

MODULASI MIKROBIOTA USUS MELALUI FERMENTASI PANGAN LOKAL DALAM PENCEGAHAN SINDROM METABOLIK

Maulidya Machdaniar¹, Lintang Mega Pertiwi¹, Ibnu Gunawan¹

¹Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Kadiri

Jalan Selomangleng No. 01, Kelurahan Pojok, Kecamatan Mojoroto, Kota Kediri

Email : ma.machdaniar@gmail.com

ABSTRAK

Sindrom metabolik merupakan kumpulan faktor risiko kardiometabolik yang prevalensinya terus meningkat secara global, termasuk di Indonesia (21,66%). Disbiosis mikrobiota usus telah diidentifikasi sebagai mekanisme sentral yang menghubungkan pola makan dengan patogenesis sindrom metabolik melalui jalur inflamasi, resistensi insulin, dan disfungsi hepatic. Pangan fermentasi berpotensi menjadi strategi pencegahan non-farmakologis melalui modulasi ekosistem mikrobiota usus, namun bukti berbasis pangan lokal Indonesia masih sangat terbatas. Penelitian ini menggunakan pendekatan Systematic Literature Review (SLR) yang dilengkapi analisis bibliometrik menggunakan VOSviewer 1.6.20 terhadap 106 artikel terseleksi dari basis data ScienceDirect (2016–2026). Hasil analisis mengidentifikasi empat klaster utama: (1) modulasi komposisi mikrobiota dan regulasi lipid-hepatik melalui gut–liver axis; (2) interaksi mikrobiota–SCFA–resistensi insulin; (3) regulasi ekspresi gen dan pensinyalan seluler PI3K/AKT; serta (4) aplikasi translasional pangan fungsional berbasis probiotik dan prebiotik. Sintesis lintas klaster menunjukkan bahwa short-chain fatty acids (SCFA), terutama butirat, merupakan mediator kunci yang menghubungkan keempat jalur secara simultan. Pangan fermentasi tradisional Indonesia seperti tempe, oncom, dan tape memiliki potensi sinbiotik inheren namun belum dieksplorasi secara sistematis. Temuan ini menegaskan urgensi penelitian klinis berbasis pangan fermentasi lokal Indonesia untuk pengembangan kebijakan gizi dan inovasi pangan fungsional.

Kata kunci: fermentasi, sindrom metabolik, resistensi insulin, mikrobioma

ABSTRACT

Metabolic syndrome is a cluster of cardiometabolic risk factors with an increasing global prevalence, including in Indonesia (21.66%). Gut microbiota dysbiosis has been identified as a central mechanism linking dietary patterns to metabolic syndrome pathogenesis through inflammatory pathways, insulin resistance, and hepatic dysfunction. Fermented foods represent a promising non-pharmacological prevention strategy through modulation of the gut microbiota ecosystem; however, evidence based on Indonesian local foods remains scarce. This study employed a Systematic Literature Review (SLR) approach combined with bibliometric analysis using VOSviewer 1.6.20 on 106 selected articles from the ScienceDirect database (2016–2026). The analysis identified four major clusters: (1) gut microbiota composition modulation and lipid-hepatic regulation via the gut–liver axis; (2) microbiota–SCFA–insulin resistance interactions; (3) gene expression regulation and PI3K/AKT cellular signaling; and (4) translational applications of probiotic- and prebiotic-based functional foods. Cross-cluster synthesis revealed that short-chain fatty acids (SCFAs), particularly butyrate, serve as key mediators linking all four pathways simultaneously. Traditional Indonesian fermented foods such as tempe, oncom, and tape possess inherent synbiotic potential yet remain systematically unexplored. These findings underscore the urgency of conducting clinical research on local Indonesian fermented foods to support nutritional policy development and functional food innovation.

Keywords: fermentation, metabolic syndrome, insulin resistance, microbiome

PENDAHULUAN

Sindrom metabolik merupakan kumpulan faktor risiko kardiometabolik yang saling berkaitan, meliputi obesitas sentral, resistensi insulin, dislipidemia, dan hipertensi, yang secara kolektif meningkatkan risiko diabetes melitus tipe 2 dan penyakit kardiovaskular (Ezenabor et al., 2024). Prevalensi sindrom metabolik secara global diperkirakan mencapai 20–25% populasi dewasa, dengan tren peningkatan akibat transisi epidemiologi dan perubahan pola makan ke arah diet tinggi lemak dan rendah serat. Di Indonesia, data Indonesian Family Life Survey mencatat prevalensi sebesar 21,66% dengan variasi substansial antarprovinsi dan antarkelompok etnis, mengindikasikan bahwa strategi pencegahan perlu mempertimbangkan konteks lokal (Herningtyas & Ng, 2019).

Mekanisme yang mendasari sindrom metabolik kini dipahami melibatkan peran sentral mikrobiota usus. Disbiosis memicu translokasi endotoksin bakteri ke sirkulasi sistemik yang dikenal sebagai endotoksemia metabolik sehingga mengaktifkan respons inflamasi kronis tingkat rendah yang mengganggu jalur pensinyalan insulin di hati, otot, dan jaringan adiposa (Semo et al., 2024; Ezenabor et al., 2024). Salah satu jalur utama yang menghubungkan pangan dengan perbaikan mikrobiota adalah fermentasi. Polisakarida non-tercerna difermentasi oleh mikrobiota kolon menjadi *short-chain fatty acids* (SCFA), terutama asetat, propionat, dan butirat yang berperan sebagai molekul sinyal yang memperbaiki sensitivitas insulin, menekan inflamasi, dan melindungi integritas sawar usus (Kembabazi et al., 2025; Semo et al., 2024).

Pemahaman ini mendorong berkembangnya minat terhadap pangan fungsional berbasis fermentasi sebagai strategi pencegahan non-farmakologis yang terjangkau dan berkelanjutan (Obayomi et al., 2024). Namun sebagian besar bukti

yang tersedia masih berfokus pada produk fermentasi global seperti teh, kedelai, atau gandum, sementara eksplorasi terhadap pangan lokal Indonesia termasuk umbi-umbian dan pati resisten dari tanaman lokal masih sangat terbatas (Moko et al., 2025). Selain itu, sintesis yang secara terintegrasi menghubungkan fermentasi pangan lokal dengan ketiga jalur patofisiologis sindrom metabolik mikrobiota usus, inflamasi, dan resistensi insulin belum banyak dilakukan (Ezenabor et al., 2024). Oleh karena itu, penelitian ini melakukan tinjauan sistematis berbasis bibliometrik untuk memetakan dan mensintesis bukti terkini mengenai peran fermentasi pangan lokal sebagai strategi pencegahan sindrom metabolik melalui modulasi mikrobiota usus, guna memberikan landasan ilmiah bagi pengembangan kebijakan gizi dan inovasi pangan fungsional berbasis sumber daya lokal Indonesia.

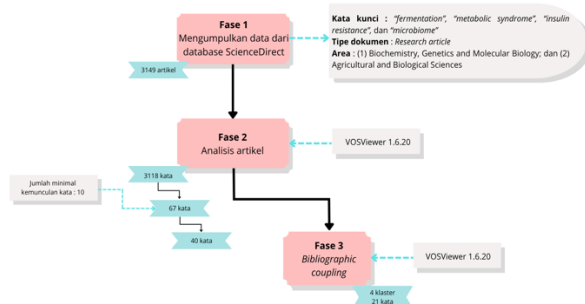
METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan pendekatan *Systematic Literature Review* (SLR) yang dilengkapi analisis bibliometrik untuk memetakan perkembangan riset terkait fermentasi, sindrom metabolik, resistensi insulin, dan mikrobioma. Penelusuran literatur dilakukan melalui basis data ScienceDirect menggunakan *Boolean operator* : ("fermentation" OR "fermented food") AND ("metabolic syndrome" OR "insulin resistance") AND ("microbiome" OR "gut microbiota" OR "intestinal microbiota")

Pencarian awal menghasilkan 3.223 artikel, kemudian disaring berdasarkan periode publikasi 2016–2026 (1.873 artikel), tipe dokumen artikel penelitian (492 artikel), dan kesesuaian topik melalui *title–abstract–keyword screening* (123 artikel). Penyaringan akhir berdasarkan *subject area* (Biochemistry, Genetics and Molecular Biology; Agricultural and Biological Sciences) menghasilkan 106 artikel final sebagai basis analisis, yang terdistribusi pada lima

jurnal utama: *Journal of Functional Foods* (36), *International Journal of Biological Macromolecules* (27), *Food Research International* (26), *Food Bioscience* (17), dan *The Journal of Nutrition* (17).

Analisis bibliometrik dilakukan menggunakan VOSviewer versi 1.6.20 dengan parameter *co-occurrence analysis* berbasis teks judul dan abstrak, *full counting method*, dan ambang batas minimum kemunculan 10 kali. Data diproses melalui *text mining* (tokenisasi, *-stop-word removal*, normalisasi istilah menggunakan *thesaurus file*). Hasil divisualisasikan dalam bentuk *network*, *overlay*, dan *density visualization* untuk mengidentifikasi kluster penelitian dan tren perkembangan riset.



Gambar 1. Prosedur Penelitian *Systematic Literature Review* Bibliografik

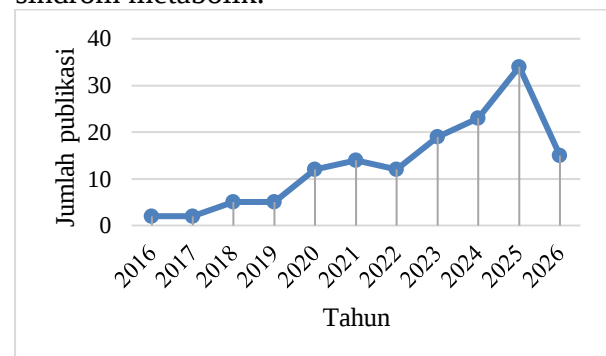
HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

1. Analisis Deskriptif

Berdasarkan analisis deskriptif bibliometrik, perkembangan publikasi ilmiah terkait fermentasi pangan, mikrobiota usus, resistensi insulin, dan sindrom metabolik dalam sepuluh tahun terakhir menunjukkan peningkatan yang signifikan. Tren publikasi mulai mengalami akselerasi sejak tahun 2020 dan mencapai puncaknya pada periode 2023–2025, yang mencerminkan meningkatnya perhatian ilmiah terhadap peran mikrobiota usus dalam regulasi metabolisme dan patogenesis penyakit metabolik. Peningkatan ini sejalan dengan

berkembangnya bukti bahwa disbiosis mikrobiota usus berkontribusi terhadap inflamasi kronis derajat rendah dan gangguan metabolik melalui mekanisme gut–metabolic axis (Lynch & Pedersen, 2016; Fan & Pedersen, 2021).

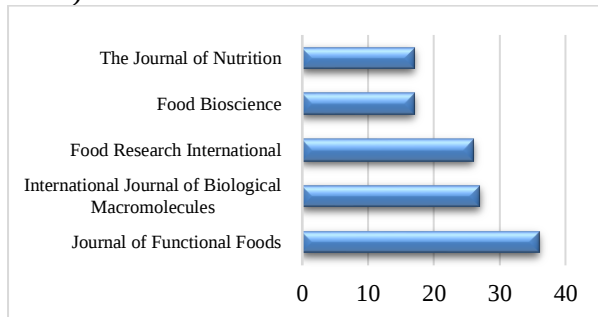
Perkembangan tersebut juga didorong oleh semakin kuatnya bukti peran metabolit mikrobiota, terutama *short-chain fatty acids* (SCFA), dalam regulasi metabolisme energi dan sensitivitas insulin. SCFA seperti butirat diketahui berperan dalam memperbaiki integritas barrier usus, menurunkan inflamasi sistemik, serta meningkatkan sensitivitas insulin melalui modulasi jalur inflamasi dan metabolik (Koh et al., 2016; Parada Venegas et al., 2019). Hal ini menjelaskan mengapa riset terkait pangan fermentasi, probiotik, dan prebiotik semakin berkembang sebagai pendekatan nutrisi dalam pencegahan sindrom metabolik.



Gambar 2. Jumlah Publikasi per Tahun

Selain itu, hasil analisis jurnal menunjukkan bahwa publikasi terkonsentrasi pada jurnal-jurnal bereputasi di bidang ilmu pangan dan nutrisi, seperti *Journal of Functional Foods* (36 artikel – 33,96%), *Food Research International* (26 artikel – 24,53%), *International Journal of Biological Macromolecules* (27 artikel – 25,47%), *Food Bioscience* (17 artikel – 16,04%), dan *The Journal of Nutrition* (17 artikel – 16,04%). Dominasi jurnal tersebut menunjukkan bahwa penelitian ini berada pada irisan multidisiplin antara ilmu pangan fungsional, biokimia metabolik, dan nutrisi klinis. Hal ini mengindikasikan bahwa studi

mengenai fermentasi pangan telah bergeser dari pendekatan deskriptif menuju pendekatan translational research berbasis interaksi mikrobiota dan kesehatan metabolik (Valdes et al., 2018; Zmora et al., 2019).



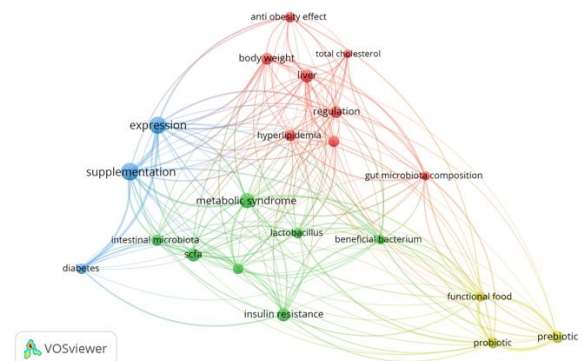
Gambar 3. Jurnal publikasi yang relevan terhadap topik

Secara keseluruhan, hasil analisis deskriptif ini menunjukkan bahwa bidang fermentasi pangan dan mikrobiota usus telah berkembang dari fase eksploratif menuju fase aplikatif dan translational, dengan fokus utama pada hubungan kompleks antara diet, mikrobiota, inflamasi, dan penyakit metabolik seperti obesitas, diabetes tipe 2, dan sindrom metabolik.

2. Analisis Bibliografik

Analisis bibliografik dilakukan untuk mengidentifikasi tema-tema utama dalam penelitian terkait fermentasi pangan, mikrobiota usus, resistensi insulin, dan sindrom metabolik dengan menggunakan perangkat lunak VOSviewer 1.6.20. Seluruh artikel yang telah terseleksi dianalisis menggunakan pendekatan *term co-occurrence* berbasis data teks dengan batas minimum kemunculan sebanyak 10 kali. Hasil pemetaan jaringan (*network visualization*) menunjukkan bahwa literatur yang dianalisis terorganisasi ke dalam empat klaster utama. Masing-masing klaster merepresentasikan fokus kajian yang berbeda namun saling terhubung, meliputi regulasi metabolik, modulasi mikrobiota usus, intervensi pangan

fungsional, serta mekanisme molekuler yang berperan dalam patogenesis gangguan metabolik, sebagaimana diuraikan berikut.



Gambar 4. *Network Visualization* dari Topik Fermentasi Pangan

2.1 Klaster 1 (Pengaruh perubahan komposisi mikrobiota usus terhadap regulasi metabolisme lipid-hepatik)

Perubahan komposisi mikrobiota usus merupakan mekanisme sentral yang menghubungkan konsumsi pangan terfermentasi dengan perbaikan metabolisme lipid-hepatik. Disbiosis mikrobiota usus ditandai menurunnya rasio *Bacteroidetes/Firmicutes* dan berkurangnya bakteri penghasil butirrat memfasilitasi peningkatan permeabilitas epitel kolon, translokasi LPS ke sirkulasi portal, dan aktivasi jalur inflamasi TLR4/NF- κ B intrahepatik, yang secara kolektif mendorong lipogenesis *de novo*, akumulasi trigliserida hati, dan progresi NAFLD/MAFLD (Zhu et al., 2021). Bukti eksperimental mengonfirmasi bahwa pangan terfermentasi membalik proses ini secara protektif, fermentasi barley hitam dengan *Lactobacillus* meningkatkan kolonisasi *Lactobacillus* dan *Bifidobacterium* sekaligus menurunkan deposit lemak hati (Zhu et al., 2021), sementara ko-fermentasi quinoa–barley hitam dengan *L. kisonensis* memperbaiki disbiosis dan manifestasi MAFLD melalui pendekatan transkriptomik dan metabolomik (Lin et al., 2024).

Mekanisme ini bekerja melalui tiga jalur komplementer : (1) produksi SCFA

yang meregulasi gen lipogenik hati; (2) modifikasi metabolisme asam empedu sekunder yang memengaruhi reseptor FXR dan enzim CYP7A1; serta (3) penghambatan reabsorpsi kolesterol di usus halus. Yang et al. (2022), dan Wu et al. (2024), menegaskan bahwa gut–liver axis bekerja secara bidireksional melalui perbaikan mikrobiota memperkuat sawar usus, dan sawar usus yang sehat mengurangi beban inflamasi hepatik sekaligus memediasi efek anti-obesitas melalui aktivasi GPR41/GPR43 yang merangsang sekresi PYY dan GLP-1.

2.2 Klaster 2 (Interaksi mikrobiota usus, SCFA, dan resistensi insulin dalam patogenesis sindrom metabolik)

Disbiosis yang ditandai penurunan *Bifidobacterium* dan *Lactobacillus* secara konsisten dikaitkan dengan defisit produksi SCFA, peningkatan permeabilitas usus, dan inflamasi sistemik derajat rendah yang mengganggu sensitivitas insulin (Fan & Pedersen, 2021; Koh et al., 2016). SCFA — terutama asetat, propionat, dan butirat — bekerja melalui dua jalur utama: (1) pengikatan pada GPR41/GPR43 yang menginduksi sekresi PYY dan GLP-1 sebagai regulator homeostasis energi; dan (2) inhibisi HDAC oleh butirat yang mengubah pola ekspresi gen pro-inflamasi (TNF- α , NF- κ B) sekaligus meningkatkan ekspresi gen terkait sensitivitas insulin (Canfora et al., 2015).

Bukti intervensi pangan memperkuat jalur ini adalah isolasi fukoidan dari *Acaudina molpadioides* memperbaiki resistensi insulin melalui aktivasi GPR43 dan kaskade AMPK (Hu et al., 2019). Yoghurt probiotik multispesies memperbaiki resistensi insulin pada tikus diabetes tipe 2 melalui sumbu *intestinal flora–SCFA–intestinal hormones* (Gu et al., 2022), dan polisakarida biji Coix memperbaiki hiperglikemia melalui jalur IGF1/PI3K/AKT yang dimediasi SCFA (Xia et al., 2021). Secara keseluruhan, defisit SCFA bukan sekadar penanda

disfungsi metabolik, melainkan mekanisme kausal yang dapat diintervensi melalui pangan fermentasi.

2.3 Klaster 3 (Efek suplementasi pangan fermentasi terhadap regulasi ekspresi gen dan mekanisme pensinyalan seluler pada patogenesis diabetes melitus)

Pangan fermentasi memodulasi ekspresi gen metabolik melalui dua mekanisme yang bekerja pada level berbeda. Pada level epigenetik, butirat sebagai inhibitor HDAC menginduksi remodeling kromatin yang menurunkan ekspresi gen proinflamasi (TNF- α , IL-6, NF- κ B) sekaligus meningkatkan ekspresi PPAR- γ , IRS-1, dan GLUT-4. Serta menekan SREBP-1c yang mengontrol lipogenesis hepatik (Koh et al., 2016; Shan et al., 2025). Pada level pensinyalan seluler, teh gelap hasil fermentasi liubao memperbaiki resistensi insulin melalui aktivasi jalur PI3K–AKT–PPAR γ –GLUT2 (Zhu et al., 2021), sementara rhubarb yang difermentasi *L. casei* memperbaiki MASLD melalui peningkatan fosforilasi PI3K/AKT/GSK-3 β disertai penurunan ekspresi mRNA TNF- α dan IL-6 (Yuan et al., 2025).

Integrasi kedua mekanisme jalur epigenetik (SCFA–HDAC–PPAR- γ /IRS-1) dan jalur pensinyalan seluler (PI3K/AKT/GLUT-4), menegaskan sifat pleiotropik pangan fermentasi, yakni bekerja bukan hanya pada level mikrobiota, tetapi juga pada regulasi molekuler yang lebih dalam, dengan potensi perubahan ekspresi gen yang bertahan lebih lama dari durasi intervensi itu sendiri.

2.4 Klaster 4 (Pangan Fungsional Berbasis Probiotik dan Prebiotik sebagai Strategi Translasional Pencegahan Sindrom Metabolik)

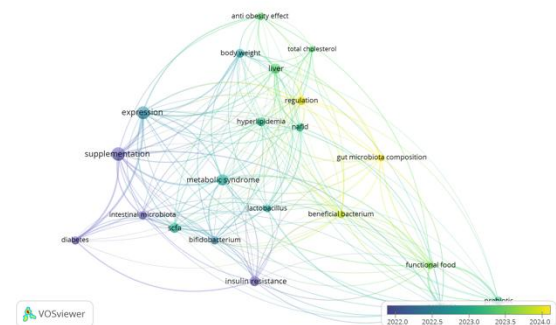
Probiotik memperbaiki komposisi mikrobiota melalui kompetisi kolonisasi, penguatan *tight junction* epitel kolon, dan stimulasi produksi SCFA. Studi klinis dan praklinis secara konsisten menunjukkan efek penurunan glukosa darah puasa, perbaikan profil lipid, dan reduksi marker inflamasi pada kondisi obesitas dan prediabetes (Obayomi et al., 2024). Gu et al. (2022), mendemonstrasikan bahwa kombinasi *L. acidophilus*, *L. rhamnosus*, *B. lactis*, dan *S. thermophilus* dalam yoghurt probiotik memperbaiki toleransi glukosa, HbA1c, dan profil lipid pada tikus diabetes melalui perbaikan simultan barrier usus dan struktur mikrobiota. Prebiotik seperti inulin dan oligosakarida tidak hanya memodulasi komposisi mikrobiota, tetapi juga memengaruhi jalur pensinyalan seluler dan modifikasi epigenetik terkait pencegahan sindrom metabolik (Neri-Numa & Pastore, 2020; Zhang et al., 2023).

Dalam konteks pangan lokal Indonesia, tempe, oncom, tape singkong, dan minuman fermentasi berbasis sereal lokal merupakan sumber probiotik dan postbiotik alami yang secara inheren bersifat sinbiotik, namun belum banyak dieksplorasi secara sistematis. Kim et al. (2025) telah mendemonstrasikan potensi terapeutik nyata dari probiotik turunan kimchi (*Weissella confusa* WIKIM51), membuka peluang komparatif untuk produk fermentasi tradisional Indonesia dengan metodologi serupa. Integrasi probiotik dan prebiotik dalam bentuk sinbiotik menunjukkan efek sinergis yang lebih kuat, dan intervensi berbasis pangan fungsional lokal Indonesia merupakan strategi yang mekanistik terjustifikasi dan memiliki potensi translasional tinggi untuk pencegahan sindrom metabolik.

2.5 Analisis Overlay Visualization dan Density Visualization

Berdasarkan analisis lebih lanjut, kami mengidentifikasi riwayat tren penelitian tentang fermentasi pangan dan sindrom metabolik yang terbagi menjadi

tiga fase (Gambar 5). *Overlay visualization* dan *density visualization* merupakan suatu fitur analitik bibliometrik Vosviewer yang memetakan tren waktu publikasi dan kepadatan keterkaitan antar istilah dalam jaringan ko-sitasi.

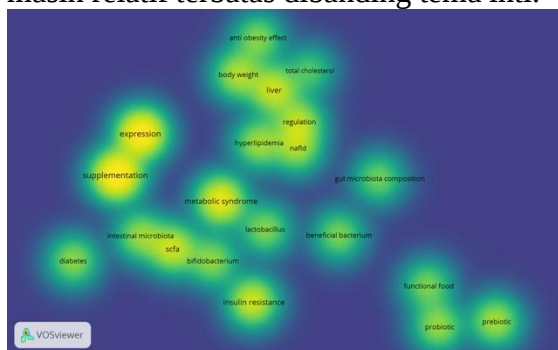


Gambar 5. *Overlay Visualization* dari Topik Fermentasi Pangan

Hasil *overlay visualization* (Gambar 5) menunjukkan pola evolusi tematik yang terstruktur dalam tiga fase. Pada fase awal (sekitar 2022), fokus penelitian didominasi oleh istilah seperti *diabetes*, *supplementation*, *intestinal microbiota*, dan *insulin resistance*, yang mencerminkan orientasi penelitian pada mekanisme patofisiologi dasar interaksi mikrobiota terhadap gangguan regulasi glukosa. Pada fase transisi (2023), terjadi pergeseran menuju tema yang lebih integratif mencakup *metabolic syndrome*, SCFA, *Lactobacillus*, dan *Bifidobacterium* menandai peningkatan perhatian terhadap mekanisme fungsional spesifik mikrobiota dalam regulasi metabolisme. Pada fase terbaru (2023–2024), penelitian semakin terkonsentrasi pada istilah seperti *functional food*, *prebiotic*, dan *gut microbiota composition*, dengan nilai rata-rata tahun publikasi tertinggi untuk *gut microbiota composition* (rata-rata 2024.0). Pola ini memiliki implikasi intelektual yang penting: penelitian sedang bergeser dari kajian efek umum suplementasi menuju karakterisasi spesifik komposisi mikrobial sebagai target intervensi. Pergeseran ini secara langsung menciptakan celah penelitian (*research gap*) yang relevan

dengan judul penelitian ini, yaitu identifikasi komposisi mikrobiota spesifik yang dimodulasi oleh pangan lokal Indonesia dalam konteks sindrom metabolik.

Hasil *density visualization* (Gambar 6) memperkuat interpretasi ini dengan menunjukkan distribusi intensitas penelitian yang tidak merata. Area dengan kepadatan tinggi (warna kuning) terpusat pada istilah *expression*, *supplementation*, *metabolic syndrome*, *insulin resistance*, *SCFA*, *intestinal microbiota*, *Bifidobacterium*, dan *Lactobacillus* mengindikasikan bahwa mekanisme biologis dasar dan intervensi berbasis suplementasi merupakan inti penelitian yang telah mapan. Sementara itu, area dengan kepadatan lebih rendah (warna hijau-biru) mencakup *functional food*, *prebiotic*, dan *probiotic*, mengindikasikan bahwa meskipun topik ini sedang berkembang, intensitas kajian ilmiahnya masih relatif terbatas dibanding tema inti.



Gambar 6. *Density Visualization* dari Topik Fermentasi Pangan

Secara keseluruhan, kedua visualisasi ini secara bersama-sama mengindikasikan bahwa bidang ini sedang dalam transisi dari fase mekanistik menuju fase intervensi aplikatif. Posisi *gut microbiota composition* sebagai istilah paling mutakhir, dikombinasikan dengan kepadatan penelitian yang masih moderat pada *functional food* dan *prebiotic*, menunjukkan bahwa penelitian berbasis pangan fungsional lokal yang menghubungkan karakterisasi komposisi mikrobial dengan dampak metabolik

merupakan area yang memiliki nilai novelty tinggi dan relevan secara translasional.

2.6 Dari fermentasi ke sindrom metabolik : Sintesis Lintas Klaster

Pembacaan lintas klaster mengungkapkan bahwa jalur biologis yang dibahas di setiap klaster sesungguhnya merepresentasikan lapisan-lapisan berurutan dari satu proses patofisiologis tunggal, “bagaimana fermentasi pangan memodulasi ekosistem usus hingga berdampak pada pencegahan sindrom metabolik di tingkat sistemik”.

2.6.1 Hubungan Klaster 1 dan Klaster 2 : Gut–Liver Axis sebagai Titik Temu Metabolisme Lipid dan Resistensi Insulin

Klaster 1 dan 2 berbagi premis biologis yang sama: disbiosis mikrobiota usus penurunan rasio *Bacteroidetes/Firmicutes*, berkurangnya bakteri penghasil butirir, serta menurunnya *Bifidobacterium* dan *Lactobacillus* merupakan pemicu awal disfungsi metabolik lintas organ. Perbedaannya hanya pada organ target: Klaster 1 menekankan konsekuensi hepatik (MAFLD, hiperlipidemia) melalui translokasi LPS dan aktivasi TLR4/NF- κ B, sementara Klaster 2 menyoroti resistensi insulin sistemik melalui kegagalan aktivasi GPR41/GPR43 dan gangguan kaskade IGF1/PI3K/AKT. Keduanya berkonvergensi pada satu mediator: defisit SCFA. Implikasinya, intervensi fermentasi pangan yang berhasil meningkatkan produksi SCFA akan secara simultan memperbaiki fungsi hepatik dan sensitivitas insulin menjelaskan mengapa studi intervensi pangan fermentasi hampir selalu melaporkan perbaikan ganda pada parameter lipid hati sekaligus indeks resistensi insulin (Gu et al., 2022; Yuan et al., 2025).

2.6.2 Hubungan Klaster 2 dan Klaster 3: Dari Metabolit Mikrobial ke Regulasi Genomik

Penghubung mendasar antara Klaster 2 dan 3 adalah butirrat. Dalam Klaster 2, butirrat bekerja sebagai ligan GPCRs yang menekan inflamasi akut. Dalam Klaster 3, butirrat yang sama berperan sebagai inhibitor HDAC yang memodifikasi asetilasi histon dan mengubah aksesibilitas promotor gen-gen metabolik kunci (PPAR- γ , IRS-1, GLUT-4, SREBP-1c) secara lebih *durable* (Koh et al., 2016; Shan et al., 2025). Ini bukan dua fungsi terpisah, melainkan dua skala waktu dari efek butirrat yang sama, yaitu efek cepat melalui reseptor membran, dan efek jangka panjang melalui *epigenetic reprogramming*. Gabungan temuan kedua klaster mengindikasikan bahwa pangan fermentasi bekerja melalui dua lapis proteksi lapisan cepat-reversibel melalui aktivasi reseptor dan kinase, serta lapisan stabil melalui regulasi epigenetik suatu dimensi yang sangat relevan untuk pencegahan sindrom metabolik yang membutuhkan modifikasi risiko jangka panjang.

2.6.3 Hubungan Klaster 1, 2, dan 3 dengan Klaster 4: Dari Mekanisme ke Aplikasi Translasional

Klaster 4 berfungsi sebagai jembatan antara temuan mekanistik dari Klaster 1–3 dengan aplikasi berbasis pangan di dunia nyata. *Functional food* berbasis probiotik dan prebiotik yang menjadi fokus Klaster 4 pada hakikatnya merupakan strategi yang dirancang untuk mengintervensi secara bersamaan ketiga jalur yang diuraikan dalam Klaster 1–3: (1) memperbaiki komposisi mikrobiota usus untuk memulihkan produksi SCFA dan melindungi gut–liver axis (Klaster 1); (2) meningkatkan kadar SCFA untuk mengaktifkan jalur GPCRs dan AMPK/PI3K/AKT demi memperbaiki sensitivitas insulin (Klaster 2); dan (3) memastikan ketersediaan butirrat yang

memadai untuk mempertahankan regulasi epigenetik gen-gen metabolik kunci (Klaster 3).

Sinbiotik adalah formulasi probiotik dan prebiotik yang secara teoretis merupakan strategi paling komprehensif karena mengintervensi dua simpul sekaligus, menyediakan inokulum bakteri menguntungkan (probiotik) sekaligus substrat fermentasi yang menopang pertumbuhannya (prebiotik), sehingga menghasilkan peningkatan produksi SCFA yang lebih berkelanjutan dibandingkan intervensi tunggal (Neri-Numa & Pastore, 2020; Obayomi et al., 2024). Dalam kerangka ini, pangan fermentasi tradisional Indonesia seperti tempe, oncom, dan tape secara inheren bersifat sinbiotik karena mengandung mikroorganisme hidup (*Rhizopus* spp., *Lactobacillus* spp.) sekaligus substrat karbohidrat kompleks dan serat yang belum terfermentasi sempurna, suatu kombinasi yang secara ekologis mendukung kolonisasi dan pertumbuhan bakteri menguntungkan di usus penerima.

Temuan dari Klaster 4 juga mengklarifikasi mengapa respons terhadap intervensi probiotik atau prebiotik bersifat individual dan konteks-spesifik: efektivitas fungsional sangat bergantung pada komposisi awal mikrobiota host, yang pada populasi Indonesia dapat berbeda secara substansial dari populasi studi yang didominasi subjek Asia Timur atau Eropa. Hal ini memperkuat urgensi penelitian yang secara spesifik menjawab pertanyaan klaster 4 dalam konteks pangan dan mikrobiotipe lokal Indonesia.

2.7 Celah Penelitian Hasil Sintesis Lintas Klaster

Pembacaan integratif terhadap keempat klaster mengidentifikasi empat research gap kritis. Pertama, mayoritas studi menggunakan model hewan pengerat atau in vitro, dengan sangat sedikit RCT pada populasi manusia khususnya populasi Asia Tenggara, sehingga transferabilitas

mekanisme ke mikrobiotipe Indonesia belum dapat diasumsikan. Kedua, hubungan kausal antara perubahan komposisi mikrobiota spesifik dengan perbaikan klinis sindrom metabolik pada konsumen pangan fermentasi lokal Indonesia belum pernah diteliti secara sistematis. Ketiga, dimensi epigenetik berupa perubahan metilasi DNA dan asetilasi histon yang diinduksi butir dari pangan fermentasi lokal belum dieksplorasi pada populasi Indonesia. Keempat, tidak satu pun dari 106 artikel yang dianalisis mengevaluasi pangan fermentasi tradisional Indonesia seperti tempe, oncom, dan tape dalam kerangka mekanistik lintas klaster. Secara keseluruhan, justifikasi biologis dasar telah cukup kuat; yang masih kurang adalah bukti empiris konteks-spesifik, siapa populasinya, pangan lokal apa yang dikonsumsi, dan bagaimana komposisi mikrobiotanya berubah, dan inilah pertanyaan inti yang dituju penelitian ini.

KESIMPULAN

Penelitian ini membuktikan bahwa fermentasi pangan berperan secara mekanistik dalam pencegahan sindrom metabolik melalui empat jalur biologis yang saling terhubung, dengan SCFA khususnya butir sebagai mediator kunci yang bekerja secara simultan pada level reseptor membran, pensinyalan seluler (PI3K/AKT), dan regulasi epigenetik. Analisis bibliometrik menunjukkan akselerasi publikasi signifikan sejak 2020 dengan tren tematik yang bergeser menuju karakterisasi spesifik komposisi mikrobiota sebagai target intervensi. Meskipun demikian, terdapat kesenjangan penelitian yang kritis: tidak satu pun dari 106 artikel yang dianalisis mengevaluasi pangan fermentasi tradisional Indonesia seperti tempe, oncom, dan tape secara sistematis, padahal ketiganya memiliki potensi sinbiotik inheren yang mekanistik terjustifikasi.

SARAN

Penelitian selanjutnya perlu memperluas pencarian literatur ke basis data multisumber (PubMed, Scopus, Web of Science) disertai *quality appraisal* formal untuk meningkatkan rigor metodologis. Lebih penting lagi, uji klinis acak terkontrol yang secara spesifik mengevaluasi efek konsumsi pangan fermentasi lokal Indonesia terhadap parameter sindrom metabolik — disertai sekuensing mikrobiota usus berbasis 16S rRNA pada populasi Indonesia — merupakan agenda penelitian yang paling mendesak untuk mengisi kesenjangan bukti yang teridentifikasi dalam tinjauan sistematis ini.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Kadiri atas dukungan fasilitas dan lingkungan akademik yang kondusif selama pelaksanaan penelitian ini. Penulis juga berterima kasih kepada seluruh peneliti yang karyanya menjadi basis analisis dalam tinjauan sistematis ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Ezenabor, E. H., Adeyemi, A. A., dan Adeyemi, O. S., 2024, Gut Microbiota and Metabolic Syndrome: Relationships and Opportunities for New Therapeutic Strategies, *Scientifica*, vol 2024, artikel no. 4222083, <https://doi.org/10.1155/2024/4222083>.
- Herningtyas, E. H., dan Ng, T. S., 2019, Prevalence and Distribution of Metabolic Syndrome and Its Components among Provinces and Ethnic Groups in Indonesia, *BMC Public Health*, vol 19, artikel no. 377, <https://doi.org/10.1186/s12889-019-6711-7>.
- Semo, D., Reinecke, H., dan Godfrey, R., 2024, Gut Microbiome Regulates

- Inflammation and Insulin Resistance: A Novel Therapeutic Target to Improve Insulin Sensitivity, Signal Transduction and Targeted Therapy, vol 9, artikel no. 35, <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01746-y>.
- Kembabazi, S., Mutambuka, M., Shukri, R., Anwar, F., dan Zawawi, N., 2025, Unlocking the Potential of Resistant Starches from Underutilized Tropical Fruits as Substrates for Fermentation into Short-Chain Fatty Acids, *Journal of Functional Foods*, vol 124, artikel no. 106630, <https://doi.org/10.1016/j.jff.2024.106630>.
- Victoria Obayomi, O., Folakemi Olaniran, A., dan Olugbemiga Owa, S., 2024, Unveiling the Role of Functional Foods with Emphasis on Prebiotics and Probiotics in Human Health: A Review, *Journal of Functional Foods*, vol 119, artikel no. 106337, <https://doi.org/10.1016/j.jff.2024.106337>.
- Moko, E. M., Rawung, L. D., Rahardiyana, D., dan Lihiang, A., 2025, Resistant Starch Type 1 and 2 Macromolecules from Giant Swamp Taro (*Cyrtosperma merkusii*): A Potential Solution for Lipid Metabolism–Regulating Strategies, *International Journal of Biological Macromolecules*, vol 312, artikel no. 144193, <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2025.144193>.
- Lynch, S. V., & Pedersen, O., 2016, The human intestinal microbiome in health and disease, *New England Journal of Medicine*, 375(24), 2369–2379. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1600266>
- Fan, Y., & Pedersen, O., 2021, Gut microbiota in human metabolic health and disease, *Nature Reviews Microbiology*, 19(1), 55–71. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-0433-9>
- Koh, A., De Vadder, F., Kovatcheva-Datchary, P., & Bäckhed, F., 2016, From dietary fiber to host physiology: short-chain fatty acids as key bacterial metabolites, *Cell*, 165(6), 1332–1345. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.05.041>
- Parada Venegas, D., de la Fuente, M. K., Landskron, G., González, M. J., Quera, R., Dijkstra, G., Harmsen, H. J. M., Faber, K. N., & Hermoso, M. A., 2019, Short chain fatty acids (SCFAs)-mediated gut epithelial and immune regulation and its relevance for inflammatory bowel diseases, *Frontiers in Immunology*, 10, 277. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.0277>
- Valdes, A. M., Walter, J., Segal, E., & Spector, T. D., 2018, Role of the gut microbiota in nutrition and health, *BMJ*, 361, k2179. <https://doi.org/10.1136/bmj.k2179>
- Zmora, N., Suez, J., & Elinav, E., 2019, You are what you eat: diet, health and the gut microbiota, *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 16(1), 35–56. <https://doi.org/10.1038/s41575-018-0061-2>
- Zhu, C., Guan, Q., Song, C., Zhong, L., Ding, X., Zeng, H., Nie, P., & Song, L., 2021, Regulatory effects of Lactobacillus fermented black barley on intestinal microbiota of NAFLD rats, *Food Research International*, 147, 110467. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2021.110467>

- Lin, Z., Zhong, L., Jiang, H., Zhu, C., Wei, F., Wu, Y., & Song, L., 2024, Elucidation of the beneficial role of co-fermented whole grain quinoa and black barley with *Lactobacillus* on rats fed a western-style diet via a multi-omics approach, *Food Research International*, 187, 114345. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2024.114345>
- Yang, Y., Li, M., Wang, Q., Huang, H., Zhao, Y., Du, F., Chen, Y., Shen, J., Luo, H., Zhao, Q., Zeng, J., Li, W., Chen, M., Li, X., Wang, F., Sun, Y., Gu, L., Xiao, Z., & Wu, X., 2022, *Pueraria lobata* starch regulates gut microbiota and alleviates high-fat high-cholesterol diet induced non-alcoholic fatty liver disease in mice, *Food Research International*, 157, 111401. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2022.111401>
- Wu, M., Lyu, Y., Xu, H., Luo, H., Yin, X., & Zheng, H., 2024, Raspberry polysaccharides attenuate hepatic inflammation and oxidative stress in diet-induced obese mice by enhancing butyrate-mediated intestinal barrier function, *International Journal of Biological Macromolecules*, 262, 130007, <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2024.130007>
- Canfora, E. E., Jocken, J. W., & Blaak, E. E., 2015, Short-chain fatty acids in control of body weight and insulin sensitivity, *Nature Reviews Endocrinology*, 11(10), 577–591. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.128>
- Hu, S., Wang, J., Wang, J., Yang, H., Yan, X., & Su, L., 2019, Fucoxanthin improves insulin resistance by altering gut microbiota dysfunctions, *Journal of Functional Foods*, 57, 59–67. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2019.03.033>
- Gu, Y., Li, X., Chen, H., Sun, Y., Yang, L., Ma, Y., & Yong Chan, E. C., 2022, Antidiabetic effects of multi-species probiotic and its fermented milk in mice via restoring gut microbiota and intestinal barrier, *Food Bioscience*, 47, 101619. <https://doi.org/10.1016/j.fbio.2022.101619>
- Xia, T., Liu, C.-S., Hu, Y.-N., Luo, Z.-Y., Chen, F.-L., Yuan, L.-X., & Tan, X.-M., 2021, Coix seed polysaccharides alleviate type 2 diabetes mellitus via gut microbiota-derived short-chain fatty acids activation of IGF1/PI3K/AKT signaling, *Food Research International*, 150, 110717. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2021.110717>
- Shan, B., Zhao, C., Peng, C., Miao, Y., Lei, S., Zhao, L., Jia, M., Pan, S., Gong, J., & Wang, Q., 2025, Theabrownin from Pu-erh tea attenuated high-fat diet-induced metabolic syndrome in rat by regulating microRNA and affecting gut microbiota, *International Journal of Biological Macromolecules*, 285, 138368. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2024.138368>
- Zhu, J., Wu, M., Zhou, H., Cheng, L., Wei, X., & Wang, Y., 2021, Liubao brick tea activates the PI3K-Akt signaling pathway to lower blood glucose, metabolic disorders and insulin resistance via altering the intestinal flora. *Food Research International*, 148, 110594. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2021.110594>
- Yuan, H., Zhou, J., Zhang, T., Wu, X., Li, C., Yang, H.-J., Jeong, D. Y., & Park, S., 2025, Fermented rhubarb alleviates

metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease symptoms by modulating gut microbiota and activating the hepatic insulin signaling pathway, *Food Bioscience*, 63, 105720. <https://doi.org/10.1016/j.fbio.2024.105720>

Obayomi, O. V., Olaniran, A. F., & Owa, S. O., 2024, Unveiling the role of functional foods with emphasis on prebiotics and probiotics in human health: A review, *Journal of Functional Foods*, 119, 106337. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2024.106337>

Neri-Numa, I. A., & Pastore, G. M, 2020, Novel insights into prebiotic properties on human health: A review, *Food Research International*, 131, 108973. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2019.108973>

Zhang, H., Zhang, Y., Mu, T., Cao, J., Liu, X., Yang, X., Ren, D., & Zhao, K, 2023, Response of gut microbiota and ileal transcriptome to inulin intervention in HFD induced obese mice, *International Journal of Biological Macromolecules*, 225, 861–872. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2022.11.151>

Kim, Y. A., Kim, S. M., Lee, K., Hwang, S., Lee, G. I., Park, S., Hur, Y. M., Go, Y.-Y., & Kim, Y. J, 2025, Kimchi-derived probiotic intervention improve metabolic health in a sex-specific manner in rat offspring affected by maternal diet and postnatal nutrition, *Journal of Functional Foods*, 129, 106867. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2025.106867>