT	ii
KATA PENGANTAR	iii
DAFTAR ISI.....	iv
DAFTAR TABEL.....	vi
DAFTAR GAMBAR	vii
DAFTAR SINGKATAN DAN LAMBANG	viii
BAB I. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	2
2.3 Tujuan Penelitian.....	3
2.4 Hipotesis Penelitian	3
2.5 Manfaat Penelitian.....	3
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	4
2.1 Diabetes Melitus (DM).....	4
2.1.2 Definisi	4
2.1.1 Klasifikasi.....	4
2.2.1 Patofisiologi.....	5
2.2.2 Patogenesis	5
2.2.3 Kriteria Diagnosis DM	7
2.2.4 Faktor Risiko DM.....	7
2.3 Mikrobiota.....	8
2.3.1 Perkembangan Mikrobiota.....	9
2.3.2 Peran Mikrobiota	10
2.4 <i>Short Chain Fatty Acids</i> (SCFA).....	12
2.4.1 Definisi	12
2.4.2 Mekanisme Produksi SCFA.....	12
2.4.3 Bakteri penghasil SCFA	13
2.4.4 Jalur <i>Signalin Short Chain Fatty Acid</i> (SCFA)	14
2.3.5 Mekanisme molekuler yang terlibat dalam regulasi metabolik host oleh SCFA	16
2.4 Profil gula darah dan tingkat sensitivitas insulin	17
BAB III. METODOLOGI PENELITIAN	19
3.1 Waktu Penelitian	19

3.2	Subjek Penelitian.....	19
3.3	Metode Pengumpulan Data	19
3.3.1	Rancangan strategi pencarian <i>literatur review</i>	19
3.3.2	Kriteria <i>literatur review</i>	19
3.3.3	Tahapan Artikel Ilmiah.....	20
3.3.4	Bahan.....	21
3.3.5	Analisis Data	21
BAB IV. PROSEDUR PENELITIAN.....		22
BAB V. HASIL ARTIKEL ILMIAH LITERATUR DAN PEMBAHASAN		23
5.1	Hasil Kajian Literatur Review	23
5.1	Pembahasan.....	24
BAB VI. SIMPULAN DAN SARAN		29
DAFTAR PUSTAKA		30

DAFTAR TABEL

Tabel II. 1 Klasifikasi DM.....	4
Tabel II. 2 Bakteri Penghasil SCFA	13
Tabel II. 3 Reseptor SCFA	15
Tabel III. 1 Hasil Pencarian Literatur.....	20

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Pertumbuhan kolonisasi mikrobiota usus	10
Gambar 2.2 Efek menguntungkan dari DF dan SCFA pada diabetes	11
Gambar 2.3 Skema jalur metabolisme mikroorganisme pada saluran pencernaan manusia ...	13
Gambar 2.4 Skema pengaruh SCFA terhadap metabolisme glukosa	18

DAFTAR SINGKATAN DAN LAMBANG

SINGKATAN	MAKNA
SCFA	Short Chain Fatty Acids
FFAR2	Free Fatty Acids Receptor 2
DM	Diabetes Melitus
PYY	Peptide YY
GLP-1	Glukagon-like peptide-1
FFA	Free Fatty Acid
DPP-4	Dipeptidyl Peptidase-4
HGP	Hepatic Glucose Production
GIP	Glucose-Dependent Insulinotrophic Polypeptide
SGLT-2	Sodium Glucose Co-Transporter
IMT	Indeks Massa Tubuh
MCT-1	Monocarboxylate Transporter 1
HBP	Heptose-1,7-Bisphosphate
SMCT-1	Sodium-Coupled Monocarboxylate Transporter
PGC-1 α	Proliferator-Activator Receptor-Gamma Coactivator-1 α
AMPK	Adenosine-Monophosphate-Activated Kinase
UCP-1	Uncoupling Protein-1
TCA	Tricarboxylic Acid
GPCR	G-Protein-Coupled Receptor

BAB I. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

World Health Organization (WHO) memperkirakan terjadi kenaikan pada jumlah penderita Diabetes Melitus (DM) sehingga dapat menjadi salah satu ancaman bagi kesehatan dunia. WHO memperkirakan terjadi peningkatan pada jumlah penderita DM di Indonesia dari 8,4 juta pada tahun 2000 menjadi sekitar 21,3 juta pada tahun 2030. Laporan ini menunjukkan adanya peningkatan jumlah penyandang DM sebanyak 2-3 kali lipat pada tahun 2035. Sedangkan *International Diabetes Federation* (IDF) memprediksi adanya kenaikan jumlah penyandang DM di Indonesia dari 9,1 juta pada tahun 2014 menjadi 14,1 juta pada tahun 2035. (Rudianto, 2011) Laporan hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2018 menjelaskan prevalensi DM sebesar 8,5% atau sekitar 20,4 juta orang Indonesia terkena DM. (Soelistijo *et al.*, 2019)

Hiperglikemia adalah salah satu kondisi medis yang terjadi karena peningkatan kadar glukosa dalam darah melebihi batas normal. Terjadinya peningkatan kadar glukosa dalam darah merupakan salah satu tanda dari penyakit DM, terjadinya kenaikan kadar glukosa darah yang terus menerus dapat menyebabkan kerusakan pembuluh darah secara menyeluruh sehingga dapat mempengaruhi jantung, mata, ginjal dan saraf. (Soelistijo *et al.*, 2019)

DM adalah suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau kedua-duanya. (Rudianto, 2011) Insulin merupakan hormon peptida yang diproduksi oleh sel beta pankreas yang mengatur kadar glukosa dalam darah yang mendorong pengambilan glukosa seluler terutama oleh sel otot rangka dan adiposa serta menghambat pemecahan glikogen dalam sel hati. (Puđu *et al.*, 2014)

Beberapa penelitian mengungkapkan bahwa faktor mikrobiota usus berpengaruh terhadap DM. Mikrobiota merupakan mikrobioma yang berhubungan dengan manusia, mikrobiota berperan dalam mengatur proses biologis dan fisiologis didalam tubuh. Bakteri yang hidup didalam tubuh manusia merupakan kumpulan bakteri yang bermanfaat. Mikrobioma berperan dalam membantu proses mencerna makanan, pengaturan sistem imun juga berperan dalam perlindungan terhadap bakteri patogen. Disfungsi mikrobioma dapat menimbulkan beberapa penyakit salah satunya DM tipe 2. Akumulasi mikroba yang dapat menjadi penyebab penyakit akan berpengaruh terhadap perubahan aktivitas gen dan metabolik. Akibat perubahan tersebut terjadi abnormalitas sistem imun, sehingga akan menyerang zat dan jaringan pada keadaan normal yang terdapat didalam tubuh. (Sudarmono, 2016)

Mikrobiota usus berperan dalam mengatur metabolisme sehingga dapat mempengaruhi gangguan metabolisme. Hasil fermentasi serat makanan oleh mikrobiota usus yaitu *Short Chain*

Fatty Acids (SCFA) seperti asetat, butirat dan propionat menjadi sumber energi inang dan bertindak sebagai molekul transduksi sinyal melalui *G-Protein Coupled Receptors*. SCFA adalah senyawa asam lemak rantai pendek baik lurus maupun bercabang yang memiliki 1-6 gugus karbon. Salah satu peran terpenting mikrobiota usus adalah mengkatabolisme serat makanan yang tidak terhidrolisis sepenuhnya oleh enzim inang di pencernaan. Produk utama fermentasi bakteri di dalam usus adalah SCFA. (Kasubuchi *et al.*, 2015)

Pengaruh SCFA terhadap penurunan kadar glukosa plasma terdapat pada berbagai organ tubuh seperti pankreas, sel adiposa, sel otot dan kolon. SCFA akan memproduksi hormon pencernaan *peptide YY* (PYY) dan *glukagon-like peptide-1* (GLP-1). Hormon PYY akan meningkatkan penggunaan glukosa yang tersimpan di otot sel adiposa, sedangkan hormon GLP-1 akan menurunkan level gula darah dengan meningkatkan sekresi hormon insulin dan menurunkan sekresi hormon glikagon pada pankreas. (Justyn, 2019)

Free Fatty Acid Receptor 2 (FFAR2) merupakan reseptor SCFA yang diaktivasi oleh asam asetat dan asam propionat. FFAR2 terekspresi di sel adiposa, sistem endokrin pencernaan dan jaringan imunitas. Reseptor ini akan mentimulasi pelepasan hormon pencernaan GLP-1 dan PYY. Pelepasan GLP-1 pada sel adiposa akan menurunkan akumulasi lemak pada sel adiposa sehingga sensitivitas terhadap insulin meningkat. (Justyn, 2019)

Sejumlah penelitian menunjukkan bahwa reseptor FFAR2 akan menstimulasi pelepasan hormon pencernaan GLP-1 yang akan menstimulasi pengeluaran insulin. GLP-1 merupakan hormon inkretin yang berperan dalam homeostatis glukosa, terutama untuk menurunkan konsentrasi glukosa plasma, meningkatkan sekresi insulin dan mempertahankan fungsi sel beta pankreas. (Puđu *et al.*, 2014)

Tujuan penulisan *review* jurnal ini untuk mengetahui peran SCFA dan reseptor FFAR2 yang dapat menstimulasi pengeluaran insulin dengan melakukan pencarian beberapa artikel secara elektronik untuk mengklarifikasi kemungkinan hubungan antara SCFA dan FFAR2 terhadap DM.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana hubungan *Short Chain Fatty Acids* (SCFA) dan *Free Fatty Acid Receptor 2* (FFAR2) terhadap DM Tipe-2.
2. Bagaimana peran reseptor FFAR2 dalam memproduksi hormon *glukagon-like peptide-1* (GLP-1) dalam meningkatkan sensitivitas insulin sehingga kadar glukosa darah menurun.

2.3 Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini dibedakan menjadi 2 yaitu tujuan umum dan tujuan khusus :

a. Tujuan umum

Tujuan umum dari penelitian yang dilakukan untuk mengetahui peran *Short Chain Fatty Acids* (SCFA) dan reseptor FFAR2 terhadap Diabetes.

b. Tujuan khusus

Tujuan khusus pada penelitian ini untuk mengetahui peran SCFA dan reseptor FFAR2 terhadap diabetes dalam memproduksi hormon *glukagon-like peptide-1* (GLP-1) untuk meningkatkan sensitivitas insulin sehingga kadar glukosa darah menurun.

2.4 Hipotesis Penelitian

Terdapat hubungan antara peran SCFA dan reseptor FFAR2 terhadap diabetes, reseptor FFAR2 dapat menstimulasi pelepasan hormon *glukagon-like peptide-1* (GLP-1) sehingga dapat meningkatkan sensitivitas insulin dan menurunkan gula darah.

2.5 Manfaat Penelitian

- a. Dapat menambah ilmu pengetahuan bagi penulis dan bagi pembaca mengenai *peran Short Chain Fatty Acids* dan reseptor FFAR2 terhadap diabetes melitus tipe-2.
- b. Dapat memberikan inovasi baru mengenai peran *Short Chain Fatty Acids* dan reseptor FFAR2 terhadap diabetes melitus tipe-2.
- c. Menambah wawasan dan pengetahuan tentang reseptor FFAR2 dalam meningkatkan sensitivitas insulin

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes Melitus (DM)

2.1.2 Definisi

DM adalah suatu kelompok penyakit metabolik yang ditandai dengan karakteristik hiperglikemia dapat disebabkan oleh kelainan sekresi insulin, kerja insulin ataupun kedua-duanya. (Rudianto, 2015)

2.1.1 Klasifikasi

Tabel II. 1 Klasifikasi DM (Rudianto, 2015)

Klasifikasi	Deskripsi
Tipe 1	Kerusakan sel beta, secara umum berhubungan dengan kekurangan insulin sepenuhnya. <ul style="list-style-type: none">- Autoimun- Idiopatik
Tipe 2	Dapat disebabkan oleh beberapa faktor, bisa terjadi karena dominan kekurangan/resistensi insulin disertai kekurangan insulin relatif sampai dominan kerusakan pengeluaran insulin yang disertai resistensi insulin.
Tipe lain	<ul style="list-style-type: none">- Kerusakan genetik dari fungsi sel beta- Kerusakan genetik pada kerja insulin- Penyakit eksokrin pankreas- Endokrinopati- Karena obat atau zat kimia- Infeksi- Sebab imunologi yang jarang- Sindrom genetik lain yang berkaitan dengan DM
Diabetes melitus gestasional	Diabetes melitus yang terjadi pada saat kehamilan trimester kedua atau ketiga, dimana pada saat sebelum kehamilan tidak mengalami diabetes melitus.

2.2.1 Patofisiologi

DM disebabkan oleh gangguan sekresi insulin, glukagon dan hormon lain sehingga mengakibatkan metabolisme karbohidrat dan lemak yang tidak normal. Hal ini biasanya disertai dengan resistensi insulin terutama pada penderita DM tipe 2. (DiPiro *et al.*,2020)

Ketika seseorang mengonsumsi makanan terutama yang mengandung karbohidrat maka terjadi peningkatan kadar glukosa darah sehingga terangsang pengeluaran hormon incretin dari usus dan pelepasan insulin dari sel β pankreas. Hiperinsulinemia yang dihasilkan akan menekan produksi glukosa di hati, menekan pelepasan glukagon dan memicu pengambilan glukosa darah oleh jaringan perifer tubuh. Lebih dari 75% dari total pembuangan glukosa dalam tubuh terjadi di jaringan, termasuk otak dan saraf tepi yang tidak memerlukan insulin, 25% sisa metabolisme glukosa terjadi di hati dan otot, jaringan yang membutuhkan insulin untuk meningkatkan pengambilan glukosa ke dalam sel. Kurang lebih 85% glukosa diproduksi oleh hati dan sisanya oleh ginjal. (DiPiro *et al.*, 2020)

Jaringan lemak hanya bertanggung jawab untuk sebagian kecil dari total pembuangan glukosa tubuh, jaringan lemak memainkan peran penting dalam homeostatis glukosa. Insulin memberikan efek antilipolitik yang kuat, mengurangi kadar *plasma-free fatty acid* (FFA). Peningkatan kadar FFA menghambat penyerapan glukosa oleh otot dan merangsang glukoneogenesis di hati. Konsentrasi FFA yang lebih rendah menghasilkan peningkatan pengambilan glukosa di otot dan secara tidak langsung mengurangi produksi glukosa di hati. Glukagon diproduksi oleh sel pankreas, glukagon merangsang produksi glukosa hati dan glikoneogenesis. Glukagon dan sekresi insulin berkaitan erat, sekresi dari kedua hormon diperlukan untuk menjaga konsentrasi glukosa plasma tetap normal. (DiPiro *et al.*, 2020)

2.2.2 Patogenesis

Terjadinya resistensi insulin pada hati juga kegagalan yang terjadi karena sel beta pankreas menjadi penyebab patofisiologi penyakit DM tipe-2. Selain sel beta pankreas, otot dan liver ada juga organ lain pada jaringan lemak (peningkatan lipolisis), gastrointestinal (kekurangan inkretin), sel alpha pankreas (*hiperlukagonemia*), ginjal (peningkatan absorpsi glukosa), dan otak (resistensi insulin), bagian-bagian yang berpengaruh terhadap gangguan glukosa pada DM tipe-2. Patogenesis DM tipe-2 secara garis besar dapat disebabkan oleh delapan hal sebagai berikut : (Rudianto, 2015)

1. Kegagalan sel beta pankreas

Diagnosis DM tipe-2 dapat ditegakkan karena keadaan fungsi pada sel beta pankreas berkurang dalam menghasilkan insulin. Obat yang berperan melalui jalur ini yaitu

sulfonilurea, meglitinide, GLP-1 agonis dan *inhibitor dipeptidyl peptidase 4* (DPP-4 inhibitor).(Rudianto, 2015)

2. Liver

Pada penderita DM tipe-2 resistensi insulin yang terjadi dapat menyebabkan terjadinya *gluconeogenesis* sehingga produksi glukosa dalam darah menjadi basal oleh hati yaitu *hepatic glucose production* (HGP) meningkat .(Rudianto, 2015)

3. Otot

Pada penderita DM tipe-2 gangguan yang terjadi karena kerja insulin yang *multiple* pada *intramioseluler* karena adanya gangguan *fosforilasi tirosin* menyebabkan timbulnya gangguan pada saat transport glukosa dalam sel otot, terjadinya penurunan sintesis glikogen dan penurunan pada oksidasi glukosa.(Rudianto, 2015)

4. Sel lemak

Pada penderita DM tipe-2 terjadi resistensi pada sel lemak terhadap efek antilipolisis dari insulin menyebabkan peningkatan proses lipolysis juga kadar *Free Fatty Acids* (FFA) didalam plasma. Terjadinya peningkatan FFA dapat merangsang terjadinya proses glukoneogenesis, resistensi insulin pada hati dan otot. Gangguan yang terjadi oleh FFA disebut *lipotoxocity*. (Rudianto, 2015)

5. Usus

Glukosa yang masuk kedalam tubuh dapat memicu respon insulin, pengeluaran insulin diperankan oleh dua hormon yaitu *glucagon like peptide-1* (GLP-1) dan *glucose dependent insulinotropic peptide* (GIP). Defisiensi GLP-1 dan resistensi terhadap GIP dapat terjadi pada penderita DM tipe-2. Terjadi proses pemecahan incretin oleh adanya keberadaan enzim *dipeptidil peptidase-4* (DPP-4). Peran saluran pencernaan dalam proses penyerapan karbohidrat melalui enzim *alfa-glukosidase* sehingga memecah polisakarida menjadi monosakarida kemudian di absorpsi oleh usus sehingga meningkatkan glukosa dalam darah. (Rudianto, 2015)

6. Sel Alpha Pankreas

Fungsi sel- α pankreas pada sintesis glukagon dalam keadaan puasa akan meningkatkan kadar didalam plasma. Terjadinya peningkatan HGP (*hepatic glucose production*) pada keadaan basal secara signifikan meningkat dibandingkan pada kondisi normal. (Rudianto, 2015)

7. Ginjal

Organ yang berperan pada patogenesis DM tipe-2 salah satunya adalah ginjal, berperan dalam memfiltrasi sekitar 163 gram glukosa perharinya. 90% glukosa di filtrasi dan akan

diserap kembali karena adanya peran SGLT-2 (*Sodium Glucose co-Transporter*) di bagian *convoluted* tubulus proksimal dan 10% sisanya diabsorpsi karena adanya peran SGLP-1 pada tubulus desenden dan asenden sehingga dalam urin tidak terdapat glukosa. Peningkatan ekspresi gen SGLT-2 dapat terjadi pada penderita DM. (Rudianto, 2015)

8. Otak

Pada individu yang mengalami DM ataupun non-DM terjadi *hiperinsulinemia* yang merupakan mekanisme kompensasi dari terjadinya resistensi insulin. Insulin meredakan penekan nafsu makan yang kuat. pada kondisi ini terjadi peningkatan asupan makanan karena terjadinya resistensi insulin yang terjadi juga di otak. (Rudianto, 2015)

2.2.3 Kriteria Diagnosis DM

- a. Pemeriksaan glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dL. Puasa adalah kondisi tidak ada asupan kalori minimal 8 jam, atau
- b. Pemeriksaan glukosa plasma ≥ 200 mg/dL 2 jam setelah tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) dengan beban glukosa 75 gram, atau
- c. Pemeriksaan glukosa plasma sewaktu ≥ 200 mg/dL dengan keluhan klasik, atau
- d. Pemeriksaan HbA1c $\geq 6,5\%$ dengan menggunakan metode yang terstandarisasi oleh *National Glycohaemoglobin Standardization Program* (NGSP). (Rudianto, 2015)

2.2.4 Faktor Risiko DM

a. Obesitas (kegemukan)

Keterkaitan yang terdapat antara obesitas dan kadar glukosa dalam darah jika dilihat pada derajat obesitas dengan IMT (Indeks Massa Tubuh) >23 sehingga menyebabkan peningkatan kadar glukosa dalam darah. (Bhatt, Saklani and Upadhayay, 2016)

b. Hipertensi

Meningkatnya tekanan dari dalam tubuh yang terjadi pada sirkulasi pembuluh darah perifer atau karena tidak tepatnya penyimpanan glikogen juga air sehingga terjadi peningkatan darah / hipertensi. (Bhatt, Saklani and Upadhayay, 2016)

c. Riwayat keluarga

Riwayat keluarga yang menderita DM dapat menjadi faktor resiko seseorang dapat menderita DM. DM merupakan penyakit gen resesif sehingga riwayat keluarga yang menderita DM beresiko untuk orang yang bersifat homozigot dengan memiliki gen resesif. (Bhatt, Saklani and Upadhayay, 2016)

d. Dislipidemia

Keadaan dislipidemia dapat terjadi karena kegagalan yang ditandai kenaikan kadar lemak darah (Trigliserida > 250 mg/dl). Pada penderita DM terdapat hubungan antara kenaikan trigliserida plasma dan rendahnya HDL (< 35 mg/dl). (Bhatt, Saklani and Upadhayay, 2016)

e. Umur

Berdasarkan penelitian usia yang terbanyak terkena Diabetes Melitus adalah ≥ 45 tahun. (Bhatt, Saklani and Upadhayay, 2016)

f. Riwayat persalinan

Riwayat yang terjadi pada ibu setelah persalinan kelahiran bayi cacat, abortus berulang dan berat badan bayi >4 kg. (Bhatt, Saklani and Upadhayay, 2016)

g. Faktor genetik

Resiko empiris dapat meningkat dalam hal terjadinya DM tipe-2 apabila orang tua ataupun riwayat keluarga sebelumnya mengalami penyakit DM. DM tipe-2 dapat berasal dari terjadinya interaksi genetik, penyakit ini sudah lama dianggap berhubungan dengan agresi familia. (Bhatt, Saklani and Upadhayay, 2016)

h. Alkohol dan perokok

Terjadinya peningkatan penderita DM tipe-2 dapat terjadi karena gaya hidup yang kurang sehat. Terjadinya peningkatan DM tipe-2 ini sering dihubungkan dengan penderita obesitas juga kurangnya aktivitas fisik, tetapi perubahan gaya hidup sangat berpengaruh juga terhadap terjadinya DM tipe-2 karena faktor yang dapat berhubungan dengan perubahan lingkungan dari tradisional menjadi kebarat-baratan seperti mengkonsumsi alkohol dan rokok. Terjadi gangguan metabolisme oleh alkohol dalam gula darah pada penderita DM sehingga mempersulit regulasi gula darah dan peningkatan tekanan darah. Apabila seseorang mengkonsumsi etil alkohol lebih dari 60 ml/hari akan menyebabkan peningkatan tekanan darah. (Bhatt, Saklani and Upadhayay, 2016)

2.3 Mikrobiota

Mikroba yang ditemui dan terdapat pada tubuh manusia, tumbuhan, hewan dan sebagainya merupakan mikrobiota. Sebagian besar pada tubuh manusia terdapat mikroorganisme. Kata mikrobioma pertama kali digunakan oleh Joshua Lederberg dalam menggambarkan komunitas ekologi mikroorganisme komensal, simbiosis atau patogen yang secara langsung menempati suatu tempat di tubuh. Definisi mikrobioma dapat dihubungkan dengan seperangkat gen hospes atau lingkungannya sehingga menerangkan hubungan taksonomi dengan fungsi anggota komunitas mikroba tersebut. Terdapat 10-100 triliun mikrobioma pada manusia setiap

10 miliar sel tubuh manusia terdapat 10 sel mikroba hidup di dalamnya. Sel manusia mengekspresikan lebih dari 20.000 gen tetapi total ekspresi gen dalam tubuh mencapai jutaan gen, mayoritas sisa gen tersebut dibawa oleh mikroba. (Sudarmono, 2016)

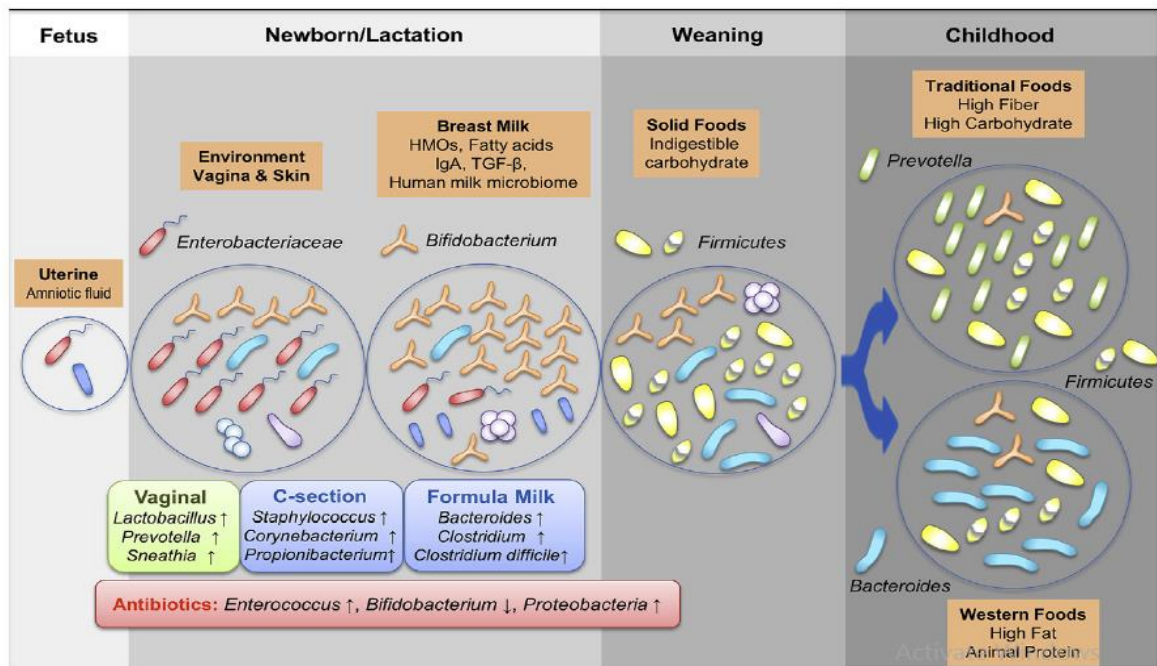
Mikrobiota usus adalah mikroorganisme kompleks yang mencakup lebih dari 100 triliun sel dari 400 spesies, yang setara dengan sepuluh kali jumlah total sel dalam tubuh manusia. Mikrobioma yang berhubungan dengan manusia disebut dengan mikrobiota tetapi pada penggunaannya kata mikrobiota dan mikrobioma sering digunakan secara bersamaan, terdapat mikrobiota yang paling banyak jumlahnya pada manusia di bagian usus. Lingkungan menentukan mikroba yang hidup antar lingkungan bebas dan juga mamalia. Pada lingkungan bebas mikrobioma mempunyai sifat yang cukup ekstrim karena keadaannya terpajan udara secara langsung dan memiliki kelembaban yang berbeda. Ketika mikroba dengan keadaan lingkungan didalam tubuh merupakan lingkungan yang dianggap istimewa karena memiliki suasana hangat. Stabil dan eutrofik. Dalam tubuh manusia terdapat mikrobioma yang hidup dan tinggal sebagian besar terdiri dari eukariotik, bakteri, archae dan sebagian kecil adalah virus. (Sudarmono, 2016)

2.3.1 Perkembangan Mikrobiota

Pembentukan mikrobiota usus sudah dimulai sejak dalam kandungan dan dipengaruhi oleh perubahan dinamis pada awal kehidupan. Keanekaragaman mikrobiota di dalam usus terus meningkat seiring dengan penambahan usia. Proses pembentukan mikrobiota di usus dipengaruhi oleh berbagai macam faktor mulai dari tahap persalinan, pemberian susu dipengenal makanan padat dan makanan yang dikonsumsi sehari-hari dapat berpengaruh pada kondisi mikrobiota di usus. (Tanaka and Nakayama, 2017)

Perkembangan mikrobiota usus di tubuh manusia terbagi menjadi 3 tahap, yaitu tahap bayi baru lahir, anak dan remaja. Pada saat bayi baru lahir ekosistem mikrobiota usus ditentukan oleh bagaimana cara bayi dilahirkan (normal atau *Section caesar*), mikrobiota pada bayi yang dilahirkan dengan proses persalinan normal umum memiliki kemiripan dengan koloni mikrobiota yang terdapat pada vagina ibunya pada 20 menit awal kelahirannya. Terdapat beberapa spesies mikrobiota yang dapat ditemukan seperti *Lctobacillus sp* dan *Prevotella sp* tetapi pada kondisi bayi yang dilahirkan dengan persalinan operasi sesar bakteri yang ditemukan ialah *Clostridium sp.*, *Staphylococcus sp*, *Propionobacteriu sp.*, dan *corynebacterium sp.* Berdasarkan jenis air susu yaitu air susu formula ataupun sir susu ibu/ASI juga berpengaruh terhadap perkembangan mikrobiota. Pada tahap balita mulai menerima makanan padat sebagai pendamping susu. Terakhir pada tahap remaja akan terbentuk ekosistem mikrobiota kompleks

yang ditentukan oleh jenis makanan yang dikonsumsi (*traditional food* atau *western food*). Selain faktor makanan, jenis antibiotik yang dikonsumsi dan lingkungan tempat tinggal juga dapat mempengaruhi perkembangan dari ekosistem mikrobiota usus. (Justyn, 2019)



Gambar 2.1 Pertumbuhan kolonisasi mikrobiota usus (Tanaka and Nakayama, 2017)

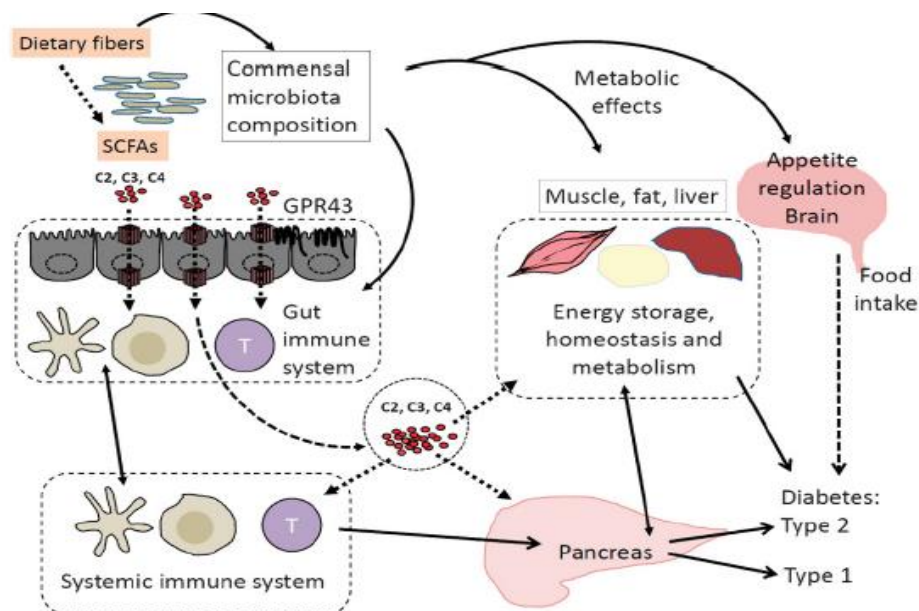
Mikrobiota usus menggunakan polisakarida seperti serat dan pati resisten sebagai substrat untuk proses fermentasi. Polisakarida yang tidak tercerna sempurna di lambung dan usus halus dimanfaatkan mikrobiota usus untuk proses fermentasi pada usus besar. Hasil fermentasi ini menghasilkan berbagai metabolit seperti *short chain fatty acids* (SCFA), polisakarida dan *D-glycero-B-D-manno heptose-1,7-bisphosphate* (HBP), dimana SCFA berkontribusi 90% dari total metabolit yang dihasilkan. (Justyn, 2019)

2.3.2 Peran Mikrobiota

Bakteri hidup yang terdapat di dalam tubuh manusia adalah sekumpulan bakteri yang memiliki manfaat bagi manusia. Peranan mikrobiota dapat membantu proses mencerna makanan, pengaturan dalam sistem imun juga proteksi dari bakteri patogen. Adanya mikrobioma pada saluran nafas, kulit, sistem gastrointestinal dan pada saluran urogenital yang dapat berhubungan langsung dengan bagian luar dan memiliki resiko lebih besar karena terpajan secara langsung oleh faktor eksternal seperti konsumsi makanan, minuman dan dari udara ataupun obat-obatan, pada setiap individu memiliki respon yang berbeda pada saat proses metabolisme mikrobioma. (Sudarmono, 2016)

Penyakit yang timbul dapat disebabkan karena adanya disfungsi mikrobiota. Perubahan aktivitas pada gen dan metabolik dapat terjadi karena adanya pengumpulan mikroba yang menyebabkan penyakit. Adanya perubahan menyebabkan terjadinya abnormalitas yang dapat menyerang zat ataupun jaringan yang sebelumnya dalam keadaan normal dalam tubuh. Mikrobioma yang terdapat dalam tubuh dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor misalnya infeksi, konsumsi obat-obatan, gaya hidup dan stres. Berdasarkan penelitian ditemukan bahwa anggota keluarga menentukan pengaruh kuat adanya perbedaan komposisi mikroba dengan tingkat sama, biasanya komunitas mikroba yang terdapat dalam tubuh dipengaruhi juga oleh mikroba yang dimiliki anggota keluarga. (Sudarmono, 2016)

Penelitian terbaru menunjukkan bahwa perubahan mikrobiota usus terkait erat dengan gangguan metabolisme seperti obesitas dan diabetes tipe-2. Salah satu peran terpenting mikrobiota usus adalah mengkatabolisme serat makanan yang tidak sepenuhnya terhidrolisis oleh host enzim selama di pencernaan. Produk utama fermentasi bakteri usus dari serat makanan adalah asam lemak rantai pendek. SCFA dapat digunakan untuk sintesis *de novo* lipid dan glukosa yang merupakan energi utama bagi tuan rumah. (Kasubuchi *et al.*, 2015)



Gambar 2.2 Efek menguntungkan dari DF dan SCFA pada diabetes. (Kim, 2017)

Prebiotik yang dihasilkan dari *dietary fiber* (DF) dan pati resisten difermentasi menjadi SCFA di usus besar oleh spesies bakteri komunal tertentu. Prebiotik dan SCFA mengubah bakteri komensal usus, memperkaya bakteri tertentu dengan efek pengaturan penyakit. SCFA di lumen usus diserap ke dalam enterosit sehingga mencapai sirkulasi darah. SCFA dalam sirkulasi darah mempengaruhi penyimpanan glukosa pada hati, lemak dan otot. Asetat dapat

mencapai otak dan menurunkan selera makan sehingga membatasi konsumsi makanan. Semua efek ini dapat berfungsi untuk menurunkan diabetes tipe 2 (TD2). SCFA dapat mengaktifkan FFAR2 pada sel epitel usus untuk meningkatkan fungsi penghalang usus sehingga dapat mencegah penyakit inflamasi yang disebabkan oleh serangan bakteri. (Kim, 2017)

2.4 Short Chain Fatty Acids (SCFA)

2.4.1 Definisi

SCFA adalah senyawa asam lemak yang dihasilkan mikrobiota usus di usus besar sebagai produk fermentasi dan komponen makanan yang tidak diserap/tidak tercerna di usus halus. Senyawa asam lemak rantai pendek terdapat dalam konformasi lurus maupun bercabang memiliki 1-6 gugus karbon. Sumber utama SCFA adalah karbohidrat, mayoritas SCFA yang terdapat di dalam pencernaan adalah asam asetat, asam propionat dan asam butirat terdapat 90-95% SCFA yang ada di usus besar. (Ríos-Covián *et al.*, 2016)

2.4.2 Mekanisme Produksi SCFA

a. Asam asetat

Asam asetat adalah SCFA yang konsentrasinya paling tinggi di usus besar dan terbentuk lebih dari setengah total SCFA yang dapat terdeteksi di tinja. Dua jalur metabolisme untuk memproduksi asetat oleh mikrobiota usus (Tabel 2.2). Mayoritas dari SCFA diproduksi oleh sebagian besar bakteri enterik dan juga bakteri estrogenik sebagai hasil fermentasi dari karbohidrat. (Ríos-Covián *et al.*, 2016)

b. Asam propionat

3 jalur metabolisme yang digunakan untuk pembentukan propionat yaitu (Gambar 2.3):

- Jalur asam suksinat

Jalur suksinat melibatkan proses dekarboksilasi dari methylmalonyl-CoA menjadi propionyl-CoA proses ini dilakukan oleh bakteri firmicutes dan bacteroidetes. (Ríos-Covián *et al.*, 2016)

- Jalur asam akrilat

Jalur akrilat melibatkan lactoyl-CoA dehidratase yang merubah asam laktat menjadi asam propionat proses ini hanya dilakukan oleh beberapa jenis bakteri seperti Veillonellaceae dan Lachnospiraceae (Ríos-Covián *et al.*, 2016)

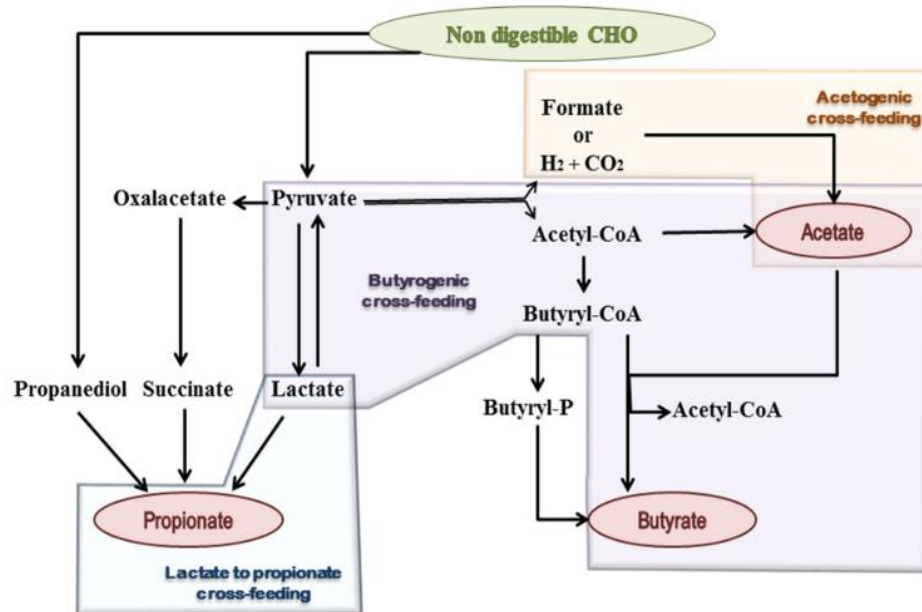
- Jalur propanidiol

Jalur propanidiol melibatkan jalur propionaldehid dehidrogenase yang akan merubah gula deoksi pada karbohidrat menjadi propionat, proses ini dilakukan

untuk mikroorganisme golongan proteobacteria dan famili lachnospiraceae. (Ríos-Covián *et al.*, 2016)

c. Asam Butirat

Jalur asam butirat menggunakan enzim fosfotransbutirase dan butirat kinase untuk mengubah butyryl-CoA menjadi asam butirat. (Ríos-Covián *et al.*, 2016)



Gambar 2.3 Skema jalur metabolisme mikroorganisme dan cross-feeding pada saluran pencernaan manusia (Ríos-Covián *et al.*, 2016)

Bacterial Cross-feeding memiliki pengaruh pada keseimbangan produksi akhir SCFA. Mekanisme ini terdiri dari pemanfaatan produk akhir dari metabolisme mikroorganisme tertentu atau dari pemanfaatan produk pemecahan karbohidrat kompleks oleh satu mikroorganisme yang dibentuk oleh satu mikroorganisme lain (*substrat cross-feeding*) berdasarkan sebuah studi *in silico* menunjukkan bahwa *substrat cross-feeding* lebih dominan terjadi pada usus besar. (Ríos-Covián *et al.*, 2016)

2.4.3 Bakteri penghasil SCFA

Tabel II. 2Bakteri Penghasil SCFA (Koh *et al.*, 2016)

SCFAs	Jalur/Reaksi	Produsen
Acetate	From pyruvate via acetyl-CoA	Most of the enteric bacteria, e.g., Akkermansia muciniphila, Bacteroides spp., Bifidobacterium spp., Prevotella spp., Ruminococcus spp.

	Wood-Ljungahl pathway	Blautia hydrogenotrophica, Clostridium spp., Streptococcus spp.
Propionate	Succinate pathway	Bacteroides spp., phascolarctoobacterium succinatutens, Dialister spp., Veillonella spp.
	Acrylate pathway	Megasphaera elsdenii, Coprococcus catus
	Propanediol pathway	Salmonella spp., Roseburia inulinivorans, Ruminococcus obeum
Butyrate	Phosphotransbutyrylase/ butyrate kinase route	Coprococcus comes, Coprococcus eutactus
	Butyryl-CoA : acetate CoA- Transferase route	Anaerotipes spp. (A,L), Coprococcus catus (A), Eubacterium rectale (A), Eubacterium hallii (A,L), Faecaleibacterium prausnitzii (A) Roseburia spp. (A)

2.4.4 Jalur Signaling Short Chain Fatty Acid (SCFA)

Jalur *signaling* SCFA melibatkan 2 jenis protein yaitu reseptor SCFA dan transporter SCFA.

1. Reseptor SCFA

Reseptor SCFA merupakan *free fatty acid reseptors* (FFAR) yang termasuk kedalam *G-protein-coupled reseptor* (GPCR). GPR43/FFAR2, GPR41/FFAR3 dan GPR109A, GPR43 dan GPR41 diaktifkan oleh ketiga SCFA utama (C2, C3 dan C4), sedangkan GPR109 diaktifkan oleh C4. Reseptor GRP43/FFAR2 berperan pada peningkatan sekresi insulin diaktivasi oleh asam asetat dan propionat ditempatkan pada sel adiposa, sistem endokrin pencernaan dan jaringan. Reseptor FFAR2 menstimulasi hormon pencernaan GLP-1 dan PYY, GLP-1 dilepaskan pada sel adiposa sehingga menurunkan penimbunan lemak dan sensitivitas terhadap insulin meningkat. (Hasibuan and Kolondam, 2017)

- FFAR2

FFAR2 adalah reseptor SCFA yang diaktivasi asam asetat dan asam propionat. FFAR2 diekspresikan di sel adiposa, sistem endokrin pencernaan dan jaringan imunitas. Reseptor ini akan menstimulasi pelepasan hormon pencernaan GLP-1 dan PYY. Pelepasan GLP-1

pada sel adiposa akan menurunkan akumulasi lemak pada sel adiposa sehingga sensitivitas terhadap insulin meningkat, sedangkan FFAR2 yang dihasilkan di jaringan sistem imun memberikan sifat proteksi terhadap penyakit kolitis dengan mengatur respon inflamasi. (Den Besten *et al.*, 2013)

- **FFAR3**

Fungsi dari reseptor FFAR3 mirip dengan reseptor FFAR2 ligan dari reseptor ini adalah propionat dan butirat. FFAR3 berperan dalam respon imun tubuh dengan cara mengetahui respon inflamasi pada tubuh hematopoiesis, dan membantu keseimbangan energi tubuh. (Den Besten *et al.*, 2013)

- **GPR109A**

Ligan dari GPR109A adalah asam butirat, reseptor ini di eksresikan di sel epitel. GPR109A terbukti menekan tingkat inflamasi di usus dengan cara mendorong faktor anti-inflamasi pada sel dendritik dan makrofag di usus besar yang akan menginduksi diferensiasi IL-10 untuk memproduksi sel-T. (Den Besten *et al.*, 2013)

Tabel II. 3 Reseptor SCFA (Koh *et al.*, 2016)

Reseptor	Ligan	Lokasi	Fungsi
GPR43/FFAR2	Asetat (C2) Propionat(C3)	Kolon, jaringan epitel usus halus, sel polimorfonuklear, leukosit, neutrofil, adiposit, otot rangka, jantung dan limpa	Metabolisme : anti-lipolisis, peningkatan sensitivitas insulin dan pengeluaran energi, sekresi GLP-1 dan PYY , diferensiasi preadiposit, dan kontrol nafsu makan. Kanker dan IBD : perlindungan peradangan dan apoptosis pada sel kanker pada usus besar manusia. Sistem imun : ekspansi dan diferensiasi Treg, peningkatan sistem imun terhadap bakteri patogen, neutrofil chemotaxis, menurunkan proliferasi sel darah putih pada pasien leukimia, menurunkan radang sendi.
GPR41/FFAR3	Propionat (C3) Butirat (C4)	Kolon, epitel usus halus, limpa, sumsum tulang,	Metabolisme: Peningkatan pengeluaran energi, peningkatan

		kelenjar getah bening, jaringan adiposa, saraf tepi, sel darah pankreas dan diekspresikan bersama GLP-1.	konsumsi oksigen, ekspresi leptin, penurunan asupan makanan, peningkatan ekspresi PYY dan Glukoneogenesis usus. Sistem imun : hematopoiesis dari sumsum tulang, peningkatan sel Treg dan prekursor yang dapat mengurangi asma dan menjaga sistem kekebalan tubuh.
GPR 109 A	Butirat (C4)	Makrofag, monosit, neutrofil, sel adiposa coklat dan putih, retina, jaringan epitel usus halus	Metabolisme : anti-lipolisis dan penurunan trigliserida Kanker dan IBD : perlindungan terhadap kolitis dan CRC, peningkatan fungsi penyangga epitel dan penekan tumor di kelenjar susu Sistem imun : peningkatan pembentukan Treg, sel T penghasil IL-10 dan penurunan sel Th17 pro inflamasi (hanya pada kolon)

2. Transporter SCFA

Mayoritas dari SCFA berada dalam bentuk terionisasi, sehingga membutuhkan transporter khusus untuk keluar dari membran mukosa usus. Transporter SCFA terdiri dari 2 jenis, yaitu *monocarboxylate transporter 1* (MCT-1) dan *sodium-coupled monocarboxylate transporter* (SMCT-1). Kedua transporter ini diekspresikan pada seluruh membran sel saluran cerna. (Justyn, 2019)

2.3.5 Mekanisme molekuler yang terlibat dalam regulasi metabolik host oleh SCFA

SCFA pada mikroba usus memberikan efek menguntungkan pada metabolisme inang. Mekanisme molekuler yang terlibat dalam lumen usus adalah -100mM, dalam darah -400 μ M dan perifer -100 μ M. Butirat meningkatkan oksidasi asam lemak dan termogenesis dengan meningkatkan ekspresi peroksisom *proliferator-activator receptor-gamma coactivator-1a* (PGC-1a) dan *phosphorylation of adenosine-monophosphate-activated kinase* (AMPK) di otot dan jaringan hati, ekspresi dari PGC-1 α dan mitokondria *uncoupling protein-1* (UCP-1) dalam

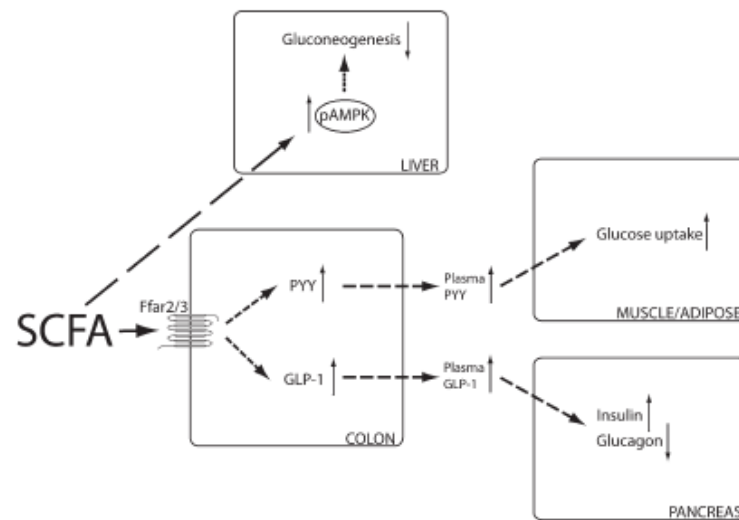
jaringan adiposa coklat. Propionat dan butirat mengaktifkan glukoneogenesis usus melalui sirkuit pada mediator saraf di usus sehingga dapat meningkatkan manfaat metabolik pada berat badan dan kontrol glukosa. Asetat mengurangi nafsu makan dengan mengubah profil ekspresi neuropeptida pengaturan nafsu makan di hipotalamus melalui aktivasi siklus *tricarboxylic acid* TCA. Molekul target SCFA pada host menunjukkan bahwa reseptor *G-protein-coupled receptor* (GPCR) bertindak sebagai reseptor SCFA. (Kasubuchi *et al.*, 2015)

2.4 Profil gula darah dan tingkat sensitivitas insulin

Pengaruh SCFA terhadap sensitivitas insulin terdapat pada berbagai organ tubuh seperti pankreas, sel adiposa, hati dan kolon. Pada hati SCFA akan mengaktifasi pAMPK sehingga sekresi enzim α -6 fosfat yang berperan pada glukoneogenesis mengalami penurunan dan terjadi peningkatan kadar toleransi gula darah. Selain pada hati reseptor SCFA yang berperan menstimulasi pelepasan hormon GLP-1 dan PYY terjadi pada bagian kolon dimana hormon tersebut menjadi terinduksi/peningkatan. Hormon PYY berperan pada sel adiposa untuk meningkatkan penggunaan glukosa yang tersimpan di otot dan sel adiposa, sedangkan hormon GLP-1 pada pankreas berperan dalam peningkatan pengeluaran hormon insulin juga menurunkan pengeluaran hormon glukagon. Penurunan kadar glukosa yang dipengaruhi SCFA dengan reseptor FFAR2 (Gambar 2.4). (Den Besten *et al.*, 2013)

FFAR2 telah diidentifikasi sebagai reseptor SCFA yang diaktivasi oleh asetat dan propionat diikuti oleh butirat, FFAR 2 diekspresikan dalam sel-L endokrin usus, di mana ia merangsang pelepasan PYY dan GLP-1. Aktivasi FFAR2 yang diinduksi SCFA ditunjukkan untuk mempromosikan sekresi GLP-1. FFAR2 banyak diekspresikan di jaringan adiposa, SCFA dapat menghambat lipolisis, aktivasi FFAR2 oleh SCFA menekan pensinyalan insulin spesifik-adiposa yang mengarah ke penghambatan akumulasi lemak. Menunjukkan bahwa sumber ligan FFAR2 bergantung pada mikroba usus bahwa FFAR2 mengatur pensinyalan adiposa-insulin karenanya aktivasi FFAR2 karena adanya SCFA mendorong pengeluaran hormon GLP-1 pada usus. (Kasubuchi *et al.*, 2015)

Insulin merupakan hormon peptida yang dihasilkan oleh sel- β pankreas yang berperan dalam mengatur kadar glukosa darah dan mendorong pengambilan glukosa secara seluler terutama pada sel otot rangka dan pada sel adiposa, serta menghambat lisis glikogen dalam hati. GLP-1 merupakan hormon incretin yang berpartisipasi untuk homeostatis glukosa, terutama untuk menurunkan konsentrasi glukosa plasma, meningkatkan sekresi dan resistensi insulin, dan mempertahankan fungsi sel- β pankreas. GLP-1 disekresikan oleh sel L di usus, sel endokrin epitel usus tipe terbuka sebagai respon terhadap berbagai nutrisi. (Puddu *et al.*, 2014)



Gambar 2.4 Skema pengaruh SCFA terhadap metabolisme glukosa (Den Besten *et al.*, 2013)

BAB III. METODOLOGI PENELITIAN

3.1 Waktu Penelitian

Waktu penelitian dilakukan pada bulan Januari sampai bulan Mei 2021

3.2 Subjek Penelitian

Subjek yang digunakan pada penelitian ini adalah *Short Chain Fatty Acids* (SCFA) dan *free Fatty Acids Receptor 2* (FFAR2) terhadap DM tipe-2.

3.3 Metode Pengumpulan Data

3.3.1 Rancangan strategi pencarian *literatur review*

Strategi pencarian *literatur review* pada penelitian yang dilakukan menggunakan *literatur review* yang berhubungan dengan peran *Short Chain Fatty Acids* (SCFA) dan *free Fatty Acids Receptor 2* (FFAR2) terhadap DM tipe-2. Proses pengumpulan *literatur review* menggunakan beberapa tahapan diantaranya pencarian artikel berdasarkan topik secara garis besar, pengelompokan artikel berdasarkan relevansi dengan topik penelitian dan pengurutan struktur penjelasan serta perbandingan data yang saling berhubungan.

Pencarian jurnal dan artikel menggunakan pencarian literatur dengan menggunakan *electronic based* yaitu PubMed, Elsevier, dan *Google Scholar* yang dilengkapi dengan DOI pada setiap artikel. Setelah artikel terkumpul selanjutnya dilakukan pengelompokan jurnal dan artikel yang sudah didapatkan berdasarkan topik yang berhubungan dengan peran *Short Chain Fatty Acids* (SCFA) dan *free Fatty Acids Receptor 2* (FFAR2) terhadap DM tipe-2.

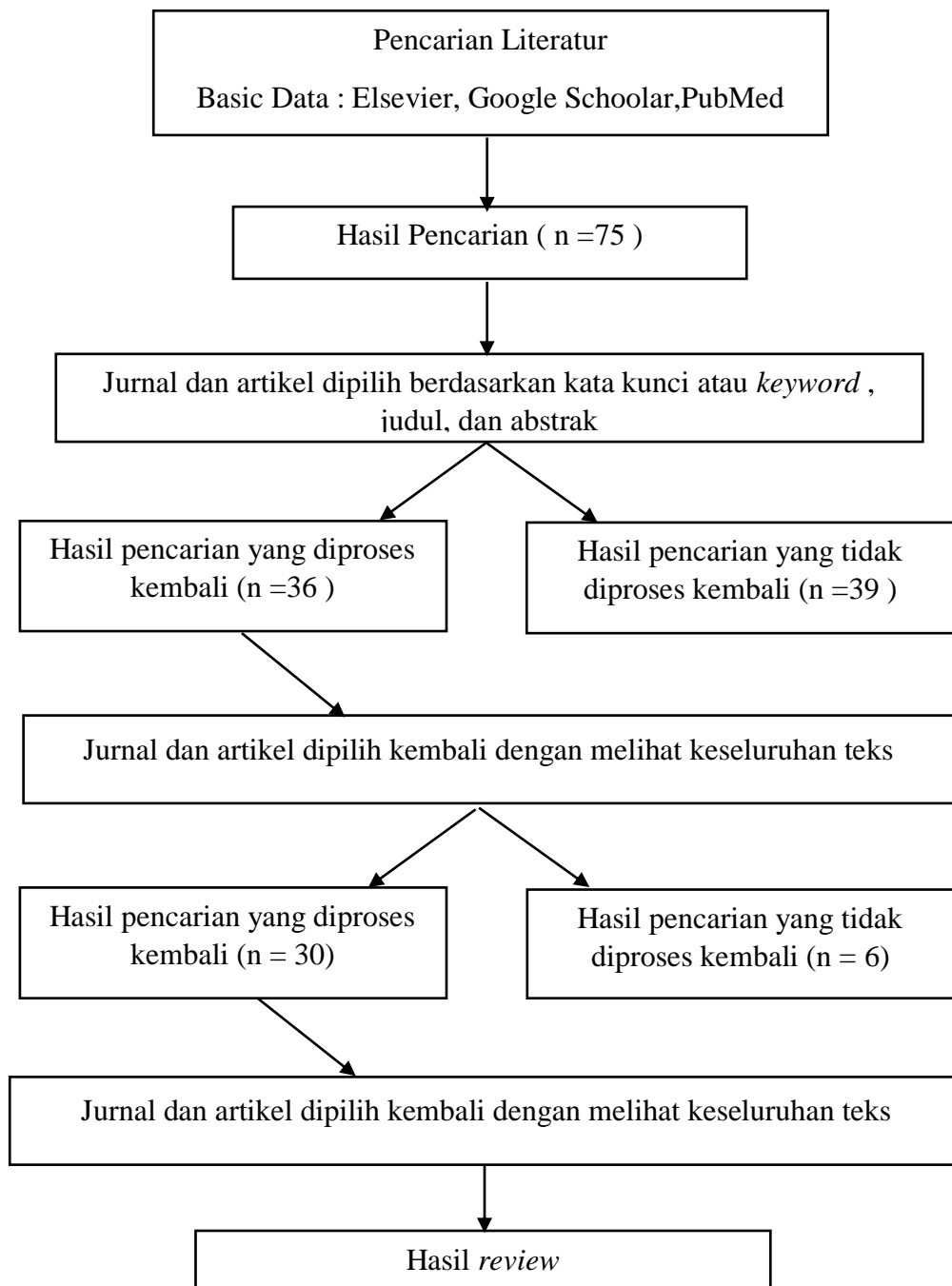
3.3.2 Kriteria *literatur review*

Proses pemilihan/penyaringan literatur yang diambil berdasarkan kriteria jurnal menggunakan kata kunci diantaranya “*Gut Microbiota*”, “*Short Chain Fatty Acids* (SCFA)”, “*free Fatty Acids Receptor 2* (FFAR2)”, dan “Diabetes Melitus (DM)” yang diidentifikasi berdasarkan relevansi isi jurnal dan keterkaitan topik penelitian. Pencarian artikel jurnal yang digunakan pada rentang tahun 2010 – 2020. Artikel dikelompokkan berdasarkan tahun penelitian dengan mengutamakan penelitian 5 tahun terakhir, tetapi jika masih terdapat ilmu ataupun pembahasan yang belum terjadi perubahan akan diperluas menjadi artikel dengan tahun penelitian 10 tahun terakhir. Selain berdasarkan tahun terbit pemilihan jurnal ataupun artikel disaring berdasarkan kata kunci atau *keyword*, judul, dan abstrak.

Data Based	Temuan	Literatur Terpilih	Literatur (Hasil)
Elsevier	20	9	-
Google Scholar	30	12	3
PubMed	25	9	4
Jumlah	75	30	7

Tabel III. 1 Hasil Pencarian Literatur

3.3.3 Tahapan Artikel Ilmiah



3.3.4 Bahan

Bahan yang digunakan berdasarkan hasil data sekunder (tanpa pengamatan langsung) yang sebelumnya sudah dilakukan penelitian yang didapatkan dari database Elsevier, *Google scholar* dan PubMed.

3.3.5 Analisis Data

Hasil analisis data *literature review* ini dengan menggunakan metode penelitian *Narrative Literatur Review*. *Narrative Literatur Review* adalah *review paper* yang bertujuan untuk mengidentifikasi beberapa studi yang menggambarkan suatu topik tertentu. Format dari pembuatan *narrative literature review* ini tidak ada acuan sistematis baku, tetapi minimal memuat informasi kritis tentang hasil penelitian pada paper tertentu. Reviewer membaca keseluruhan isi paper dan membuat tabulasi dari informasi kritis pada paper dalam suatu topik tertentu dan tidak boleh dalam topik berbeda. Dilakukan dengan pencarian artikel sesuai topik, menentukan kata kunci atau *keyword* pencarian, fokus mereview abstrak kemudian isi paper, dan membuat ringkasan dan sintesis dokumen hasil *review paper*.