

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

The Role of Probiotics in Dendritic Cell Maturation in the Prevention of Type II Diabetes Mellitus

Andari, Ni Nyoman Destri; Wibowo, Heri

Ni Nyoman Destri Andari

andaridestri92@gmail.com

Program Studi Magister Ilmu Biomedik, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia, Indonesia

Heri Wibowo

Program Studi Magister Ilmu Biomedik, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia, Indonesia

Health Information: Jurnal Penelitian

Poltekkes Kemenkes Kendari, Indonesia

ISSN: 2085-0840

ISSN-e: 2622-5905

Periodicity: Bianual

vol. 15, no. 3, 2023

jurnaldanhakcipta@poltekkes-kdi.ac.id

Received: 03 October 2023

Accepted: 17 November 2023

URL: <http://portal.amelica.org/ameli/journal/504/5044703025/>

DOI: <https://doi.org/10.36990/hijp.v15i3.1166>

Funding

Funding source: Nihil.

Corresponding author: andaridestri92@gmail.com

Authors retain copyright and grant the journal right of first publication with the work simultaneously licensed under a Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International License that allows others to share the work with an acknowledgment of the works authorship and initial publication in this journal and able to enter into separate, additional contractual arrangements for the non-exclusive distribution of the journals published version of the work (e.g., post it to an institutional repository or publish it in a book).



This work is licensed under Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International.

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 (International Diabetes Federation, 2019). 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 (Kshanti et al., 2021).

Kerusakan sel pankreas menyebabkan diabetes melitus tipe 2 yang mengakibatkan resistensi insulin dan peningkatan kadar glukosa darah (hiperglikemia) (Darma et al., 2019). 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 melitus tipe 2 adalah resistensi insulin pada otot dan hati, serta kegagalan sel beta pankreas (World Health Organization, 2020).

Gangguan mikrobiota usus mungkin memiliki peran dalam perkembangan diabetes tipe 2. Pada pasien dengan diabetes tipe 2, mengkonsumsi probiotik menghasilkan kadar glukosa darah dan hemoglobin A1c yang lebih rendah (Hampe & Roth, 2017). 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 (Darma et al., 2019).

Diabetes Melitus

Kerusakan sel pankreas menyebabkan terjadinya penyakit diabetes melitus 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 (Nuriannisa et al., 2020).

Patogenesis Diabetes Melitus Tipe 2 dan Obesitas

Pasien dengan diabetes tipe 2 seringkali mengalami obesitas, dan prevalensi peradangan sistemik merupakan salah satu penyebab utama obesitas dan diabetes melitus 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 (Hampe & Roth, 2017).

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 mukus, 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 (Darma et al., 2019).

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 imunitas tubuh (Abdulhussein et al., 2018).

Bakteri yang paling umum digunakan dengan karakteristik probiotik pada diabetes tipe 2 dan obesitas adalah strain *Bifidobacterium* dan *Lactobacillus* (Hampe & Roth, 2017).

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 (Hampe & Roth, 2017). **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 (Hampe & Roth, 2017).

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. Sel dendritik juga mengaktifkan sel NK dan menggunakan kemotaksis untuk menarik sel imun lain ke tempat infeksi (Posch et al., 2016).

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 ke bawah, sedangkan molekul presentasi antigen diatur ke atas. Kompleks histokompatibilitas utama I dan II (MHC I dan II), serta molekul co-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 (Posch et al., 2016).

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 (Agrawal et al., 2017).

Mekanisme Kerja Probiotik

Menurut penelitian terkini, tubuh manusia mempunyai hubungan simbiosis dengan mikroba sebanyak jumlah selnya sendiri (1:1) (Sender et al., 2016). Mikrobiota terdiri dari mikroorganisme, yang sebelumnya dikenal sebagai flora koloni tubuh mereka, dan mikrobioma terdiri dari materi genetik mikrobiota (Herrema et al., 2017).

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 imunitas tubuh (Abdulhussein et al., 2018).

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 (Abdulhussein et al., 2018).

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 (Abdulhussein et al., 2018).

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* (Abdulhussein et al., 2018).

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 terdekongjugasi hampir selalu merupakan molekul dengan *low-molecular-weight* (LMW) (Abdulhussein et al., 2018).

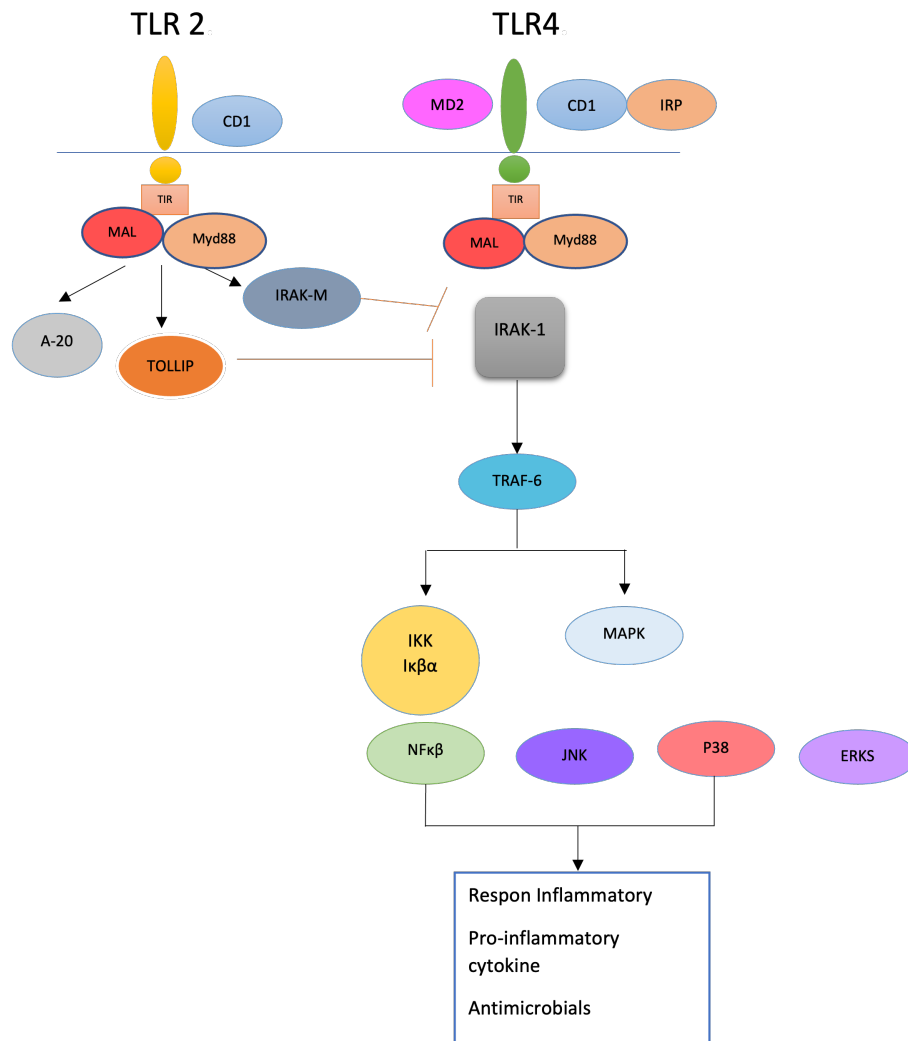
Probiotik dan Sistem Imun

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 (Yeşilyurt et al., 2021).

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 (EFSA Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed (FEEDAP) et al., 2018).

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 (Dargahi et al., 2019). Sel dendritik mengangkut antigen dalam *patch peyer's* atau ke kelenjar getah bening mesenterika, di mana mereka dikirim ke limfosit, setelah diperkenalkan dengan bakteri probiotik (Llewellyn & Foey, 2017).

Sel dendritik dapat mempengaruhi hasil aktivasi dengan meningkatkan sel imunitas seperti sel Th1, Th2, Th17, Treg, dan B melalui manipulasi mikrobiota usus (Dargahi et al., 2019). Bakteri dalam mikrobiota usus, khususnya *Lactobacilli* dan *Bifidobacteria*, memiliki tindakan antimikroba yang mengubah imunitas lokal dan sistemik (Yeşilyurt et al., 2021). *Bifidobacteria* dan bakteri *Lactobacil* 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 (Llewellyn & Foey, 2017).



Gambar 1

Modulasi strain probiotik *Lactobacillus* dan *Bifidobacteria* dengan pensinyalan TLR2 dan TLR4

DOI: <https://doi.org/10.36990/hijp.v15i3.1166.g1493>

Gambar 1 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, bergantung pada strainnya (Llewellyn & Foey, 2017).

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 NFκB dan MAPK diaktifkan sebagai hasil dari aktivasi *IL-1 Receptor Associated Kinase* (IRAK-1) dan *TNF Receptor Associated Factor 6* (TRAF 6) (Llewellyn & Foey, 2017).

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 NFkB) 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. Respons imun diaktifkan atau ditekan ketika TLR2 berinteraksi dengan ligan. Akibatnya, efek inflamasi interaksi ligan TLR2 dapat berperan dalam perkembangan diabetes tipe 2 (Sepehri et al., 2016).

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 (Sepehri et al., 2016).

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. *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 (Sepehri et al., 2016).

TLR2 juga memainkan peran penting dalam identifikasi *Bifidobacteria*. Melalui jalur TLR2, 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 TLR2 dan sel dendritik menghasilkan lebih banyak IL-2, dan lebih sedikit IL-10 sebagai respons terhadap *bifidobacteria*, dan mereka menyimpulkan bahwa efek immunosupresif *bifidobacterial* bergantung pada TLR2 (Sepehri et al., 2016). Oleh karena itu, menangkap dan mengenali MAMP atau antigen sangat penting untuk menentukan maturasi sel intestinal, maturasi sel dendritik, dan toleransi imunologi (Llewellyn & Foey, 2017).

Bifidobacteria dan *Lactobacilli* yang dikonsumsi secara oral telah terbukti mengurangi respon imun tipe alergi dengan meningkatkan respon sel Th, sekresi IL-10, dan TGF- β , serta meningkatkan toleransi imunologi patogen. Mikrobiota usus mengaktifkan plasma blasts, yang menghasilkan IgA, prekursor sIgA, yang melindungi usus dari infeksi dan racun (Yeşilyurt et al., 2021).

KESIMPULAN

Bakteri probiotik telah terbukti memiliki sifat imunomodulator. Bakteri ini dapat berinteraksi dengan sel dendritik, yaitu sel penyaji 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 pencegahan diabetes tipe 2 dalam uji coba pada manusia dan penelitian pada hewan. Heterogenitas ini disebabkan oleh berbagai faktor,

termasuk banyaknya jumlah strain probiotik, serta perbedaan dalam prosedur deteksi dan metrik hasil.

Beberapa mekanisme penting yang mendasari efek antagonis probiotik pada berbagai mikroorganisme termasuk modifikasi mikrobiota usus, peningkatan epithelial barrier, peningkatan adhesi pada mukosa usus dan penghambatan adhesi patogen, kompetitif mikroorganisme patogen, produksi antimikroba. zat, dan modulasi sistem imun untuk memberikan manfaat pada inangnya.

Antimikroba efeknya ditunjukkan oleh bakteri di usus. Microbiota, terutama Lactobacilli dan Bifidobacteria, yang mempengaruhi imunitas lokal dan sistemik. Bifidobacteria dan Lactobacillus dapat mengatur homeostasis usus dengan mendorong induksi Treg, menekan sel T, memediasi peradangan mukosa, meningkatkan produksi sitokin anti-inflamasi, atau menurunkan produksi sitokin pro-inflamasi, dan mengatur sinyal TLR.

Mengakui

Penulis mengucapkan terimakasih kepada berbagai pihak yang telah membantu penyelesain kajian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdulhussein, A., Mtasher, A., & Mutlag, S. (2018). Probiotics and Prebiotics. *International Journal of Current Research*, 10(11), 75341–75352. <https://doi.org/10.24941/ijcr.33164.11.2018>
- Agrawal, A., Agrawal, S., & Gupta, S. (2017). Role of Dendritic Cells in Inflammation and Loss of Tolerance in the Elderly. *Frontiers in Immunology*, 8, 896. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00896>
- Dargahi, N., Johnson, J., Donkor, O., Vasiljevic, T., & Apostolopoulos, V. (2019). Immunomodulatory effects of probiotics: Can they be used to treat allergies and autoimmune diseases? *Maturitas*, 119, 25–38. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2018.11.002>
- Darma, A., Putra, A. M., Fitri, P., Athiyah, A. F., Ranuh, R. G., & Sudarmo, S. M. (2019). Responses of dendritic and nk cells after multispecies probiotic administration in BALB/C MICE. *Carpathian Journal of Food Science and Technology*, 11(5), 29–36. <https://doi.org/10.34302/CRPJFST/2019.11.5.4>
- EFSA Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed (FEEDAP), Rychen, G., Aquilina, G., Azimonti, G., Bampidis, V., Bastos, M. de L., Bories, G., Chesson, A., Cocconcelli, P. S., Flachowsky, G., Gropp, J., Kolar, B., Kouba, M., López-Alonso, M., López Puente, S., Mantovani, A., Mayo, B., Ramos, F., Saarela, M., ... Galobart, J. (2018). Guidance on the characterisation of microorganisms used as feed additives or as production organisms. *EFSA Journal*, 16(3), e05206. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2018.5206>
- Hampe, C. S., & Roth, C. L. (2017). Probiotic strains and mechanistic insights for the treatment of type 2 diabetes. *Endocrine*, 58(2), 207–227. <https://doi.org/10.1007/s12020-017-1433-z>
- Herrema, H., IJzerman, R. G., & Nieuwdorp, M. (2017). Emerging role of intestinal microbiota and microbial metabolites in metabolic control. *Diabetologia*, 60(4), 613–617. <https://doi.org/10.1007/s00125-016-4192-0>

- International Diabetes Federation. (2019). *IDF Diabetes Atlas Ninth edition 2019*. International Diabetes Federation.
- Kshanti, I., Wibudi, A., Sibarani, R., Saraswati, M., Dwipayana, I., Mahmudji, H., Tahapary, D., Pase, M., Yensuari, & Minuljo, T. (2021). *Pedoman Pemantauan Glukosa Darah Mandiri 2021*. PB PERKENI.
- Llewellyn, A., & Foey, A. (2017). Probiotic Modulation of Innate Cell Pathogen Sensing and Signaling Events. *Nutrients*, 9(10), 1156. <https://doi.org/10.3390/nu9101156>
- Nuriannisa, F., Kertia, N., & Lestari, L. A. (2020). Efek konsumsi yogurt terhadap glukosa darah puasa pada penyandang diabetes melitus tipe 2. *Jurnal Gizi Indonesia (The Indonesian Journal of Nutrition)*, 8(1), 40–44. <https://doi.org/10.14710/jgi.8.1.40-44>
- Posch, W., Lass-Flörl, C., & Wilflingseder, D. (2016). Generation of Human Monocyte-derived Dendritic Cells from Whole Blood. *Journal of Visualized Experiments: JoVE*, 118, 54968. <https://doi.org/10.3791/54968>
- Sender, R., Fuchs, S., & Milo, R. (2016). Are We Really Vastly Outnumbered? Revisiting the Ratio of Bacterial to Host Cells in Humans. *Cell*, 164(3), 337–340. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.01.013>
- Sepehri, Z., Kiani, Z., Nasiri, A. A., & Kohan, F. (2016). Toll-like receptor 2 and type 2 diabetes. *Cellular & Molecular Biology Letters*, 21, 2. <https://doi.org/10.1186/s11658-016-0002-4>
- World Health Organization. (2020). *Diagnosis and Management of Type 2 Diabetes (HEARTS-D)*. World Health Organization.
- Yeşilyurt, N., Yılmaz, B., Ağagündüz, D., & Capasso, R. (2021). Involvement of Probiotics and Postbiotics in the Immune System Modulation. *Biologics*, 1(2), Article 2. <https://doi.org/10.3390/biologics1020006>

Catatan kaki

Pernyataan Konflik Kepentingan: Para penulis menyatakan tidak terdapat konflik kepentingan dengan pihak manapun.

Kontribusi Penulis: NYDA (Konseptualisasi, Metodologi, Penyiapan naskah - draft, Penyiapan naskah - revidi & pengeditan); HW (Metodologi, Supervisi, Penyiapan naskah - draft).

Berbagi Data: Tidak terdapat data yang relevan untuk dibagikan.

Catatan Penerbit: Poltekkes Kemenkes Kendari menyatakan tetap netral sehubungan dengan klaim atas perspektif atau buah pikiran yang diterbitkan.

Author notes

andaridestri92@gmail.com