

3. HASIL REVIEW

3.1. Manfaat Bakteri Asam Laktat (BAL)

3.1.1. Antibakteri

Terdapat mikroorganisme secara alami pada ragam macam substrat yang dapat ditemukan keberadaannya yaitu bakteri asam laktat. Ragam macam dari senyawa metabolit yang diproduksi oleh bakteri asam laktat terbukti baik dan aman. Bakteri asam laktat pada umumnya mampu memiliki manfaat yang memberikan dampak positif dari segi pangan seperti dimanfaatkan sebagai pengawet alami pada produk makanan (Ren *et al.*, 2018). Bakteri asam laktat juga mampu berperan aktif sebagai antimikroba yang dapat memberikan dampak dengan cara memberikan perlakuan inhibisi pada bakteri jahat seperti patogen. Bakteri asam laktat mampu pula dalam menghasilkan suatu komponen antibakteri, contohnya seperti kolon yang mampu resisten terhadap dampak antibiofilm yang dihasilkan oleh biosurfaktan atau bakteriosin (Kim *et al.*, 2020). Produk asam organik seperti contohnya asam propionat serta asam asetat mampu pula berperan sebagai aktivitas antibakteri (Amiot *et al.*, 2016).

Mikrobiota dalam pencernaan mampu berperan sebagai pembatas atau bisa disebut juga dengan *barrier* agar bakteri patogen tidak dapat mengganggu sistem kerja pada organ maupun jaringan (An *et al.*, 2019). Proses fermentasi heterolaktik mampu menimbulkan munculnya senyawa kimia seperti karbondioksida dan juga hidrogen peroksida yang mampu memproteksi pertumbuhan dari bakteri patogen dengan melakukan perlawanan tidak suportif terhadap kondisi lingkungan pencernaan (Woting & Blaut., 2016). Reduksi pH terhadap lumen mampu menimbulkan terjadinya aktivitas antibakteri yang dikarenakan adanya akumulasi dari reuterisiklin serta bakteriosin, adanya proses produksi asetat serta asam laktat, dan terdapat pula bakteri yang terikat pada sel epitel dengan terhalang oleh suatu senyawa yang mengakibatkan berkurangnya produksi toksin (James & Wang, 2019).

Bakteriosin dapat diartikan sebagai metabolit seperti halnya peptida antibakteri yang diproduksi oleh bakteri pada umumnya (Mathur *et al.*, 2020). Dalam teori lain mengatakan

bahwa bakteriosin adalah semacam protein berupa molekul yang tidak termasuk dalam metabolit sekunder dari bakteri asam laktat yang disintesis dalam ribosom, tepatnya senyawa tersebut diproduksi ketika fase akhir pertumbuhan ekponensial (Amiot *et al.*, 2016). Penambahan presipitan senyawa amonium sulfat terhadap efek inhibisi yang ditunjukkan oleh sampel konsentrat akan jauh lebih kuat (Ren *et al.*, 2018). Hal tersebut dapat membuktikan bahwa agen antibakteri dalam bakteri asam laktat berasal dari golongan protein. Komponen antibakteri atau bisa disebut dengan bakteriosin yang diproduksi oleh bakteri asam laktat adalah komponen yang mampu bertahan pada temperatur tinggi berkisar hingga 100°C, maka dari itu mampu berperan sebagai bahan pengawet alami pada makanan yang prosesnya hingga suhu tinggi.

Terdapat tiga kelas berbeda yang dikategorikan pada bakteriosin diantaranya yaitu kelas I, kelas II a hingga II c, serta kelas III. Golongan yang berbeda-beda tersebut mengacu pada hasil dari *strain* bakteri yang memiliki sifat karakteristik berbeda-beda pula. Laktosin, nisin, leukosin, pediosin, plantarisin, laktokosin, enterosin, serta asidosin merupakan berbagai macam jenis dari bakteriosin (Mokoena, 2017). Pada bakteriosin kelas pertama pada umumnya disebut juga dengan lantibiotik, yaitu terdapat macam bakteriosin seperti pediosin, laktokosin, serta nisin.

Kelas pertama berperan aktif dalam memberikan dampak terhadap hilangnya membran sel target yang berpotensi serta sistem kerjanya dengan cara mengkatalisis hidrolisis pada dinding sel target. Pada bakteriosin kelas kedua mampu memiliki karakteristik yang jauh lebih kuat terhadap suhu yang tergolong tinggi, serta memiliki spesifitas pada bakteri khusus seperti *Listeria monocytogenes* yang berperan sebagai bakteri patogen dalam bahan makanan (Lim *et al.*, 2022). *L. plantarum* menunjukkan aktivitas antibakteri terhadap *S. aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, dan *Listeria monocytogenes*. Penghambatan pertumbuhan tertinggi yaitu terhadap *S. aureus* (Ren *et al.*, 2018).

Tabel 2. Aktivitas bakteriosin yang dihasilkan bakteri asam laktat terhadap MRSA

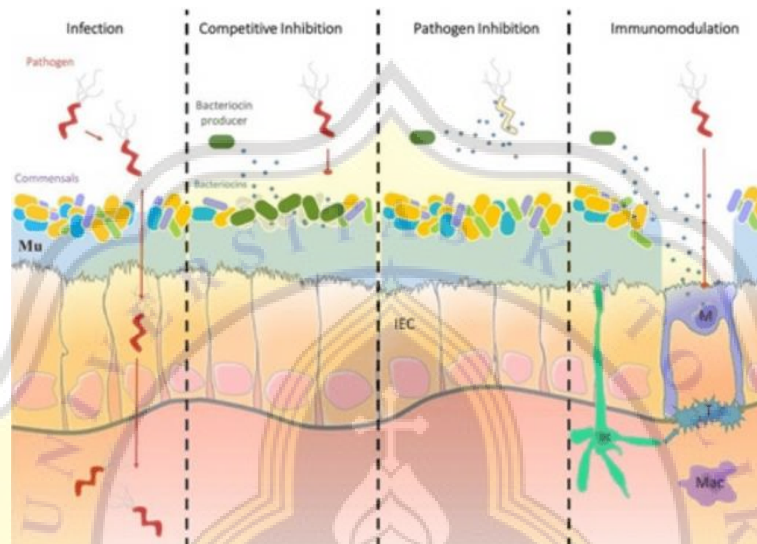
Bakteriosin	BAL	Zona Hambat (mm)		Daya Hambat	Pustaka
		Difusi Sumur	Difusi Cakram		
N/A	<i>L. casei</i>		23	Sangat Kuat	Damania <i>et al.</i> , 2016
Pentocin JL1	<i>L. pentosus</i>	24,3		Sangat Kuat	Jiang <i>et al.</i> , 2017

N/A = not available
keterangan : 5-9 mm (lemah) 15-20 mm (kuat)
 10-14 mm (sedang) >21 mm (sangat kuat)

Bakteriosin yang diproduksi oleh bakteri asam laktat dapat menunjukkan aktivitas antimikroba terhadap *strain* resisten seperti *multidrug-resistant* (MDR) *Staphylococcus aureus*. Studi yang dilakukan oleh Jiang *et al.* (2017) menunjukkan zona penghambatan bakteriosin yang lebih tinggi terhadap beberapa *strain Staphylococcus aureus* yang resisten terhadap beberapa antibiotik sebesar 24,3 mm. Studi yang dilakukan oleh Damania *et al.* (2016) juga menunjukkan bahwa bakteriosin memiliki zona inhibisi *Staphylococcus aureus* sebesar 23 mm. Hasil ini menunjukkan bahwa bakteriosin yang dihasilkan *L. pentosus* lebih aktif dan sangat potensial terhadap inhibisi bakteri patogen *Staphylococcus aureus*.

Bakteriosin mampu bekerja dengan mekanisme yang berbeda-beda. Bakteriosin memiliki peran sebagai senyawa peptida antimikroba yang bertugas membantu ajang kompetisi antara bakteri produsen dengan *strain* bakteri yang lainnya, maka dari itu dalam pencernaan manusia bakteri produsen mampu bertahan dengan baik. *strain E. coli* menjadi salah satu contoh bakteriosin yang berperan sebagai kompetitor dengan memproduksi kolisin untuk tetap bertahan dalam pencernaan, dilain sisi populasi bakteri akan semakin menurun apabila tidak memproduksi kolisin (Jiang *et al.*, 2019). Bakteri patogen yang memiliki dampak negatif bagi pencernaan mampu diinhibisi pertumbuhannya oleh bakteriosin yang memiliki peran sebagai peptida. Bakteri gram positif yang diproduksi oleh bakteriosin memiliki potensi yang lebih kecil dalam memberikan fitur efek peptida dibandingkan dengan bakteri gram negatif yang diproduksi oleh bakteriosin. Hal tersebut dapat terjadi dikarenakan bakteri patogen pada umumnya

yaitu sebagai bakteri gram negatif. Bakteriosin mampu memiliki peran pula sebagai agen pemberi sinyal dalam membantu kelancaran berlangsungnya mekanisme fungsional tingkat multiseluler, yaitu dengan memberikan respon imunitas bagi tubuh inang. Bakteriosin pada konsentrasi yang rendah mampu berperan sebagai agen pengirim sinyal, sedangkan pada konsentrasi yang relatif tinggi cenderung memiliki peran sebagai inhibitor patogen (Jiang *et al.*, 2017).



Gambar 4. Peranan Bakteriosin Sebagai Antibakteri
(Sumber: Emerging Topics in Life Sciences)

Mekanisme kerja bakteriosin terhadap bakteri patogen yaitu meliputi inhibisi kompetitif, inhibisi secara langsung, dan induksi sistem imun. Bakteriosin dikenal selektif, mampu menekan populasi bakteri berbahaya tanpa mempengaruhi populasi bakteri menguntungkan, apabila dibandingkan dengan antibiotik yang justru membunuh sepenuhnya bakteri berbahaya maupun menguntungkan. Bakteriosin mampu menjadi alternatif selain mengandalkan antibiotik yang terkadang menimbulkan bakteri lain yang resisten terhadapnya. Beberapa probiotik yang diketahui menghasilkan bakteriosin antara lain *Pediococcus acidilactici*, *Lactobacillus plantarum*, *Enterococcus faecalis* dan *Leuconostoc mesentroides*.

Menurut Ren *et al.* (2018), pada kondisi lingkungan yang memiliki pH rendah aktivitas antimikroba pada bakteri asam laktat cenderung akan lebih stabil dengan rentang pH 2,0 hingga 6,0. Produksi bakteriosin yang dilakukan oleh bakteri asam laktat mampu dipengaruhi oleh lingkungan substrat serta media pembiakan kultur (Mokoena, 2017).

Bakteriosin yang diproduksi dari bakteri asam laktat mampu berperan aktif dalam memberikan dampak antibakteri dengan adanya mekanisme dari bakteriolisis yang berproses pada membran serta dinding sel bakteri patogen. Bakteri maupun jamur mampu dicegah perkembangannya oleh hidrogen peroksida, bakteriosin, serta asam yang dihasilkan dengan berperan sebagai senyawa metabolit.

Bakteriosin yang diproduksi oleh bakteri asam laktat memiliki tujuan spesifik terhadap spesies bakteri tertentu, maka dari itu kedatangan dari bakteriosin tidak memberikan dampak terhadap populasi bakteri lain yang datang pula pada lingkungan sama (Saiz *et al.*, 2019). Menurut De Filippis *et al.* (2020), aktivitas antimikroba pada bakteriosin memiliki target spektrum yang tergolong rendah serta hanya mampu memiliki peran aktif terhadap bakteri gram positif. Bakteri gram positif tidak lebih resisten terhadap aktivitas antimikroba apabila dibandingkan bakteri gram negatif yang jauh lebih resisten. Hal semacam ini dapat disebabkan karena pada bakteri gram negatif komponen membran lipopolisakarida menghalangi dari difusi senyawa hidrofobik (Bubnov *et al.*, 2018). Bakteriosin memiliki beragam macam manfaat yang manfaatnya dapat berbentuk seperti purifikasi parsial, maupun purifikasi sempurna, *supernatant* serta mampu berperan sebagai biopreservatif pada makanan yang tergolong aman tanpa mengurangi kualitas dari penampilan maupun rasa. Berdasarkan Aritonang *et al.* (2020), bahan makanan yang ditambahkan dengan bakteriosin dengan kisaran hingga 0,9% tetap tidak dapat mengubah kandungan nutrisi yang terdapat dalam bahan makanan tersebut bahkan setelah dilakukan penyimpanan selama 12 hari. Hal tersebut dapat terjadi, yang disebabkan adanya peran dari bakteriosin dalam melakukan degradasi terhadap protein serta dengan menghambat bakteri yang memiliki sifat proteolitik.

Tingkat aktivitas metabolisme yang tergolong rendah dapat mempengaruhi beberapa *strain* bakteri asam laktat, sehingga tidak dapat memproduksi senyawa metabolit. Senyawa metabolit seperti contohnya nisin yang terdapat pada *strain* bakteri asam laktat *Lactococcus lactis* mampu memiliki peran sebagai bahan pengawet alami dengan system kerjanya mencegah perkembangan bakteri patogen serta disfungsi yang dikarenakan oleh jamur serta bakteri (Ren *et al.*, 2018).

Short chain fatty acids (SCFAs) atau sering disebut dengan asam lemak rantai pendek mampu dihasilkan dari kombinasi bahan prebiotik dengan hasil fermentasi yang difermentasi oleh bakteri asam laktat dalam pencernaan manusia. Menurut Carlson *et al.* (2018), SCFAs atau asam lemak rantai pendek merupakan hasil fermentasi dari karbohidrat tak tercerna atau terserap oleh usus halus. SCFAs yang paling banyak yaitu asam asetat, asam propionat, dan asam butirat. SCFAs secara umum berperan dalam mempengaruhi lingkungan kolon agar nutrisi yang kita makan terserap dengan baik. Meningkatnya asam lemak rantai pendek mampu bersifat antagonis terhadap pertumbuhan *strain* bakteri patogen. SCFA's berperan dalam fisiologi saluran cerna, menurunkan inflamasi, meningkatkan penyembuhan jaringan rusak, berkontribusi dalam metabolisme serta diferensiasi sel yang normal (Franco-Robles & Lopez, 2015).

Efek inhibisi bakteri patogen yang berbeda disebabkan oleh *strain* bakteri asam laktat yang berbeda pula, bahkan *strain* bakteri asam laktat yang sama mampu pula dalam memberikan efek inhibisi yang berbeda terhadap bakteri patogen yang berbeda pula. Hal tersebut dapat diketahui dengan didasarkan pada zona inhibisi yang terbentuk. *Strain* bakteri asam laktat seperti *Lactobacillus* mampu dengan efektif melakukan *pressure* terhadap pertumbuhan bakteri patogen yang dilakukan dengan cara menurunkan pH kondisi lingkungan yang dikarenakan oleh produksi dari asam laktat pada kisaran sebesar 10^7 - 10^8 CFU/g (Prakasita *et al.*, 2019). *Strain* bakteri asam laktat seperti *Lactobacillus* mampu memiliki efek inhibisi yang tergolong kuat terhadap beberapa bakteri patogen seperti *Salmonella* spp., serta *S. aureus* dengan ukuran zona inhibisinya lebih dari 8,9 mm (Ren *et al.*, 2018).

Peptida serta asam yang terbentuk sangat menentukan karakteristik dari antimikroba tersebut. Lingkungan ataupun pH sampel yang menurun mampu memiliki dampak terhadap terbentuknya senyawa asam. Pertumbuhan dari bakteri patogen mampu diinhibisi asam laktat yang berupa produk asam organik dari fermentasi bakteri asam laktat yang tergolong lemah. Akumulasi anion pada sel yang mampu menyebabkan mekanisme inhibisi tersebut dengan menghambat pertumbuhan bakteri dikarenakan menurunnya kecepatan pada sintesis makromolekul. Penghambat pertumbuhan bakteri dapat disebabkan wujud tak terdisosiasi dari asam lemah (Heredia-Castro *et al.*, 2015). Metanol sebagai senyawa yang ditambahkan mampu memberikan dampak efektivitas

pada aktivitas antibakteri pada bakteri asam laktat. Hal semacam ini dapat dikarenakan adanya struktur permukaan agen antibakteri yang bersifat intoleran dengan memberikan efek antibakteri cenderung berkurang. Kestabilan aktivitas antimikroba tidak terpengaruh oleh senyawa lain yang ditambahkan seperti sitrat, sodium, surfaktan serta potasium. Hal tersebut dapat disebabkan karena bakteriosin serta senyawa yang serupa dengan bakteriosin memiliki toleransi terhadap beberapa senyawa lain yang berbeda (Ren *et al.*, 2018). Menurut Heredia-Castro *et al.* (2015), bakteriosin merupakan plantarisin serta laktosin yang dihasilkan oleh bakteri *Lactobacillus* spp. dengan kemampuannya dalam mempertahankan aktivitas antimikroba ketika perlakuan penambahan telah berlangsung dengan beragam macam pelarut organik seperti contohnya etanol, metanol, dan butanol. Hal semacam ini dapat membuktikan bahwa komponen bakteriosin adalah senyawa yang tergolong stabil dalam pelarut organik serta mampu larut dalam pelarut tersebut. Pada bakteriosin berjenis laktosin yang ditambahkan dengan sodium sitrat, butanol, sodium laktat serta asam askorbat mampu kehilangan aktivitas antimikroba tersebut.

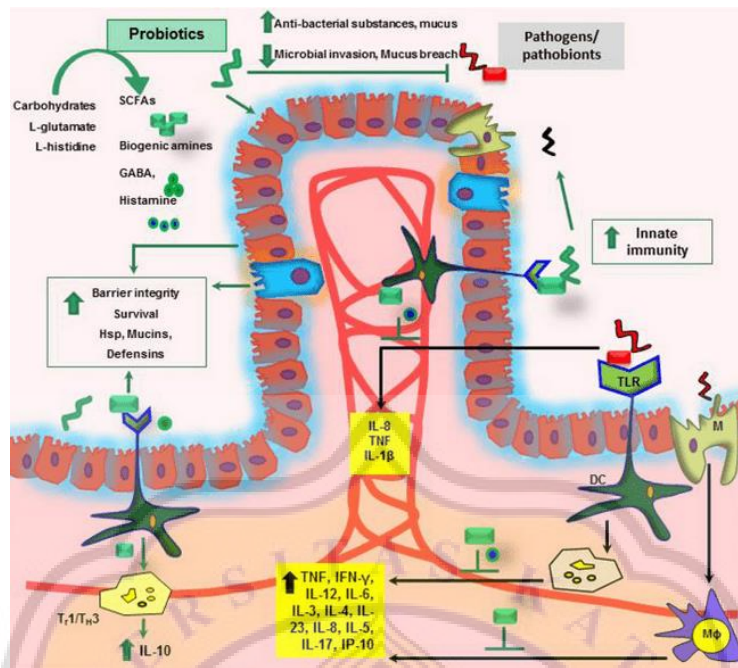
Berbagai macam bakteri asam laktat memiliki keefektifan aktivitas antimikroba yang berbeda pada rentang waktu tertentu. Menurut Ren *et al.* (2018), pada *strain Bacillus subtilis* memiliki batas waktu minimum berkisar 24 jam serta waktu maksimum berkisar 60 jam dalam memberikan efek antimikroba yang lebih optimal. Hal tersebut dapat disebabkan adanya aktivitas antagonis yang ditimbulkan oleh protease yang hilang dalam rentang waktu 24 jam pertama.

Bakteri asam laktat dengan berbagai macam *strain* seperti *L. Casei*, *L. fermentum*, serta *L. acidophilus* mampu memiliki kemampuan sebagai antijamur. Hal tersebut mampu menjadi pembuktian terhadap penghambatan jamur *Candida glabrata* serta *Candida albicans* yang pada umumnya menjadi faktor penyebab infeksi jamur dengan prosentase yang membahayakan. Karakteristik tersebut dikarenakan adanya sifat anti-adhesif bakteri asam laktat yang dimiliki terhadap patogen berupa jamur (Mathur *et al.*, 2020).

3.1.2. Kesehatan Pencernaan

Dalam sistem pencernaan pada manusia khususnya usus, terdapat ragam macam bakteri yang berkembang hidup. Probiotik dapat didefinisikan sebagai mikroorganisme hidup yang apabila diberikan dalam jumlah yang memadai memiliki dampak positif dalam mengubah mikroflora inang serta mengerahkan manfaat kesehatan bagi pencernaan manusia (Shehata *et al.*, 2022). Terdapat dua golongan bakteri yang mampu menyusun komposisi dari mikrobiota pada usus dengan kerja penyusunan sebesar 95% seperti bakteri *Bacteroidetes* serta *Firmicutes* (Lu *et al.*, 2019). Dalam hal ini, spesies bakteri probiotik yang paling dominan yaitu *Ruminococcus* spp. Terdapat bakteri probiotik dalam usus manusia yang menjadi salah satu probiotik dengan populasi terbanyak pada urutan pertama yaitu *Lactobacillus rhamnosus*, pada urutan kedua yaitu *Bifidobacterium animalis* dengan penyusunan mikrobiota dalam usus secara keseluruhan sebesar 10% (Yazdi *et al.*, 2019). Kondisi kesehatan, umur, lingkungan sekitar dan makanan menjadi faktor utama dalam mempengaruhi ragam macam dari komposisi bakteri probiotik pada usus atau pencernaan manusia. Populasi bakteri patogen dapat meningkat pada pencernaan manusia yang memiliki dampak merugikan, apabila tubuh inang sedang dalam kondisi sakit (An *et al.*, 2019).

Penyebab paling utama yang dapat menimbulkan masalah kesehatan pada pencernaan manusia yaitu ketidakseimbangan komposisi mikrobiota dalam usus yang dapat berubah setiap waktu (Zam, 2018). Perubahan komposisi yang terjadi pada mikrobiota usus dapat mempengaruhi berbagai macam perlakuan diet yang masuk menuju tubuh inangnya, hal ini mampu berpotensi sebagai gangguan pencernaan yang tidak baik (Wicinski *et al.*, 2020). Komposisi mikrobiota dalam usus manusia dapat dipengaruhi oleh ragam diet dengan berbasis kandungan lemak tinggi. Hal tersebut mampu menstimulasi prevalensi dari bakteri kurang baik seperti patogen dengan melakukan pelepasan lipopolisakarida sebagai antigen bebas serta mampu menurunkan prevalensi dari bakteri probiotik yang berperan dalam mempertahankan kesehatan usus (Zam, 2018).



Gambar 5. Mekanisme Probiotik pada Saluran Pencernaan
(Sumber: Ganesh dan Versalovic, 2015)

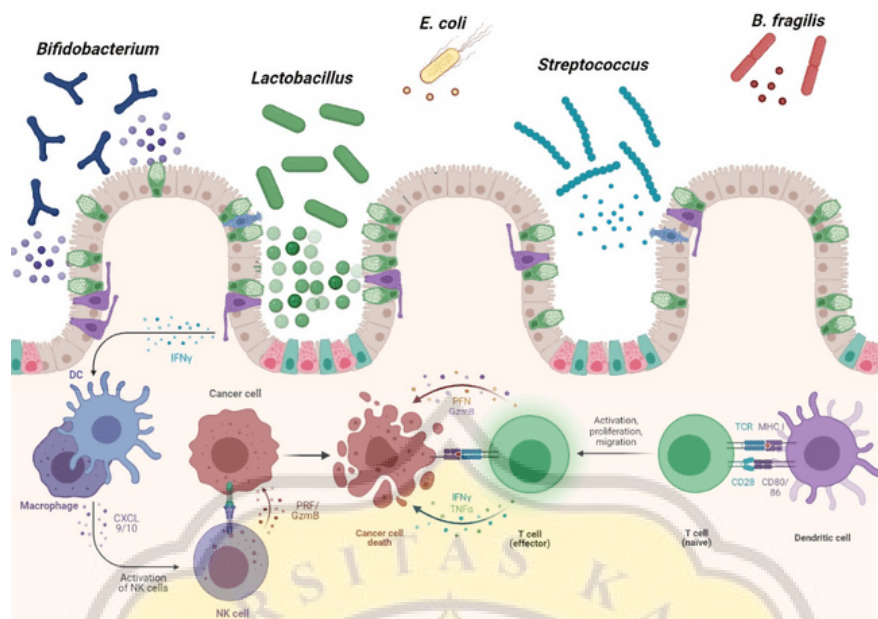
Diet tinggi lemak menunjukkan perubahan besar komposisi mikrobiota dengan peningkatan filum *Firmicutes* dan penurunan *Bacteroidetes*. Keterkaitan hubungan antara vitamin, asam amino atau serat pangan dengan diet makanan mampu diubah menjadi metabolit lain di lumen oleh mikrobiota usus. Beberapa produk dari konversi biokimia tersebut yaitu asam lemak rantai pendek (SCFAs) seperti histamin atau metabolit turunan asam seperti serotonin atau gamma-aminobutirat acid yang memiliki efek menguntungkan pada kesehatan pencernaan manusia (Ganesh dan Versalovic, 2015).

Peningkatan pada integritas batas mukosal mampu menjaga kesehatan usus pencernaan manusia yang dilakukan oleh komponen bakteri asam laktat (Vernocchi *et al.*, 2020). Mikrobiota dalam pencernaan manusia dapat meningkatkan sintesis mucin yang berperan dalam memproteksi organisme dari patogen berbahaya (Wicinski *et al.*, 2020). Lendir usus terdiri dari 80% glikan yang melekat pada protein tulang punggung, dengan menyumbang sekitar 20% dari molekul. *B. thetaiotaomicron* yang merupakan salah satu paling banyak pengguna glikan serbaguna di usus (Woting & Blaut, 2016). Dalam usus pencernaan manusia sangat umum ditemukan salah satu bakteri asam laktat yang berperan aktif dalam pencernaan yaitu *Bifidobacteria*. Kesehatan pencernaan dapat mempengaruhi eksistensi populasi dari *Bifidobacterium* yang secara optimal mampu meminimalisir

penyakit diare. Tingkat obesitas manusia khususnya anak-anak mampu dipengaruhi oleh rendahnya tingkatan dari populasi *Bifidobacterium* dalam pencernaan manusia (Lu *et al.*, 2017). Mikrobiota usus orang dewasa yang sehat didominasi oleh enam filum bakteri yaitu *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria* dan *Verrucomicrobia* (Woting & Blaut, 2016).

Hubungan saling menguntungkan atau bisa disebut dengan mutualisme mampu ditemukan pada keterkaitan hubungan antara bakteri asam laktat dengan sistem kerja pencernaan manusia. Dalam menjaga homeostasis pada tubuh inang agar tetap sehat merupakan salah satu peran utama dari bakteri probiotik. Mengatur komposisi seperti imunoglobulin serta sekresi dari peptida antibakteri dan proses dalam mengikutsertakan komponen mikrobiota saluran cerna merupakan peranan dari tubuh inang. Sistem imunitas pada pencernaan dan juga homeostasis akan diatur oleh jaringan limfoid yang telah memiliki keterkaitan asosiasi terhadap pencernaan (Franco-Robles & Lopez, 2015). Modulasi sistem imunitas, proses penghambatan bakteri patogen, pengoptimalan pencernaan, proses pembuangan senyawa bersifat toksin, produktivitas vitamin serta penyerapan merupakan peran utama dari metabolisme bakteri asam laktat yang mampu berefek positif untuk pencernaan manusia (Franco-Robles & Lopez, 2015).

Para penderita defisiensi terhadap laktase lebih optimal mentoleransi senyawa laktosa pada produk yogurt dibandingkan dengan produk susu (Saiz *et al.*, 2019). Hal semacam ini dapat disebabkan karena terdapat komponen probiotik bakteri asam laktat pada susu fermentasi ataupun yogurt dengan memproduksi suatu enzim laktase. Pada anak-anak yang memiliki usia 6 hingga 36 bulan pada kondisi diarrhea dapat ditemukan suatu solusi bahwa bakteri asam laktat yang berperan sebagai probiotik seperti *Streptococcus faecium* serta *Bactobacillus* mampu berperan secara efektif sebagai agen antibakteri pada penyakit diare (Wang *et al.*, 2021). Telah terbukti bahwa laju pertumbuhan dari sel kanker mampu diturunkan tingkatannya oleh *Strain* bakteri *L. Rhamnosus*. Hal tersebut dapat terjadi dikarenakan adanya eksopolisakarida jenis cbEPS serta rEPS yang berperan sebagai induksi apoptosis dengan aksinya dalam menghambat pertumbuhan sel kanker berkelanjutan. Gluten menjadi faktor utama dalam meminimalisir resiko terkena beberapa penyakit yang dilakukan oleh sinergisitas antara produk fermentasi tersebut dan bakteri asam laktat. Hal tersebut dilakukan dengan cara memblokir jalur polipeptida gluten agar dapat terjadinya interaksi terhadap mukosa pada usus halus (Mathur *et al.*, 2020).



Gambar 6. Probiotik Pada Kanker Kolorektal (Sumber: Torres-Maravilla *et al.*, 2021)

Dysbiosis mikrobiota terkait erat dengan risiko kanker dan pengembangan kanker kolorektal (Gambar 6). *Dysbiosis* dapat diatasi dengan strain probiotik, yang pada dasarnya menggeser komposisi mikrobiota menuju spesies yang lebih menguntungkan. Probiotik telah menjadi agen terapi modulasi host-microbiome yang menjanjikan untuk beberapa penyakit, termasuk kanker kolorektal. Beberapa *strain* bakteri asam laktat yang mampu menjadi agen utama pemulihan penyakit kanker kolorektal pada gambar di atas yaitu seperti *strain Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Lactococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Bacillus*, *Saccharomyces* (Torres-Maravilla *et al.*, 2021).

Bakteri asam laktat mampu berperan aktif pada sistem imun manusia pula, tidak hanya sekedar berperan pada sistem pencernaan manusia saja. Berdasarkan Franco-Robles *et al.*, (2015), *strain* bakteri asam laktat *Staphylococcus aureus* dapat memproduksi immunoglobulin IgA bersifat poliklonal, apabila diinjeksi pada kondisi inaktif. Hal tersebut mampu memberikan hasil imun terhadap antigen yang beragam macam. Menurut An *et al.* (2019), *spices* obat maupun herbal dapat memberikan dampak optimal sebagai pengobatan apabila pada pencernaan manusia terdapat populasi bakteri probiotik menguntungkan yang melimpah. Adanya penghambatan terhadap adhesi ataupun perlekatan antara sel epitel dengan bakteri dalam pencernaan, dan meminimalisir kolonisasi maupun keterlibatan terhadap bakteri patogen.

Berdasarkan terapeutik, mikrobiota yang ada dalam pencernaan dapat dipengaruhi oleh komponen *spices* yang dapat memberikan pengaruh sebagai agen promosi serta inhibisi. Komponen *spices* yang memberikan dampak promosi serta inhibisi bagi mikrobiota dalam pencernaan akan bekerja secara bersamaan pada waktu yang sama. Komponen *spices* dapat memberikan dampak terkait inhibisi terhadap perlekatan sel epitel dalam usus manusia yang dilakukan oleh bakteri patogen potensial, seperti contohnya bakteri *E. coli*, *Campylobacter jejuni*, *Helicobacter pylori*, *Salmonella typhimurium*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Bacillus subtilis*, *Pseudomonas aeruginosa* serta *Shigella dysenteriae*.

Membran terluar yaitu endotoksin atau sering disebut juga dengan LPS akan dilepas oleh bakteri patogen yang ada dalam pencernaan. Permeabilitas pada usus dapat meningkat serta endotoksin dapat masuk menuju sirkulasi darah apabila ekosistem pada pencernaan manusia mengalami gangguan. Peradangan dan penyimpangan yang memiliki sifat metabolik terhadap tubuh berpotensi meningkat apabila konsentrasi endotoksin dalam darah berkurang. Berdasarkan Scazzocchio *et al.* (2020), pengonsumsi *spices* dapat memberikan efek terhadap keseimbangan antara komposisi mikrobiota dalam pencernaan serta kesehatan pencernaan manusia. *Bacteroidetes* serta *Firmicutes* memiliki filum yang mampu berperan sebagai indikator penunjuk homeostasis dalam mikrobiota pencernaan manusia.

3.2. Kandungan Substrat *Spices* Dalam Meningkatkan Pertumbuhan BAL

3.2.1. Metabolit Sekunder

Metabolit primer dihasilkan dari mikrobiota dalam usus manusia atau yang sering disebut dengan *gut microbiota*. Metabolit primer tersebut berperan untuk mengubah menjadi berbagai molekul kecil yang nantinya menjadi suatu metabolit sekunder dengan memiliki beberapa fungsi sendiri. Karakteristik fisiologis pada mikrobiota pencernaan manusia dapat dipengaruhi oleh kombinasi antara pola asupan makanan dengan rentan waktu jangka pendek serta jangka panjang.

Penurunan nilai pH yang semakin besar pada beberapa kultur disebabkan karena terdapat produk fermentasi berupa asam lemak rantai pendek atau *short chain fatty acid* (SCFAs) yang memiliki peran sebagai kontributor terhadap penurunan pH lingkungan (Boets *et al.*, 2017). Pada umumnya penurunan nilai pH yang lebih besar yaitu pada masa inkubasi 0 hingga 12 jam, dan pada masa inkubasi 12 hingga 24 jam penurunan nilai pH jauh lebih kecil. Komponen dari asam lemak rantai pendek atau *short chain fatty acid* (SCFAs) yang eksisten mampu memberikan dampak menguntungkan bagi populasi bakteri baik seperti *Bifidobacterium* sebagai bakteri yang bersifat probiotik.

Komponen asam lemak rantai pendek atau *short chain fatty acid* (SCFAs) mampu menjadi kontributor dalam menurunkan kondisi pH lingkungan, maka dari itu kondisi lingkungan dengan pH yang relatif rendah dapat secara optimal menjadi penghambat pertumbuhan dari bakteri patogen serta mampu mensupport proliferasi bagi bakteri probiotik (Wang *et al.*, 2020). Butirat yang menjadi salah satu komponen asam lemak rantai pendek atau *short chain fatty acid* (SCFAs) mampu meningkatkan aktivitas antibakteri terhadap bakteri patogen. Asam lemak rantai pendek atau *short chain fatty acid* (SCFAs) pada pencernaan manusia mampu dikonversi menjadi turunan dari asam lemak rantai pendek yang bersifat aromatik seperti fenilbutirat serta fenilasetat (Vernocchi *et al.*, 2020).

3.2.2. Senyawa Tak Terdigesti

Proses dalam mendapatkan sumber energi krusial dan utama untuk mikrobiota usus manusia biasa disebut juga dengan fermentasi karbohidrat seperti contohnya pada beberapa macam bakteri probiotik yaitu *Bifidobacterium* serta *Lactobacillus*. Tetapi secara tidak langsung terdapat komponen karbohidrat yang sukar terdegradasi secara enzimatis dalam usus halus manusia seperti contohnya pati resisten dan juga komponen serat. *Spices* seperti jahe dan kunyit memiliki kandungan di dalamnya seperti berbagai macam jenis gula. Terdapat berbagai macam jenis gula dengan beragam kandungan yang prosentasenya tergolong kecil diantaranya yaitu rhamnosa, fukosa, glukosamin, arabinosa, xilosa, galaktosa, ribosa, mannosa, asam glukuronat dan asam galakturonat (Peterson *et al.*, 2019).

Glukosa menjadi salah satu gula yang mampu mendominasi serta memiliki prosentase paling besar, namun pada fruktosa tidak ditemukan faktanya terkait gula yang mampu mendominasi dan juga dengan prosentase yang besar (Peterson *et al.*, 2019). Dalam usus manusia, kandungan serat yang tak terdigesti akan difermentasi serta mampu menghasilkan asam lemak rantai pendek atau *short chain fatty acid* (SCFAs) untuk sumber energi yang akan digunakan dengan sesegera mungkin untuk tubuh inang. Asam lemak rantai pendek atau *short chain fatty acid* (SCFAs) mampu dalam menghambat koloni bakteri patogen yang akan terbentuk. Salah satu indeks keberlangsungan aktivitas metabolik yang dilakukan oleh mikrobiota pencernaan manusia merupakan proses produksi dari asam lemak rantai pendek (Boets *et al.*, 2017).

Produk karbohidrat terfermentasi seperti hemiselulosa, dan gum pektin adalah komponen yang sukar dicerna dalam tubuh manusia oleh enzim. Dengan dukungan mikrobiota usus, komponen ini menjalani metabolisme anaerobik, yang kemudian memproduksi produk seperti halnya gas serta asam lemak rantai pendek. Butirat, propionat, dan asetat merupakan contoh asam lemak rantai pendek asam lemak rantai pendek yang diproduksi. Asam lemak rantai pendek dapat berperan menjadi antioksidan, anti-inflamasi, anti-kanker, efek kesehatan lainnya pada tubuh seperti berperan pada fisiologi pencernaan dan kekebalan. Aktivitas antioksidan ekstrak jahe telah dibuktikan secara *in vitro* mampu menghambat radikal hidroksil dan produk peroksidasi lipid (Yashin *et al.*, 2017). Asetat bertindak sebagai substrat dalam mekanisme glukoneogenesis serta lipogenesis. Komponen karbohidrat yang sukar dicerna oleh tubuh inang dapat merangsang produksi inkretin sebagai sumber energi untuk ketersediaan mikrobiota serta kelancaran pencernaan manusia, dan menghasilkan asam lemak rantai pendek atau *short chain fatty acid* (SCFAs) (Vernocchi *et al.*, 2020).

Komponen gula dalam ekstrak *spices* yang ditambahkan merupakan sumber bahan pokok untuk keberlangsungan metabolisme serta pertumbuhan sel probiotik bakteri asam laktat. Berdasarkan Duda-Chodak *et al.* (2015), bakteri asam laktat dapat tumbuh dengan baik, dengan adanya pula signifikansi komponen yang dapat menurun seperti contohnya glukosa, galaktosa, serta fruktosa. Ketika sebelum fermentasi kandungan komponen gula masing-masing secara berurutan yaitu 47%, 0,55%, dan 39%, sedangkan setelah proses fermentasi cenderung menurun secara signifikan yang kandungan gula tersebut menjadi

28%, 19%, dan 18%. Jenis ragam macam gula tersebut lebih mungkin diproses oleh *Lactobacillus* dibandingkan sukrosa. Kandungan oligosakarida dalam sampel larutan ekstrak kunyit dapat berkurang 1%, dikarenakan gula dalam sampel digunakan oleh probiotik sebagai sumber nutrisi untuk metabolismenya.

Tabel 3. Pengaruh Penambahan Jahe dan Kunyit terhadap Pertumbuhan Bakteri Asam Laktat (BAL) dengan Studi Berbasis In-Vitro

BAL	Spices	Sampel	Waktu (jam)	BAL (0 jam)	BAL (x jam)	Pustaka
<i>Enterococcus</i> spp.		500 dalam		5,42 ± 0,33	4,79 ± 0,66	
	Jahe	40 ml	24	7,47 ± 0,47	6,18 ± 0,70	Wang <i>et al.</i> , 2020
<i>Bifidobacterium</i> spp.				log CFU/ml	log CFU/ml	
<i>L. brevis</i> ,	<i>L.</i>	20 mg			5,30 ± 0,25	
<i>fermentum</i> ,	<i>L.</i>				CFU/g	
<i>acidophilus</i> ,	<i>L.</i>	Jahe	168	0,00 ± 0,00	6,43 ± 0,21	Olaniran <i>et al.</i> , 2015
<i>plantarum</i> ,		40 mg			CFU/g	
<i>B. animalis</i>				5,23 ± 0,26	6,50 ± 0,12	
	Kunyit		24	log CFU/ml	log CFU/ml	Yazdi <i>et al.</i> , 2019
<i>L. rhamnosus</i>				6,66 ± 0,29	8,83 ± 0,32	
				log CFU/ml	log CFU/ml	

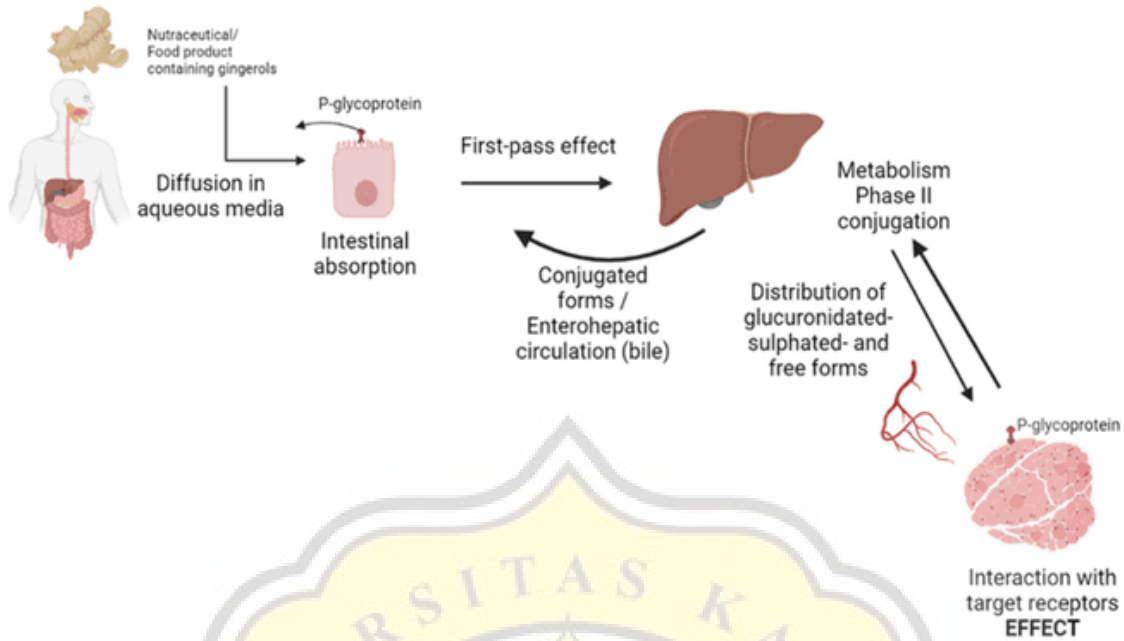
Pada tabel 3. terkait penelitian berbasis *in vitro* berdasarkan rekayasa lingkungan yang mirip dengan sistem pencernaan manusia menunjukkan bahwa bahan *spices* berperan sebagai prebiotik yang dapat bertahan dalam kondisi realistis yang terjadi pada saluran cerna manusia dan dapat diolah oleh BAL serta mampu memberikan dampak rangsangan peningkatan pada populasi bakteri probiotik.

Terlihat pada tabel 3. produk jahe diketahui bahwa berbagai bakteri yang terdapat pada kultur sampel tersebut sebagian besar populasi paling banyak yaitu bakteri asam laktat. Jumlah populasi BAL mengalami peningkatan terus menerus serta pertumbuhan bakteri akan semakin baik apabila difermentasi pada suhu yang rendah (Olaniran *et al.*, 2015). Bahan pangan mengandung bahan atau senyawa yang mampu digunakan sebagai substrat oleh bakteri dalam meningkatkan jumlah populasinya. Menurut Lu *et al.*, (2017),

kandungan komponen yang berbeda pada setiap *spices* memiliki dampak rangsangan peningkatan terhadap pertumbuhan bakteri yang berbeda-beda. Penyerapan nutrisi dalam bahan pangan mampu berjalan secara optimal yang dipengaruhi oleh alterasi metabolisme bakteri dalam saluran pencernaan manusia.

Menurut Olaniran *et al.* (2015), mengatakan bahwa ekstrak *spices* jahe apabila ditambahkan pada pasta tomat mampu menghasilkan pertumbuhan populasi ragam macam *strain* bakteri asam laktat yang jauh lebih signifikan dibandingkan dengan ekstrak bawang putih yang ditambahkan. Berbagai macam *strain* bakteri asam laktat yang dilakukan pengamatan yaitu *L. plantarum*, *L. brevis*, *L. acidophilus*, serta *L. fermentum*. Peningkatan dosis atau konsentrasi ekstrak jahe dan kunyit tidak selalu dapat berbanding lurus dengan meningkatnya populasi *strain* bakteri asam laktat. Dapat diketahui seperti contohnya penambahan komponen ekstrak kunyit dalam meningkatkan keoptimalan populasi bakteri *L. plantarum* justru terjadi dalam dosis komponen yang tergolong rendah yaitu 1 ppm.

Terlihat pada Gambar 7. mengenai skema rute bioaksesibilitas dan bioavailabilitas gingerol dalam organisme. Gingerol dan turunannya merupakan senyawa yang larut dalam lemak, oleh karena itu mampu melakukan penyerapan secara pasif pada difusi yang melintasi epitel usus. Bioaksesibilitas adalah penentuan langkah pembatas awal pada senyawa yang dapat memberikan efek pada organisme tertentu. Jenis senyawa flavonoid yaitu gingerol tidak secara alami ada dalam bentuk glikosilasi, namun gingerol adalah substrat dari P-glikoprotein. Protein tersebut bekerja pada bagian luar membran enterosit di usus kecil. P-glikoprotein berperan sebagai penghalang utama untuk penyerapan usus sebagai mekanisme pertahanan terhadap racun. Metabolit hidrofilik 6-gingerol glucuronide disekresi dalam empedu menuju usus kecil. Selanjutnya dihidrolisis oleh β -glukuronidase usus (Arcusa *et al.*, 2022).



Gambar 7. Skema Rute Bioaksesibilitas dan Bioavailabilitas Gingerol dalam Organisme
(Sumber: Arcusa *et al.*, 2022)

Ekstrak jahe serta kunyit yang ditambahkan sebesar 1% pada kultur bakteri yang dihasilkan dari tinja manusia dapat menunjukkan hasil yang beragam macam. Ekstrak kunyit yang ditambahkan mampu memiliki peranan yang lebih besar dalam berkontribusi terhadap peningkatan populasi dalam ekosistem pencernaan dibandingkan dengan ekstrak jahe yang ditambahkan. Ekstrak kunyit yang ditambahkan mampu meningkatkan secara optimal dan signifikan terhadap total populasi bakteri *Rikenellaceae* sebesar $p < 0,0001$ serta *Coriobacteriaceae* sebesar 0,0001, namun beberapa populasi bakteri lain jumlah peningkatannya tidak terlalu optimal dan signifikan (Peterson *et al.*, 2019).

Menurut Lu *et al.* (2019), Orang dewasa yang mengonsumsi suplemen *spices* sebanyak 5 gram mampu meningkatkan jumlah populasi bakteri *Bifidobacterium* yang lebih banyak daripada mengonsumsi kapsul *plasebo*. Bertumbuhnya populasi bakteri *Bifidobacterium* dapat memiliki keterkaitan yang berbanding lurus dengan manfaat metabolit yang diproduksi dalam menjaga kesehatan tubuh manusia. Berbagai macam contoh metabolit tersebut yaitu konjugasi asam linoleat, bakteriosin, serta asam lemak rantai pendek atau *short chain fatty acid* (SCFAs). Terdapat korelasi lain yaitu korelasi berbanding terbalik antara pertumbuhan bakteri *Bifidobacterium* dengan massa indeks tubuh atau biasa disebut *body mass index* (BMI).

kurkumin murni mampu meningkatkan keanekaragaman mikrobiota sebesar 69%, serta apabila mengonsumsi *placebo* justru menurunkan keanekaragaman mikrobiota sebesar 15%. Kandungan kurkuminoid pada kunyit tidak mampu secara langsung dimanfaatkan oleh mikrobiota sebagai energi utama. Oleh karena itu, kesesuaian kalimat yang lebih tepat dikatakan yaitu bahwa kunyit mengandung kurkuminoid yang memiliki sifat menyerupai prebiotik. Penyerapan di usus halus yang kurang optimal membuat kunyit serta berbagai macam kandungan dalam kunyit lebih potensial menjadi senyawa dengan sifat menyerupai prebiotik dikarenakan tingginya konsentrasi kandungan tersebut yang sukar dicerna. Kadar kurkumin pada kunyit mampu difermentasi dengan beberapa *strain Lactobacillus* dalam meningkatkan kadar senyawa kurkumin yang lebih tinggi (Yong *et al.*, 2019).

Tabel 4. Fermentasi Antara Kandungan Kurkumin dengan *Strain Lactobacillus*

<i>Strain</i> BAL	Kandungan kurkumin sebelum fermentasi (mg/g)	Kandungan kurkumin setelah fermentasi (mg/g)
<i>L. fermentum</i>	1.855 ± 0.026	2.03 ± 0.012
<i>L. plantarum</i>		1.971 ± 0.010

(Sumber: Yong *et al.*, 2019)

Fermentasi dengan *Lactobacillus* meningkatkan kandungan kurkumin (Tabel 4). Setelah fermentasi, kandungan kurkumin meningkat secara signifikan sebesar $9,62 \pm 1,17\%$ ($p < 0,05$) dalam kunyit yang difermentasi oleh *L. fermentum* dan $6,26 \pm 0,95\%$ pada kunyit yang difermentasi oleh *L. plantarum*, dibandingkan dengan kunyit yang tidak difermentasi. Secara keseluruhan, kandungan kurkumin dalam kunyit sangat nyata ditingkatkan melalui fermentasi dengan *strain Lactobacillus* (Yong *et al.*, 2019).

Pertumbuhan dari bakteri *Lactobacillus rhamnosus* serta *Bifidobacterium animalis* yang dirangsang dengan penambahan komponen bahan glukosa hanya mampu berkembang biak secara optimal dalam 24 jam pertama (Yazdi *et al.*, 2019). Glukosa merupakan sumber energi krusial dan utama yang pada umumnya digunakan oleh populasi kultur bakteri untuk bertumbuh, namun setelah lebih dari 48 jam, jumlah bakteri akan menurun. Populasi bakteri asam laktat yang disuplementasi oleh ekstrak kunyit mengalami

pertumbuhan yang stabil hingga pertumbuhan di waktu 72 jam dan seterusnya. Menurut Yazdi *et al.* (2019), apabila dibandingkan dengan prebiotik inulin pada umumnya, dampak penambahan komponen ekstrak kunyit jauh lebih efektif dan tinggi dalam merangsang pertumbuhan populasi bakteri asam laktat.

Komponen glukosa yang sediaannya berlimpah mampu digunakan sebagai sumber energi utama untuk perkembangbiakan bakteri. Hal ini menyebabkan pH menurun secara drastis. Lebih lanjutnya, produksi asam yang nantinya terjadi akan menimbulkan adanya inhibisi katabolik yang berakibat pada penghambatan pertumbuhan bakteri lebih lanjut. Kurkumin mempengaruhi penurunan bakteri patogen seperti *Prevotellaceae*, *Bacteroidaceae*, dan *Rikenellaceae* (McFadden *et al.*, 2015). Sedangkan pada jahe memiliki minyak atsiri yang kuat dalam menghambat bakteri patogen seperti *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans* dan *Aspergillus niger* (Sharifi-Rad *et al.*, 2017). Suatu sampel dengan dilakukan penambahan ekstrak kunyit, pH cenderung lebih stabil pada 24 jam pertama. Ragam macam senyawa karbohidrat yang kompleks mampu menanggulangi proses digesti komponen oleh bakteri probiotik dalam pencernaan. Hal tersebut menimbulkan pH menjadi menurun secara perlahan serta mengakibatkan teraktivasinya jalur metabolik yang lain (Yazdi *et al.*, 2019).

Perbedaan peningkatan terhadap populasi bakteri *L. rhamnosus* serta *B. animalis* dapat terlihat adanya perbedaan nyata yang diakibatkan oleh penambahan ekstrak kunyit. Laju pertumbuhan pada populasi *B. animalis* terlihat lebih tinggi dibandingkan dengan populasi *L. rhamnosus*. Oleh karena itu, *B. animalis* menjadi salah satu bakteri yang mampu lebih spesifik dalam beradaptasi untuk mencerna beragam komponen yang terdapat dalam kandungan ekstrak kunyit. Kurkumin memiliki profil farmakologis serupa dalam antikanker, aktivitas antiinflamasi dan antimikroba yang konsisten sebagai kontributor penting untuk aktivitas farmakologisnya (McFadden *et al.*, 2015). Penurunan laju pertumbuhan yang diamati dikarenakan adanya kandungan komponen kompleks pada bahan yang mengakibatkan adanya keterlambatan waktu pencernaan yang harus dilakukan oleh bakteri probiotik dikarenakan proses aklimatisasi (Yazdi *et al.*, 2019). Menurut teori Pluta *et al.* (2020), sebesar 24% kurkuminoid ditemukan dapat terurai oleh mikrobiota tinja manusia. Senyawa kurkumin mampu termetabolisme sebesar 56% dari jumlah awal kurkuminoid tersebut yang dimetabolisme oleh berbagai *strain* bakteri

diantaranya *Lactobacillus acidophilus*, *Enterococcus faecalis*, *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus casei*, *Escherichia coli* serta *Bifidobacterium pseudostrandum* mampu memetabolisme hingga 56% dari jumlah kurkuminoid awalnya (Pluta *et al.* 2020). Setiap *strain* bakteri asam laktat terdapat beberapa karakteristik seperti adanya perbedaan spesifitas serta metabolisme, walaupun bakteri tersebut berasal dari genus yang selaras. Menambahkan ekstrak jahe mampu mengakibatkan penurunan skala sedikit pada *strain Bifidobacterium* dan *Enterococcus*. Intervensi jahe meningkatkan spesies mikrobiota usus seperti *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria*, dan anti-inflamasi *Faecalibacterium*. Jahe mampu pula menurunkan bakteri patogen seperti *Prevotella*, *Bacteroides*, dan pro-inflamatori *Ruminococcus_1*, *Ruminococcus_2* (Wang *et al.*, 2021).

Digesti pada kurkumin dapat memproduksi tiga metabolit yang diantaranya, asam dihidroferulik, tetrahidrokurkumin serta 1-(4-hidroksi-3-metoksifenil)-2-propanol. reduksi, asetilasi, demetilasi, kombinasi, serta hidroksilasi merupakan ragam macam jalur metabolisme yang dialami oleh kurkumin. Jalur metabolisme demetilasi adalah salah satu proses penting yang dialami oleh kurkuminoid. Senyawa kurkuminoid dapat didegradasi serta diproses oleh mikrobiota saluran cerna dengan 3 tahap. Tahap pertama, senyawa kurkumin mampu terbentuk tiga metabolit diantaranya, octahydrocurcumin, tetrahydrocurcumin, serta hexahydrocurcumin. Tahap kedua, senyawa kurkumin beserta metabolitnya mampu terkonjugasi dalam suatu proses glukuronidasi. Tahap ketiga, metabolit pada tahap kedua terkonjugasi kembali yang serupa pada metabolit tahap pertama dengan beberapa produk sampingan, seperti contohnya sekum serta asam ferulat (Pluta *et al.*, 2020).

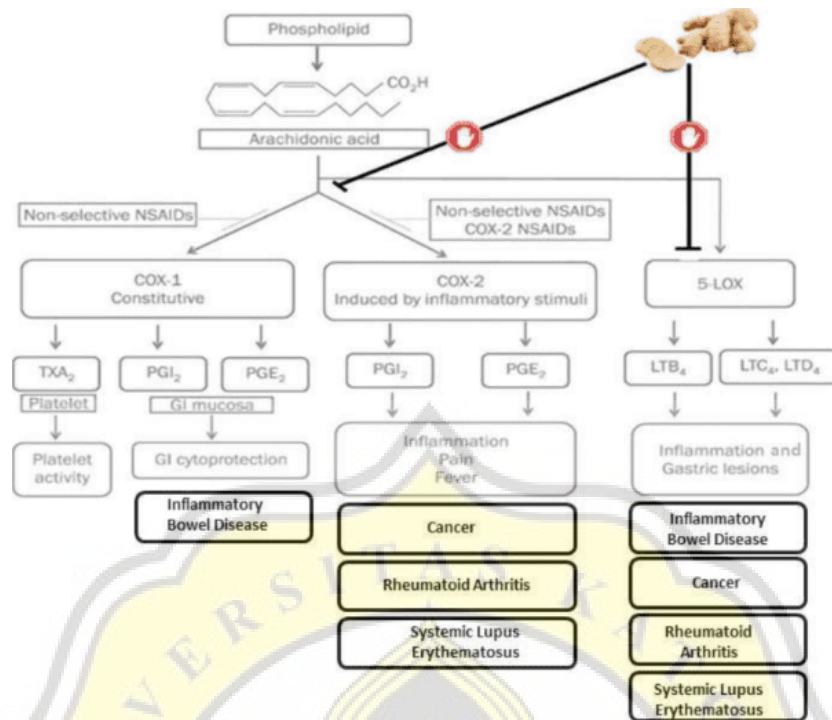
3.2.3. Senyawa Fitokimia

Bahan makanan yang melimpah dengan ragam macam senyawa fitokimia termasuk dalam golongan *spices*. Kandungan polifenol yang melimpah pada golongan *spices* mampu menjadi sorotan publik dikarenakan dapat membantu merangsang peningkatan dari berbagai jenis populasi bakteri asam laktat, antara lain *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Roseburia*, *Enterococcus* serta *Ruminococcus*. Polifenol merupakan bagian dari komposisi fitokimia pada produk tumbuhan serta bawahannya dengan dikelompokkan pada senyawa flavonoid seperti flavon, flavanon, flavonol,

dihidroflavonol, flavanol, isoflavon, antosianidin, proantosianidin, lalu pada senyawa non flavonoid seperti lignan, stilben, serta asam fenolik. Struktur polifenol yang sederhana terdiri dari asam asetat. Polifenol dapat diklasifikasikan menjadi 4 senyawa diantaranya, flavonoid, asam fenolik, lignin, serta stilben (Wicinski *et al.*, 2020).

Polifenol memiliki spesifitas terhadap rendahnya bioavailabilitas serta sukar dicerna pada usus halus, namun dengan cepat dimetabolisme serta diekskresikan bersama urin serta feses. Dengan demikian, perjumpaan antara mikrobiota usus besar serta polifenol menyebabkan interaksi yang kompleks. Sifat antioksidan pada polifenol mampu melindungi epitel serta mukosa pada usus besar yang masih mampu menimbulkan adanya kelangsungan hidup mikrobiota dalam usus. Kehadiran polifenol juga mampu berpengaruh sehingga memungkinkan mikrobiota usus untuk menempel pada jaringan epitel yang mampu menjadikan dampak baik untuk kolonisasi dan pertumbuhan mikrobiota tersebut (Hul & Cani, 2019).

Dalam sistem pencernaan terutama pada usus halus, kandungan senyawa polifenol pada *spices* tidak mampu tercerna dengan sempurna. Beberapa senyawa polifenol masih terdapat dalam kolon ataupun usus besar yang berinteraksi dengan mikrobiota pencernaan. Sebagian besar pada sumber makanan mengandung senyawa polifenol di dalamnya seperti bentuk glikosida, ester, maupun berbagai polimer yang tidak mampu diserap pada keadaan aslinya (Lu *et al.*, 2017). Interaksi diantara keduanya terdapat dua macam, untuk yang pertama yaitu mengubah ataupun memodulasi komposisi dari mikrobiota pencernaan tersebut. Interaksi kedua yaitu berlangsungnya biotransformasi pada polifenol yang dapat disebabkan oleh interaksi tersebut (Wang *et al.*, 2020). Terjadinya biotransformasi komponen disebabkan karena mikrobiota sangat spesifitas sehingga komponen perlu ditransformasikan meskipun jenis reaksi yang dialami yaitu sama (Murota *et al.*, 2018). Integritas serta homeostasis pada usus ataupun sistem pencernaan secara positif mampu dipengaruhi oleh asupan makanan kaya dengan polifenol (Wicinski *et al.*, 2020). Polifenol dapat pula memicu produksi asam lemak rantai pendek (SCFAs) melalui aktivitas bakteri probiotik (Hul & Cani, 2019).



Gambar 9. Keterkaitan Hubungan Jahe dengan Etiologi dan Gejala Penyakit
(Sumber: Ballester *et al.*, 2022)

Jahe tidak mempengaruhi mukosa, karena peningkatan prostaglandin mukosa sintesis yang tidak bertindak sebagai penghambat COX1. Kemampuan jahe yaitu mampu sebagai efek antinociceptive yang diinduksi oleh asam asetat (Gambar 9.). Senyawa bioaktifnya memiliki efek analgesik dan anti-inflamasi dengan menghambat jalur COX2 dan LOX yang mencegah metabolisme asam arakidonat. Studi tentang intervensi kurang dari dua minggu dengan suplemen jahe pada pasien osteoarthritis menunjukkan efektivitas jahe sebagai anti-inflamasi, mengurangi kadar PGE2 plasma, dan spesifisitas terhadap enzim COX2 (Ballester *et al.*, 2022). Jahe juga memiliki aktivitas biologis, seperti aktivitas antimikroba, antioksidan, dan anti-alergi untuk mencegah kanker (misalnya, peningkatan tingkat ekspresi penanda untuk risiko kanker kolorektal). Ekstrak jahe juga menunjukkan efek antioksidan dalam sel kondrosit manusia, dengan stres oksidatif yang dimediasi oleh interleukin-1 (IL-1). Jahe merangsang enzim antioksidan dan mengurangi pembentukan ROS serta peroksidasi lipid. Selain itu, ekstrak jahe dapat mengurangi produksi ROS dalam sel fibrosarcoma manusia dengan stres oksidatif yang diinduksi oleh H₂O₂ (Ballester *et al.*, 2022).

Senyawa polifenol memiliki peranan aktif sebagai antioksidan yang sistem kerjanya yaitu memicu stres oksidatif serta mengikat radikal bebas. Hasil metabolisme tersebut mengarah pada terbentuknya lingkungan mikroaerofilik yang menjadikan kondisi lingkungan sangat menyenangkan bagi kelangsungan pertumbuhan bakteri probiotik (Prakasita *et al.*, 2019). Maka dari itu, dapat disimpulkan bahwa senyawa polifenol secara tidak langsung memiliki karakteristik seperti prebiotik (Lu *et al.*, 2019). Selain itu, kandungan karbohidrat dalam *spices* mampu menjadi komponen substrat ataupun prebiotik yang sangat baik dalam meningkatkan pertumbuhan probiotik.

Proses fermentasi yang dilakukan oleh bakteri asam laktat mampu meningkatkan komponen ataupun senyawa tertentu pada substrat. Berdasarkan Yong *et al.* (2019), Ekstrak kunyit yang telah difermentasi dengan *L. plantarum* serta *L. fermentum* mampu meningkatkan kandungan kurkuminoid yang masing-masing sebesar $6,26 \pm 0,95\%$ serta $9,62 \pm 1,17\%$. Hal tersebut terjadi karena disebabkan oleh konversi enzimatik terhadap senyawa kurkuminoid seperti *demethoxycurcumin* serta *bisdemethoxycurcumin* selama proses fermentasi. Bakteri asam laktat mampu mempengaruhi aktivitas dari metabolisme suatu substrat (Peterson *et al.*, 2018). Kandungan senyawa fenolik mengalami degradasi serta peningkatan yang kurang signifikan dibandingkan dengan komponen substrat tanpa mikroba. Degradasi senyawa fenolik meningkatkan aktivitas antioksidan pada makanan.

Senyawa fenolik pada konsentrasi yang semakin tinggi dapat bersifat toksik untuk sel bakteri yang menyebabkan terhambatnya pertumbuhan bakteri tersebut (Duda-Chodak *et al.*, 2015). Menurut Wicinski *et al.* (2020), mengatakan bahwa kandungan polifenol yang murni mampu menghambat *strain* bakteri asam laktat serta tidak berpengaruh pada *strain* bakteri *Salmonella*. Pada umumnya konsentrasi asam fenolik yang tinggi mampu menghambat pertumbuhan bakteri gram-negatif dikarenakan efek sinergis polifenol tersebut. Dalam hal ini, total senyawa fenolik pada jahe dan kunyit berturut-turut yaitu sebesar 3,17 mg/g untuk jahe dan 21,17 mg/g untuk kunyit (Yashin *et al.*, 2017). Senyawa polifenol juga mampu mengganggu proses degradasi ataupun inaktivasi molekul sinyal *quorum sensing* (QS).

3.3. Faktor yang Mempengaruhi Pertumbuhan BAL

3.3.1. Jenis Bakteri Asam Laktat

Terdapat jenis bakteri asam laktat yang umum dan banyak dimanfaatkan secara profitabel sebagai bakteri probiotik yaitu dari golongan *strain Lactobacillus* serta *Bifidobacterium*. Menurut Kim *et al.* (2020), ekstrak kunyit yang ditambahkan sebesar 0,01% kurang memberikan perbedaan yang signifikan pada pertumbuhan beberapa *strain* bakteri asam laktat seperti *L. rhamnosus*, *L. acidophilus*, *L. plantarum*, *L. casei* serta *L. paracasei*.

Tabel 5. Penambahan Ekstrak Jahe Terhadap Bakteri Asam Laktat yang Berbeda

BAL	Enumeration assay (log CFU/ml)			
	Control*	5% ZO	Control**	1% ZO
<i>Lactobacillus</i>	1,0 ± 0,0	1,7 ± 0,51	-	-
<i>Bifidobacterium</i>	1,0 ± 0,0	5,89 ± 3,59	-	-
<i>Firmicutes</i>	1,0 ± 0,0	0,83 ± 0,10	-	-
<i>Bacteroides</i>	-	-	1,0 ± 0,0	0,14 ± 0,20

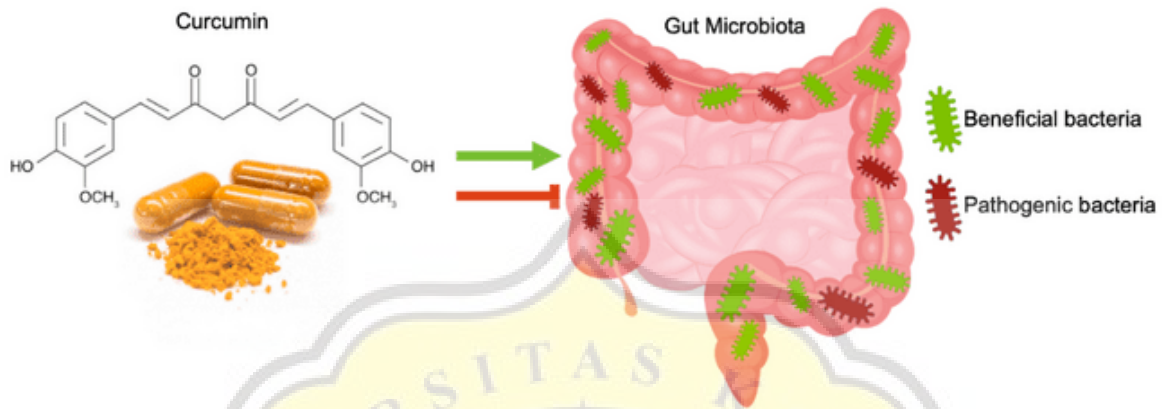
$P^* < 0,05$ $^{**} < 0,01$ (perbedaan yang signifikan antara kelompok dan kontrol masing-masing pada tingkat 5% dan 1%)
(Sumber: Kondapalli *et al.*, 2022).

Berdasarkan Tabel 5, penambahan ekstrak jahe dengan dosis yang berbeda yaitu 5% (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Firmicutes*) dan 1% (*Bacteroides*) memberikan rangsangan pertumbuhan yang berbeda pula terhadap masing-masing populasi bakteri asam laktat. Berdasarkan Tabel 5, yang menunjukkan pertumbuhan populasi bakteri asam laktat paling signifikan yaitu pada *Bifidobacterium* (Kondapalli *et al.*, 2022).

3.3.2. Interaksi Substrat

Terdapat proses interaktif antara substrat dengan beberapa komponen mikrobiota dalam usus, terutama bakteri asam laktat pada saluran cerna manusia. Interaksi antara spesies bakteri asam laktat dengan substrat yang tepat sangat diperlukan agar pertumbuhan bakteri asam laktat mampu meningkat serta proses sistem pencernaan mampu berfungsi

secara optimal (Di Meo *et al.*, 2019). Berbagai jenis bakteri asam laktat sukar mencerna keseluruhan jenis substrat yang ada. Adanya interaksi antara mikroorganisme dengan substrat mampu menunjukkan perbedaan sifat bioaktivitas.



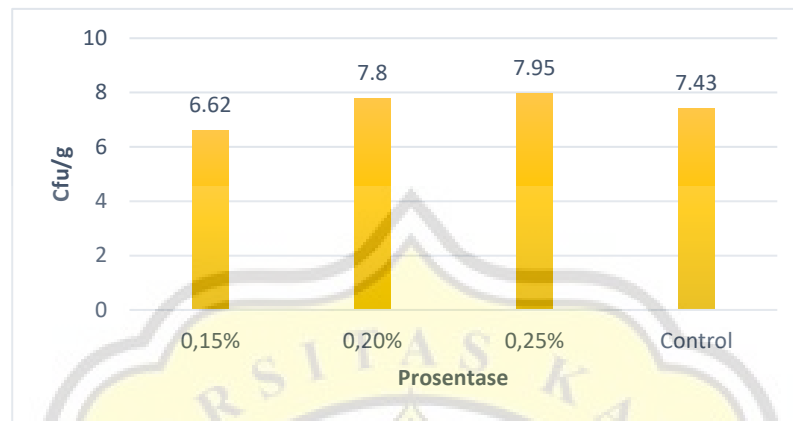
Gambar 10. Keterkaitan Hubungan Kurkumin dengan Mikrobiota Usus
(Sumber: Di Meo *et al.*, 2019)

Interaksi yang terjadi antara mikroorganisme dengan komponen substrat mampu menunjukkan karakteristik bioaktivitas yang beragam macam. Permukaan mukosa manusia terhubung dengan komunitas mikroba beragam yang tersusun terutama oleh bakteri. Saluran pencernaan dihuni oleh komunitas mikroba yang kompleks dan melimpah dengan 100 triliun bakteri, sekitar 10–100 kali lebih banyak dari jumlah sel eukariotik. Pada usus, setelah kurkumin dilakukan pemberian intraperitoneal maka dapat memberikan efek regulatif pada komunitas mikrobiota usus, mempengaruhi kekayaan, keragaman, dan komposisi mikroba (Di Meo *et al.*, 2019). Pemberian kurkumin sangat mengubah rasio antara bakteri menguntungkan dan bakteri patogen dengan meningkatkan kelimpahan *Bifidobacteria*, *Lactobacilli*, dan mengurangi patogen *Prevotellaceae*, *Coriobacterales*, *Enterobacteria*, dan *Enterococci*.

3.3.3. Dosis Komponen Substrat

Jumlah substrat yang masuk menuju pencernaan manusia merupakan salah satu aspek yang dapat berpengaruh pada jumlah flora usus seperti halnya bakteri asam laktat. Fermentasi sakarolitik yang biasanya terjadi dalam kolon proksimal lebih berpotensi dalam memproses karbohidrat daripada protein. Pada fermentasi proteolitik yang biasanya terjadi di kolon distal dapat menghasilkan asam lemak rantai cabang, serta

beberapa metabolit antara lain, indol, fenol, serta amonia yang asalnya dari komponen karboksilasi asam amino (Carlson *et al.*, 2018). Maka dari itu, substrat tertentu yang masuk menuju saluran cerna manusia mampu mengakibatkan perubahan beberapa komposisi mikrobiota usus pencernaan manusia.



Gambar 11. Penambahan Ekstrak Jahe yang Berbeda Terhadap Populasi BAL
(Sumber: Qorbanpour *et al.*, 2018)

Berdasarkan Qorbanpour *et al.* (2018) pada Gambar 11, penambahan ekstrak jahe dengan dosis komponen yang berbeda mampu menunjukkan dampak rangsangan yang berbeda pula terhadap pertumbuhan *strain L. acidophilus*. Meningkatnya penambahan ekstrak jahe atau beberapa substrat lainnya tidak selalu berbanding lurus terhadap peningkatan populasi bakteri asam laktat. Pada gambar tersebut dapat dilihat bahwa prosentase penambahan ekstrak jahe sebanyak 0,25% jauh lebih tinggi dampak yang diberikan terhadap rangsangan *strain L. acidophilus* dibandingkan dengan prosentase lainnya.

Berdasarkan Vernocchi *et al.* (2020), mengonsumsi makanan hewani dapat menurunkan populasi mikroorganisme tahan terhadap empedu seperti contohnya bakteri *Bilophila*, *Alistipes*, *Firmicutes*, serta *Bacteroides* yang memetabolisme polisakarida pada tanaman. Menelan makanan tinggi lemak mampu memicu *dybiosis* yang diartikan adanya translokasi metabolit pada pencernaan manusia dengan meningkatkan populasi bakteri *Clostridium*. Asupan makanan nabati akan mempengaruhi kestabilan ekosistem flora usus sehingga dapat meningkatkan kesehatan inang atau tubuh manusia. Fruktosa serta karbohidrat yang mampu dicerna oleh pencernaan manusia dapat mengurangi jumlah bakteri patogen dari *Bacteroides* serta *Clostridium*. Komponen karbohidrat yang tidak mampu tercerna oleh pencernaan manusia dapat meningkatkan populasi mikroflora yang

bermanfaat seperti *Ruminococcus*, *Roseburia*, *Bifidobacteria*, serta *Clostridium*. Peningkatan populasi bakteri menguntungkan seperti *Lactobacillus* serta *Bifidobacterium* mampu berdampak baik untuk kesehatan, seperti halnya anti-inflamasi, anti-patogenik, serta perlindungan bagi kardiovaskuler (Vernocchi *et al.*, 2020).

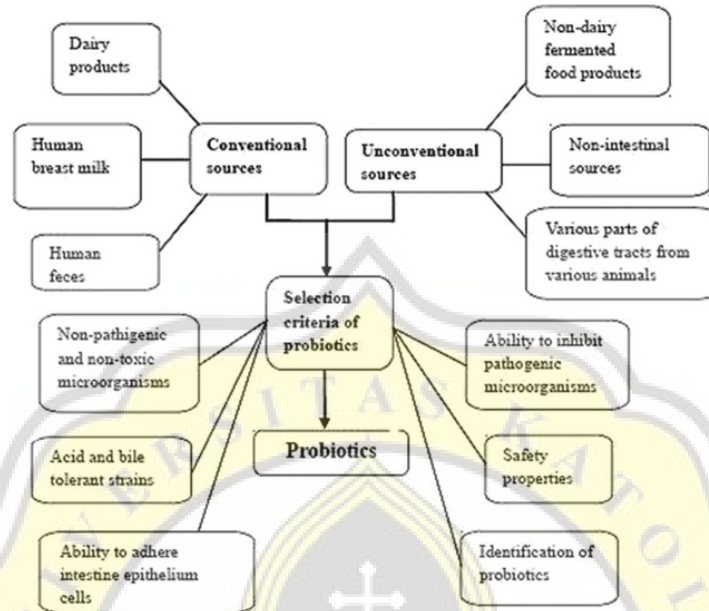
Kandungan tertentu pada makanan yang masuk menuju tubuh mampu mempengaruhi komposisi populasi mikroorganisme dalam pencernaan manusia. Lemak dapat dibedakan menjadi 2 yaitu, lemak jenuh serta lemak tak jenuh. Diet tinggi terhadap lemak jenuh cenderung terjadinya jumlah populasi bakteri asam laktat yang menurun, namun diet tinggi terhadap lemak tak jenuh cenderung terjadinya jumlah populasi bakteri asam laktat yang meningkat yaitu pada *strain Streptococcus* serta *Lactobacillus*. Diet terhadap berbagai kandungan gula alami seperti contohnya sukrosa, glukosa, laktosa, serta fruktosa mampu meningkatkan jumlah bakteri *Bifidobacterium* serta mampu menurunkan jumlah bakteri *Bacteroides* (Singh *et al.*, 2017).

Strain bakteri asam laktat pada produk pangan pasta tomat yang ditambahkan dengan 2% serta 4% ekstrak jahe mengalami pertumbuhan populasi bakteri yang lambat. Hal tersebut dapat terjadi dikarenakan adanya dampak antimikroba pada senyawa fitokimia shogaol serta gingerol (Olaniran *et al.*, 2015). Dosis substrat terhadap penambahan *spices* yang tidak sama menghasilkan rangsangan dampak yang tidak sama pula. Penambahan ekstrak *spices* yang meningkat tidak selalu memberikan hasil yang berbanding lurus terhadap peningkatan populasi bakteri asam laktat dalam pencernaan manusia. Probiotik bakteri asam laktat dapat bertahan dengan baik serta berkembang biak dalam bahan makanan seperti *spices* dengan keadaan bahan pangan yang masih utuh atau belum diproses.

3.4. Mekanisme Sinbiotik

Probiotik merupakan *strain* mikroorganisme yang terdapat dalam pencernaan manusia dengan jumlah besar serta mampu berkontribusi terhadap efek kesehatan pada tubuh manusia (Markowiak & Slizewska, 2017). Prebiotik yaitu suatu zat atau bahan yang tahan terhadap asam pencernaan, mampu dicerna oleh pencernaan, dapat difermentasi oleh mikrobiota dalam pencernaan, serta dapat merangsang bakteri secara selektif pada pencernaan yang memiliki efek kesehatan bagi tubuh (Bamigbade *et al.*, 2022).

Kombinasi probiotik dengan prebiotik dapat disebut juga dengan *sinbiotik*. Ketika probiotik serta prebiotik dipadukan, manfaat fungsional yang tersedia untuk tubuh mampu bekerja lebih optimal (Yazdi *et al.*, 2019).



Gambar 12. Diagram Sumber dan Kriteria Probiotik

(Sumber: Sornplang & Piyadeatsoontorn, 2016)

Sumber probiotik mampu diperoleh dari beberapa sumber seperti sumber konvensional maupun tidak konvensional. Terdapat beberapa peranan yang menjadi pengaruh terbentuknya sumber probiotik seperti beberapa produk pangan, dan mekanisme dalam tubuh manusia khususnya pencernaan (Sornplang & Piyadeatsoontorn, 2016). Kedua sumber tersebut akan diseleksi berdasarkan kriteria probiotik yang diantaranya memiliki sifat tidak toksik terhadap mikroorganisme, toleran terhadap asam dan empedu, kemampuan melekat pada sel epitel usus, mampu menghambat patogen, dan memberikan dampak baik bagi pencernaan. Jahe berperan sebagai agen prebiotik yang mampu menemukan bakteri asam laktat yang bermanfaat dalam antimikroba zat selain bakteriosin, seperti hidrogen peroksida, asam laktat dan propionat untuk memerangi bakteri patogen dan jamur patogen. Bakteri asam laktat juga dapat digunakan untuk biakan starter dalam makanan fermentasi manusia dan dapat memiliki probiotik efek pada manusia (Sornplang & Piyadeatsoontorn, 2016).

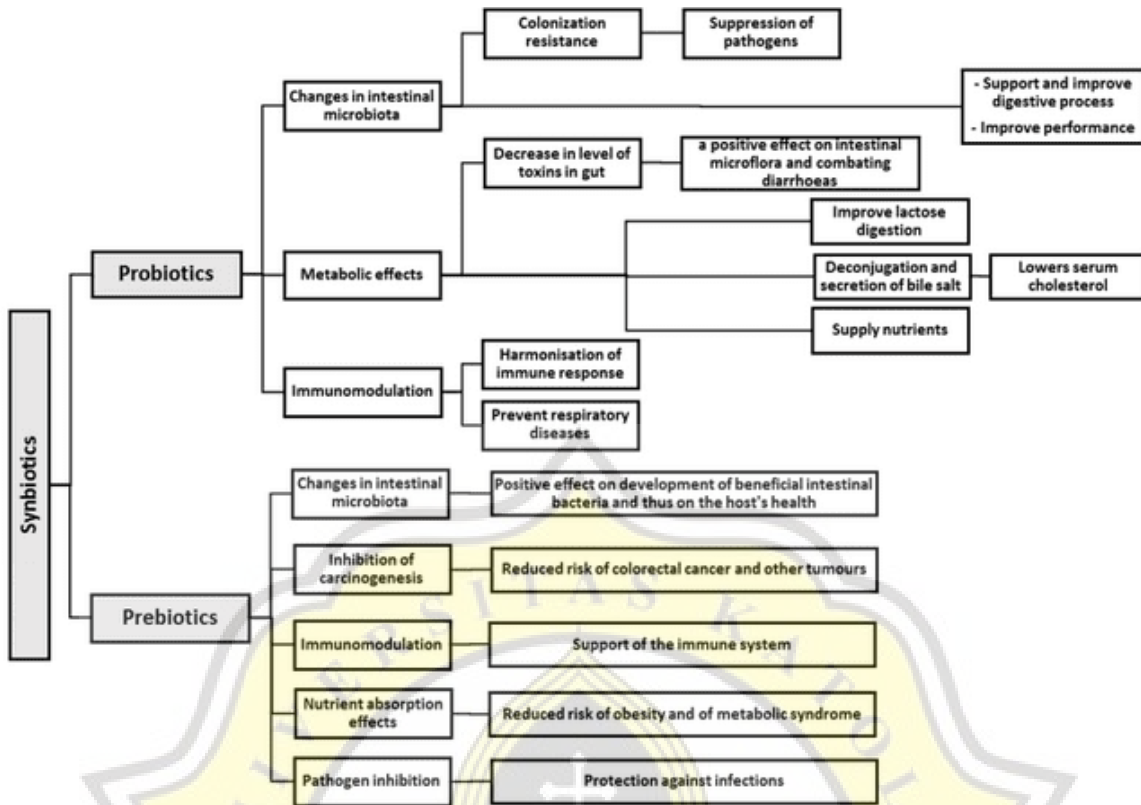
Tabel 6. Beberapa Bakteri Asam Laktat yang Berperan Sebagai Probiotik

Genus Bakteri Probiotik	Spesies
<i>Lactobacillus</i>	<i>L. plantarum</i> , <i>L. paracasei</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. rhamnosus</i> , <i>L. crispatus</i> , <i>L. gasseri</i> , <i>L. reuteri</i> , <i>L. bulgaricus</i>
<i>Propionibacterium</i>	<i>P. jensenii</i> , <i>P. freudenreichii</i>
<i>Peptostreptococcus</i>	<i>P. productus</i>
<i>Bacillus</i>	<i>B. coagulans</i> , <i>B. subtilis</i> , <i>B. laterosporus</i>
<i>Lactococcus</i>	<i>L. lactis</i> , <i>L. reuteri</i> , <i>L. rhamnosus</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. curvatus</i> , <i>L. plantarum</i>
<i>Enterococcus</i>	<i>E. faecium</i>
<i>Pediococcus</i>	<i>P. acidilactici</i> , <i>P. pentosaceus</i>
<i>Streptococcus</i>	<i>S. sanguis</i> , <i>S. oralis</i> , <i>S. mitis</i> , <i>S. thermophilus</i> , <i>S. salivarius</i>
<i>Bifidobacterium</i>	<i>B. longum</i> , <i>B. catenulatum</i> , <i>B. breve</i> , <i>B. animalis</i> , <i>B. bifidum</i>
<i>Bacteroides</i>	<i>B. uniformis</i>
<i>Akkermansia</i>	<i>A. muciniphila</i>
<i>Saccharomyces</i>	<i>S. boulardii</i>

(Sumber: Kerry *et al.*, 2018)

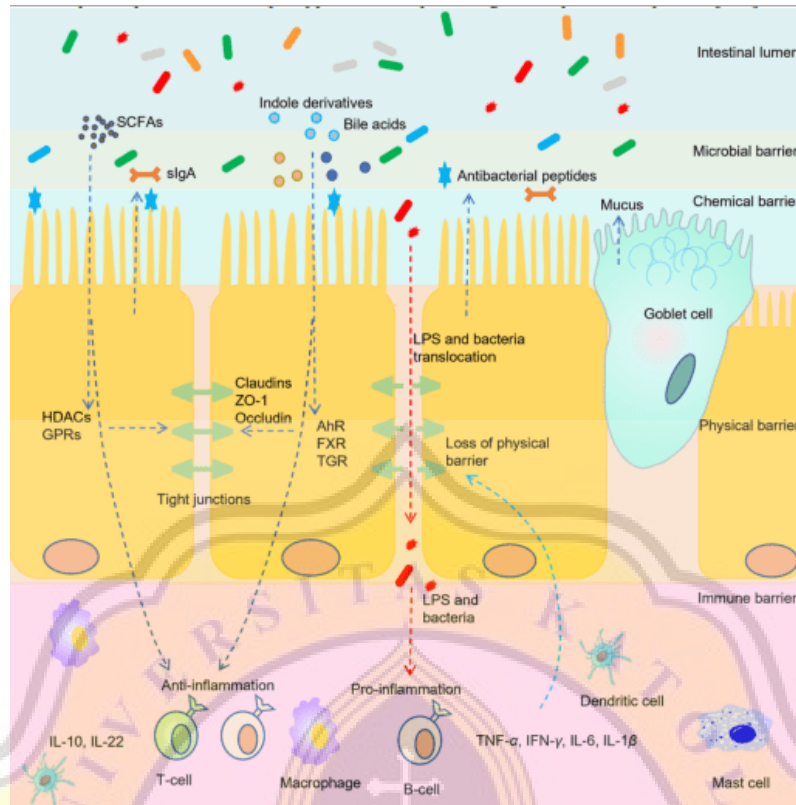
Karakteristik probiotik yang beragam macam telah diakui mampu menjadi agen promotor kesehatan utama pada tubuh manusia. Bakteri probiotik memiliki keserupaan terkait khasiatnya yang telah teridentifikasi pada beberapa postbiotik, seperti contohnya spesies *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium infantis*, *Bacteroides fragilis*, *Lactobacillus*, dan *Faecalibacterium prausnitzii* (Kerry *et al.*, 2018).

Salah satu pendekatan yang akurat dalam menciptakan ekosistem mikrobiota usus yang tertata dengan tepat dan baik yaitu melakukan penerapan strategi secara *sinbiotik*. *Sinbiotik* sendiri diartikan sebagai strategi kombinasi antara komponen probiotik dengan komponen prebiotik yang mampu menghasilkan efek menguntungkan secara sinergis bagi pencernaan khususnya bagi inang ataupun konsumen tersebut. Strategi *sinbiotik* tersebut mampu diarahkan sebagai langkah dalam meningkatkan kelangsungan hidup bagi populasi mikroorganisme probiotik dalam sistem pencernaan manusia yang lebih optimal dan baik (Markowiak & Slizewska, 2017).



Gambar 13. Mekanisme Kerja *Sinbiotik* dan Efeknya
(Sumber: Markowiak & Slizewska, 2017)

Terlihat pada gambar 13. *sinbiotik* memiliki mekanisme kerja yang beragam dengan beberapa efek yang akan terjadi. Kombinasi antara komponen probiotik dengan prebiotik dapat memberikan manfaat yang lebih optimal seperti gambar di atas yang saling berkontribusi terhadap perannya masing-masing. Pada komponen probiotik memiliki peran utama dalam mengubah komposisi mikrobiota usus pencernaan menjadi lebih optimal, memiliki dampak terhadap metabolit, dan berperan sebagai agen immunomodulator. Sedangkan peranan komponen prebiotic yaitu serupa dengan probiotik namun ada tambahan peran lain seperti penyerapan nutrisi, mampu menghambat patogen, dan sebagai antikarsinogenik (Markowiak & Slizewska, 2017). Mikrobiota usus memainkan peran penting dalam proses metabolisme inang seperti, pengaturan kolesterol, penyerapan, tekanan darah, dan metabolisme glukosa. Mikrobiota usus terlibat dalam modulasi imun inang dan mempengaruhi perkembangan inang serta fisiologi perkembangan organ.

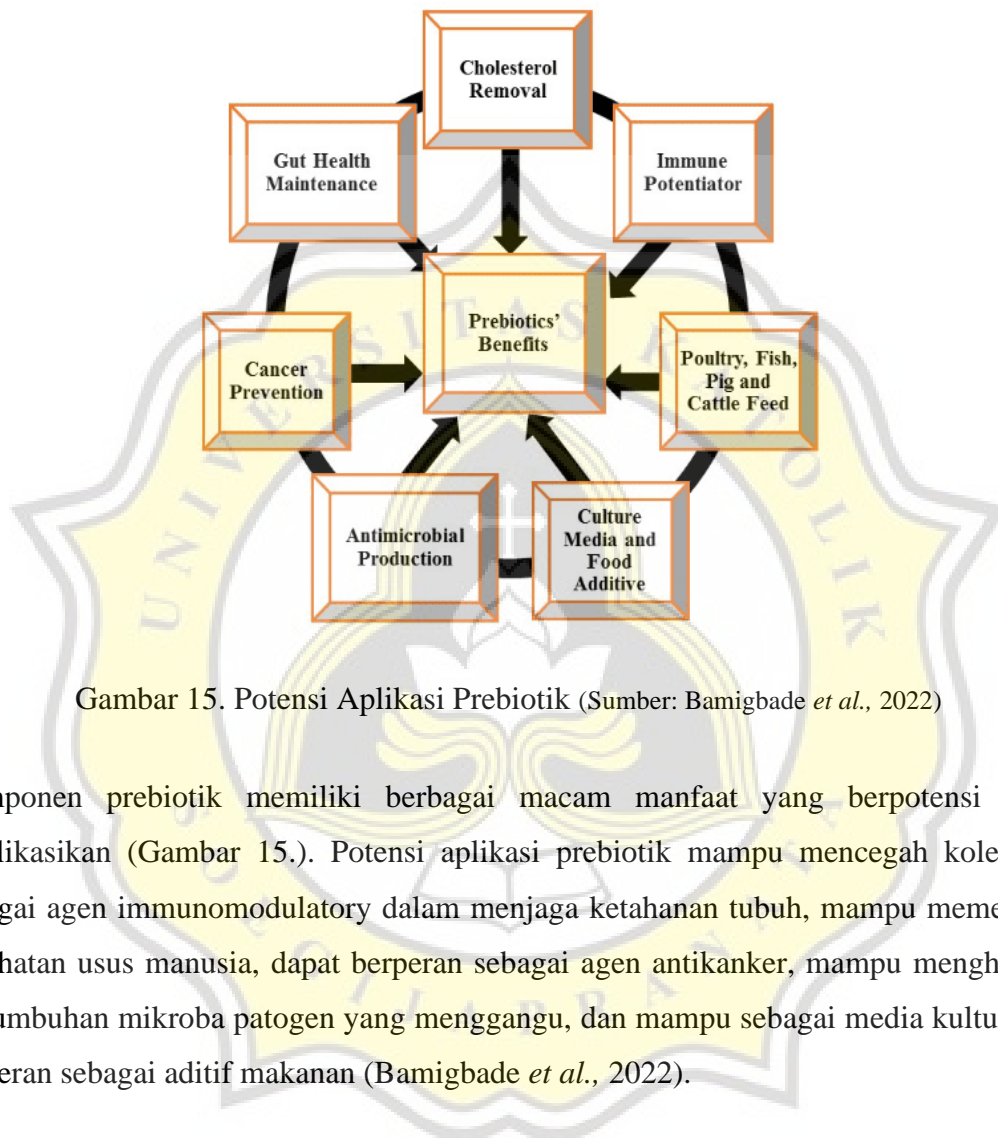


Gambar 14. Modulasi Metabolit Mikrobiota Usus
(Sumber: Liu *et al.*, 2022)

Terlihat pada Gambar 14. penghalang usus dapat terdiri dari penghalang mikroba, penghalang kimia, penghalang fisik, dan penghalang kekebalan tubuh. SCFA dapat meningkatkan penghalang kimia dengan merangsang sekresi peptida antimikroba, sIgA dan lendir untuk mencegah bakteri patogen. SCFA, empedu asam, dan turunan indol dapat meningkatkan penghalang fisik melalui peningkatan protein seperti cludin, okluden-1, dan okludin. Persilangan epitel SCFA dan turunan indol dapat bekerja pada sel imun untuk melepaskan sitokin anti-inflamasi seperti IL-10 dan IL-22. Gangguan penyakit kronis dapat menyebabkan kerusakan penghalang fisik, yang menyebabkan translokasi LPS dan bakteri (Liu *et al.*, 2022).

Komponen substrat prebiotik dapat memberikan peranan dalam meningkatkan sistem imunomodulator yang sistem kerjanya mampu mempengaruhi produksi sitokin. Komponen prebiotik dengan tingkat polimerisasi pada struktur DP16, DP8, dan DP4 dapat mengatur sistem kekebalan dalam pencernaan manusia dengan memberikan dampak peningkatan bagi jumlah probiotik *Lactobacillus*, sehingga mampu meningkatkan produksi sitokin seperti contohnya IL-10 serta IFN- γ dengan semakin

tinggi (Khangwal & Shukla, 2019). Kombinasi tersebut saling berinteraksi dengan menurunkan stres oksidatif, dan menghasilkan sitokin pro-inflamatori yang berkelimpahan. Hal tersebut dapat memberikan dampak bagi imunitas tubuh inang yang semakin tinggi terhadap infeksi bakteri patogen (Yong *et al.*, 2019).



Gambar 15. Potensi Aplikasi Prebiotik (Sumber: Bamigbade *et al.*, 2022)

Komponen prebiotik memiliki berbagai macam manfaat yang berpotensi untuk diaplikasikan (Gambar 15.). Potensi aplikasi prebiotik mampu mencegah kolesterol, sebagai agen immunomodulatory dalam menjaga ketahanan tubuh, mampu memelihara kesehatan usus manusia, dapat berperan sebagai agen antikanker, mampu menghambat pertumbuhan mikroba patogen yang mengganggu, dan mampu sebagai media kultur serta berperan sebagai aditif makanan (Bamigbade *et al.*, 2022).

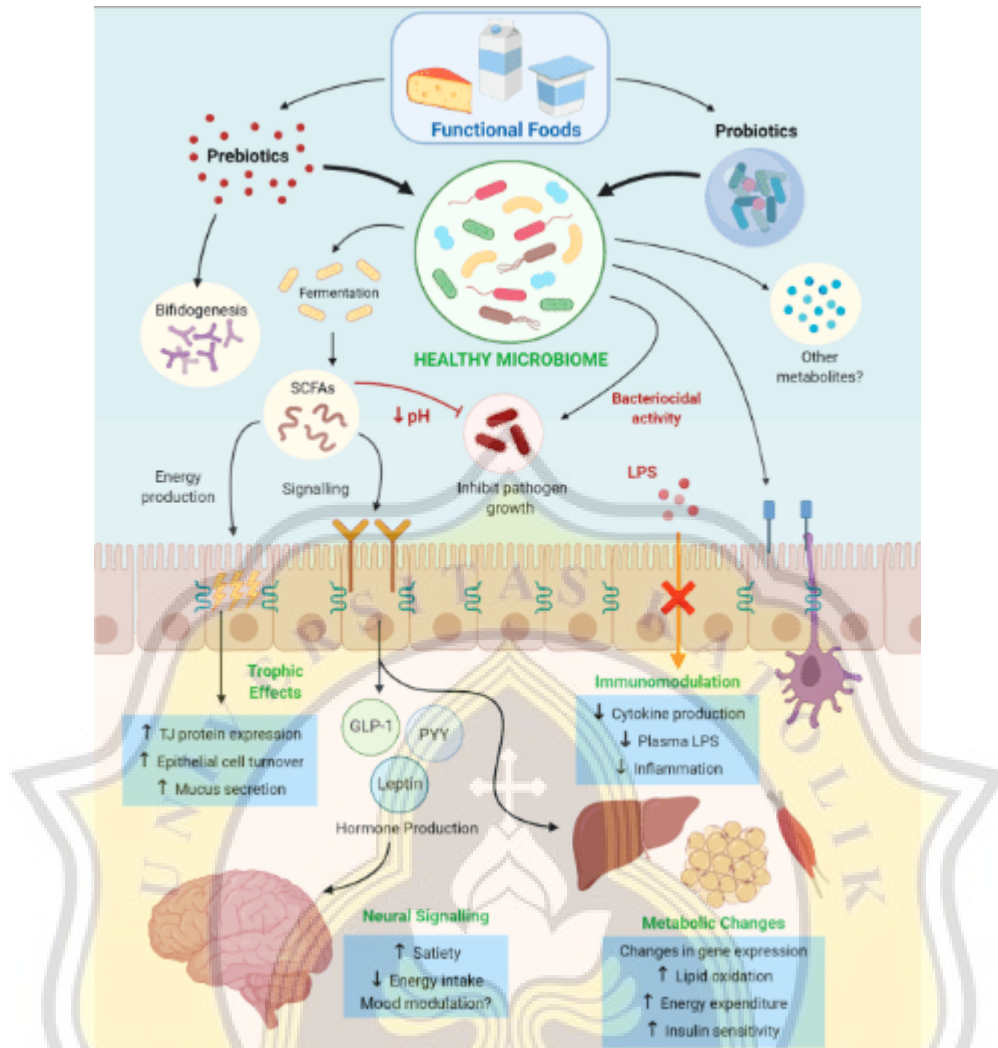
3.4.1. Metabolisme Bakteri Asam Laktat

Prebiotik merupakan bahan makanan yang dapat berupa beta glukukan, pati resisten, pektin, dan lain sebagainya dengan dirancang dalam meningkatkan berbagai jumlah bakteri yang bermanfaat untuk tubuh manusia seperti halnya pada bakteri asam laktat. Bahan prebiotik yang umumnya sukar dicerna tubuh manusia dapat diolah dan didegradasi dengan bantuan komponen probiotik. Sumber bahan makanan akan digunakan sebagai nutrisi ataupun

komponen substrat sehingga mampu merangsang pertumbuhan mikroorganisme serta mendukung aktivitas metabolisme dari bakteri tersebut secara signifikan (Lu *et al.*, 2017).

Beberapa karbohidrat dalam kandungan *spices* sukar dicerna oleh tubuh dikarenakan enzim yang terbatas dalam pencernaan tubuh manusia. Mikrobiota dalam sistem pencernaan manusia dapat menyusun ataupun mengkodekan enzim aktif karbohidrat berkisar ribuan enzim. Mikrobiota seperti *Firmicutes* serta *Bacteroidetes* yang terdapat pada flora tersebut mampu mengkode total 4119 serta 3976 enzim aktif. Mikrobiota yang berkembang biak dalam sistem pencernaan manusia dapat memberikan pengaruh fermentasi terhadap karbohidrat dengan berbagai ikatan glikosidik serta monosakarida seperti contohnya selulosa, pektin, monosakarida serta pati resisten (Lim & Wang, 2022).

Secara keseluruhan prebiotik menunjukkan efisiensi yang cukup besar tidak hanya dalam merestrukturisasi dan menstabilkan mikrobioma inang, namun menargetkan banyak mekanisme patologis terkait dengan perkembangan dan konsekuensi metabolik dari obesitas (dirangkum dalam Gambar 16). Manfaat ini dapat dengan mudah dimanfaatkan melalui pengayaan prebiotik konsumen yang populer pada makanan, meningkatkan konsumsi yang konsisten dan substitusi makronutrien lainnya dengan meningkatkan profil gizi secara keseluruhan. Makanan fungsional prebiotik dapat digunakan sebagai terapi potensial untuk pengobatan dan pencegahan obesitas, baik dalam bentuk modifikasi diet dan bahan makanan fungsional kaya prebiotik yang dapat dimasukkan ke dalam yang masih ada makanan pokok (Green *et al.*, 2020).



Gambar 16. Interaksi Prebiotik dengan Probiotik Terhadap Mekanisme dalam Tubuh
(Sumber: Green *et al.*, 2020)

Strain pada probiotik bakteri asam laktat dapat menghasilkan enzim yang membantu metabolisme zat yang sukar dicerna serta melakukan pengoptimalan terhadap penyerapan nutrisi seperti contohnya protease, amilase, glukoamilase serta lipase (Mathur *et al.*, 2020). Berbagai bahan dalam kandungan *spices* tidak dapat langsung diserap serta dicerna. Dengan demikian, komponen tersebut dapat dicerna apabila dibantu oleh mikroflora atau probiotik yang mengeluarkan berbagai enzim seperti β -glukosidase, galaktosidase serta β -glukuronidase. Pada tahap pertama, bahan yang ada dalam kandungan *spices* dioperasikan menjadi beberapa senyawa molekul yang lebih kecil contohnya seperti metal aglikon serta deglikosilasi dari aglikon sekunder. Apabila telah melalui berbagai proses seperti reduksi, oksidasi, asetilasi, serta deglikosilasi maka komponen tersebut dapat diserap dan dicerna oleh tubuh (An *et al.*, 2019). Produk tersebut

diperoleh yaitu seperti berbagai vitamin B contohnya B12, biotin dan riboflavin serta asam lemak volatil yang dapat merangsang tingkat proses digesti serta penyerapan dalam pencernaan manusia (Saiz *et al.*, 2019).

Polisakarida liase, glikosida hidrolase, glikosiltransferase, serta karbohidrat esterase merupakan keempat karbohidrat aktif yang memiliki peranan fungsionalnya masing-masing. Produk asam lemak pendek seperti asetat, propionat, dan butirat dapat diperoleh apabila seluruh proses degradasi telah selesai. Produk dari komponen asam lemak rantai pendek merupakan salah satu molekul persinyalan penting yang terkait dengan berbagai macam efek fisiologis pada inang atau tubuh manusia. Butirat, propionat, serta asam asetat menyumbang proporsi berkisar 90% hingga 95% dari keseluruhan metabolit pada asam lemak rantai pendek yang diproduksi oleh bakteri asam laktat. Asam asetat menyumbang lebih dari setengah proporsi ini (Carlson *et al.*, 2018). Komponen dari asam lemak rantai pendek mampu terserap oleh jaringan epitel usus dan mampu pula dimanfaatkan oleh enterosit melalui sistem independen (Boets *et al.*, 2017).

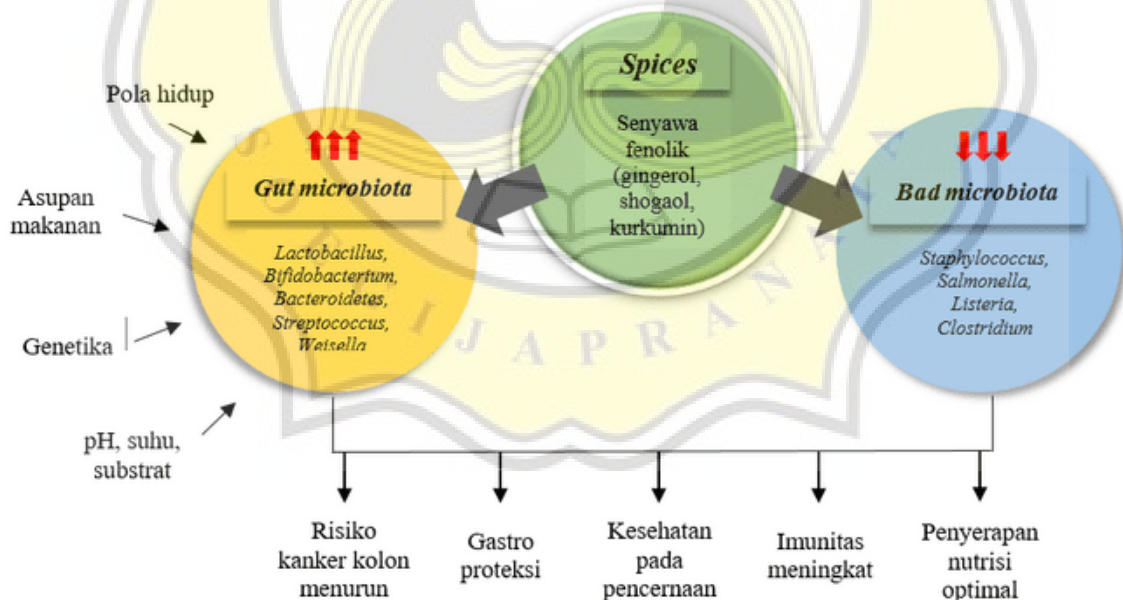
Kandungan polisakarida dalam komponen *spices* dapat dimetabolisme oleh bakteri probiotik yang menguntungkan dalam proses pencernaan seperti *strain Bifidobacteria*. Pada produk asam lemak rantai pendek yang dihasilkan mampu menjadi sumber energi utama bagi sel epitel usus besar ataupun kolon. Asam lemak rantai pendek mampu memberikan peningkatan pada permeabilitas dalam pencernaan dan memiliki efek fisiologis. Pada kandungan polifenol berupa asam klorogenat yang sukar dicerna oleh inang manusia dapat diubah oleh mikroflora pencernaan menjadi senyawa asam benzoat yang lebih sederhana untuk dicerna tubuh. Proses pengonversian tersebut mampu menghasilkan produk hipurat yang terkait erat terhadap keragaman mikroflora dalam sistem pencernaan. Kehadiran dari produk hipurat dapat menurunkan kemungkinan sindrom metabolik yang dapat terjadi (An *et al.*, 2019).

Komponen probiotik mampu melakukan proses fermentasi terhadap komponen prebiotik yang mengoptimalkan penyerapan tubuh terhadap beberapa mineral penting seperti contohnya besi (Fe), magnesium (Mg), kalsium (Ca), serta menghasilkan senyawa yang mampu melakukan pertahanan terhadap penyakit kanker usus besar (Lim & Wang, 2022). Menurut Shehata *et al.* (2022), adanya kandungan prebiotik dapat meningkatkan

penyerapan seng, kalsium, besi serta menurunkan kadar kolesterol, kanker usus besar, dan trigliserida.

Mengoptimalkan penyerapan nutrisi adalah efek dari kandungan prebiotik yang dapat meningkatkan permeabilitas lapisan pencernaan usus, sehingga molekul nutrisi dengan skala tertentu mampu masuk serta terdigesti secara optimal. Contoh komponen seperti serat makanan serta flavonoid dapat memiliki efek yang lebih baik pada penyerapan dan perubahan metabolisme pada inang (Khangwal & Shukla, 2019). Flavonoid sendiri yaitu metabolit sekunder yang terdapat pada filum tanaman dengan komposisi strukturnya serupa dengan polifenol, serta termasuk dalam golongan senyawa fenolik yang memiliki berat molekul cukup rendah (Panche *et al.*, 2016). Beberapa karbohidrat dapat memberikan pengaruh terhadap populasi mikrobiota pencernaan serta memberikan dampak terhadap tanggapan komponen glikemik serta insulin yang saling memiliki korelasi yang menyebabkan risiko penyakit seperti diabetes melitus.

3.4.2. Keterkaitan Kandungan *Spices* dengan BAL dan Kesehatan Manusia



Gambar 17. Hubungan *Spices* Terhadap Usus Pencernaan

Beberapa komponen yang ada dalam kandungan *spices* mampu mengakibatkan dampak yang beragam terhadap mikroorganisme yang menetap dalam saluran cerna manusia.

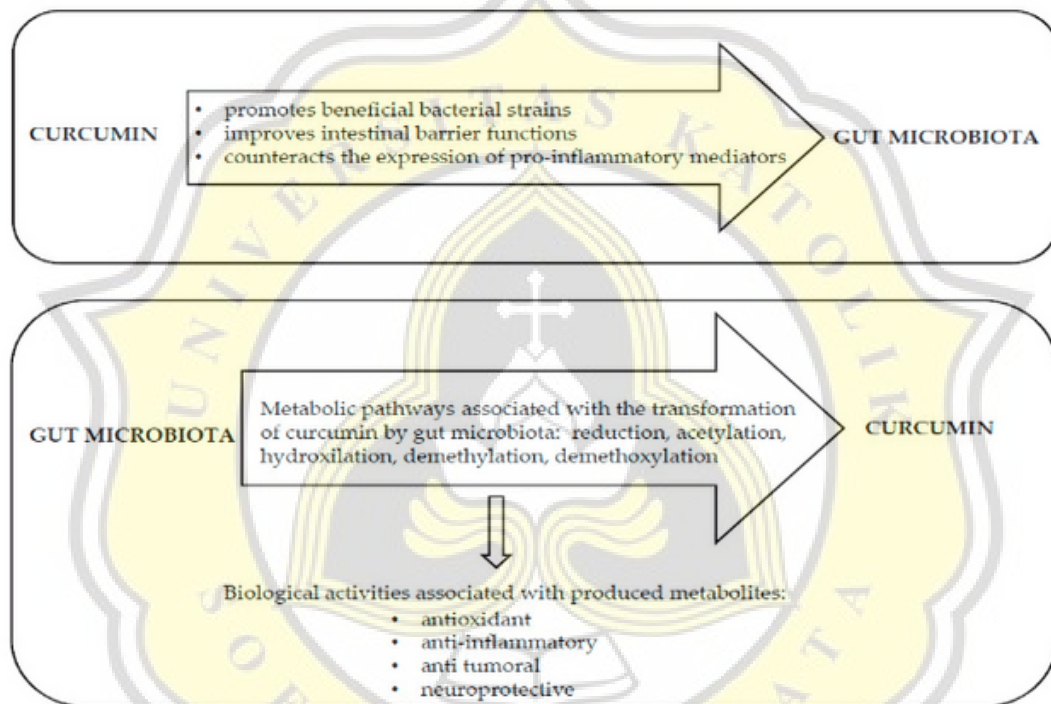
Spices mengandung komponen seperti oligosakarida, monosakarida, serta senyawa fenolik pada jahe seperti shogaol serta gingerol dan pada kunyit seperti kurkumin. Bahan-bahan tersebut dapat merangsang pertumbuhan angka bakteri asam laktat dalam tubuh (Sharifi-Rad *et al.*, 2017). Komponen yang dapat melakukan hal tersebut yaitu komponen oligosakarida, monosakarida, serta shogaol dan gingerol dalam jahe, dan juga kurkumin beserta beberapa oligosakarida dalam kunyit. Bahan atau substrat prebiotik yang beragam mampu mempengaruhi *strain* bakteri asam laktat yang beragam. Oligosakarida serta monosakarida pada umumnya diproses oleh *strain* bakteri asam laktat seperti *Bacteroidetes*, *Bifidobacterium*, serta *Streptococcus* (Peterson *et al.*, 2019).

Tabel 7. Efek Kurkumin Pada Mikrobiota Usus

No	Dosis Kurkumin	Efek pada Mikrobiota Usus
1	100 mg/kg sekali setiap hari selama 15 hari	Penurunan yang signifikan terhadap bakteri patogen <i>Prevotellaceae</i> , dan peningkatan yang signifikan terhadap bakteri menguntungkan seperti <i>Bacteroidaceae</i> dan <i>Rikenellaceae</i>
2	Dilengkapi kurkumin diet dengan dosis hingga 8000 mg per hari	Peningkatan pada bakteri baik seperti <i>Lactobacillus</i> dan penurunan pada bakteri patogen seperti <i>Coriobacterales</i>
3	0,2% berat nanopartikel dari kurkumin	Peningkatan kelimpahan penghasil butirrat tingkat bakteri dan butirrat feses
4	2000 mg/hari	Suplementasi kurkumin menunjukkan penurunan bakteri pro-inflamatori <i>enterobacteria</i> dan <i>enterococci</i> dan peningkatan bakteri anti-inflamatori yang tinggi pada bakteri menguntungkan <i>bifidobacteria</i> dan <i>lactobacilli</i>
5	Dosis rendah kurkumin (1 g/hari)	Peningkatan kelimpahan penghasil butirrat bakteri
6	100 mg/kg/hari	Pada tingkat filum, terjadi penurunan filum <i>Firmicutes</i> dan <i>Bacteroidetes</i>

(Sumber: Zam *et al.*, 2018)

Asam lemak rantai pendek atau *short chain fatty acid* (SCFAs) yang dihasilkan sebagai metabolit diproses secara eksklusif oleh *Bifidobacterium*. Kandungan shogaol serta gingerol mampu diolah oleh *Weissella* serta *Lactobacillus*, sedangkan kurkumin mampu diolah oleh *Bacteroidetes*, *Bifidobacterium* serta *Lactobacillus*. Keseimbangan populasi mikroorganisme dalam sistem pencernaan mampu dipengaruhi oleh berbagai faktor seperti halnya genetik, gaya hidup, dan asupan makanan. Selain merangsang pertumbuhan bakteri menguntungkan seperti bakteri asam laktat, kandungan dalam *spices* mampu pula menghambat ataupun mengurangi jumlah bakteri berbahaya dalam saluran pencernaan.



Gambar 18. Interaksi Timbal Balik Antara Kurkumin dan Mikrobiota Usus
(Sumber: Scazzocchio *et al.*, 2020)

Interaksi antara kurkumin dan mikrobiota bersifat dua arah (Gambar 18). Transformasi metabolisme kurkumin tidak hanya terjadi di enterosit dan hepatosit, tetapi juga dilakukan oleh enzim yang dihasilkan oleh mikrobiota usus yang menghasilkan banyak aktif metabolit. Karakteristik biologis spesifik yang dikaitkan dengan kurkumin bergantung pada bioaktif metabolit yang dihasilkan oleh pencernaan mikrobiota usus.

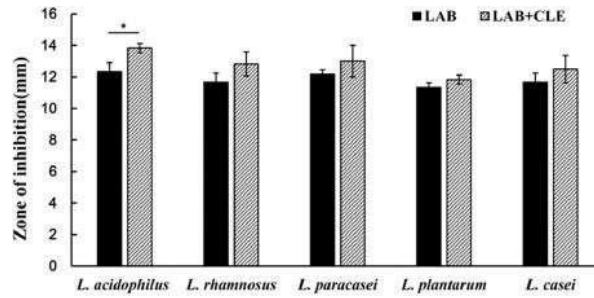
Jumlah bakteri baik yang meningkat serta jumlah bakteri jahat yang menurun dalam saluran pencernaan memiliki beberapa dampak positif bagi tubuh inang contohnya

berdampak pada saluran pencernaan yang menjadi sehat. Selain itu, mampu melindungi lapisan penghalang saluran usus atau saluran pencernaan, mengurangi risiko kanker usus besar, meningkatkan ketahanan tubuh, dan memungkinkan berjalannya secara optimal penyerapan nutrisi yang terjadi dalam saluran pencernaan.

3.4.3. Mekanisme Aktivitas Antimikroba

Bakteri asam laktat serta *spices* mengalami fermentasi dan metabolisme untuk menghasilkan asam laktat, asam lemak rantai pendek, asam asetat, asam format dan asam organik lainnya. Asam organik memiliki peranan untuk menurunkan indeks pH intraseluler serta menghambat transpor aktif kelebihan proton yang memiliki dampak pada pengeluaran energi seluler. Sasaran utama dari asam organik yaitu membran plasma, dinding sel bakteri, serta fungsi metabolisme yang memiliki spesifitas seperti sintesis protein serta replikasi terhadap mikroorganisme patogen yang mampu menimbulkan kendala gangguan bahkan hingga kematian (Saiz *et al.*, 2019). Menurut Hernani & Dewandari (2019), zona hambat dengan capaian hingga 7 mm atau lebih mampu dikatakan memiliki potensi antibakteri yang akurat.

Komponen atau metabolit yang berbeda memiliki kemampuan penghambatan yang berbeda pula terhadap bakteri patogen. Aktivitas antibakteri *spices* mampu dipengaruhi berbagai faktor seperti cara ekstraksi pada minyak atsiri, ukuran inokulum, stadium pertumbuhan, media yang digunakan, serta faktor intrinsik maupun ekstrinsik seperti pH, protein, lemak, kadar air, waktu inkubasi, suhu serta struktur fisik bahan makanan. Berdasarkan Jiang *et al.*, (2019), minyak atsiri pada *spices* dengan konsentrasi antara 0,2 serta 10 $\mu\text{l/ml}$ dapat menunjukkan aktivitas antibakteri terhadap beberapa mikroorganisme patogen seperti *Escherichia coli* O157:H7, *Salmonella typhimurium*, *Bacillus cereus*, *Staphylococcus aureus*, serta *Listeria monocytogenes*.

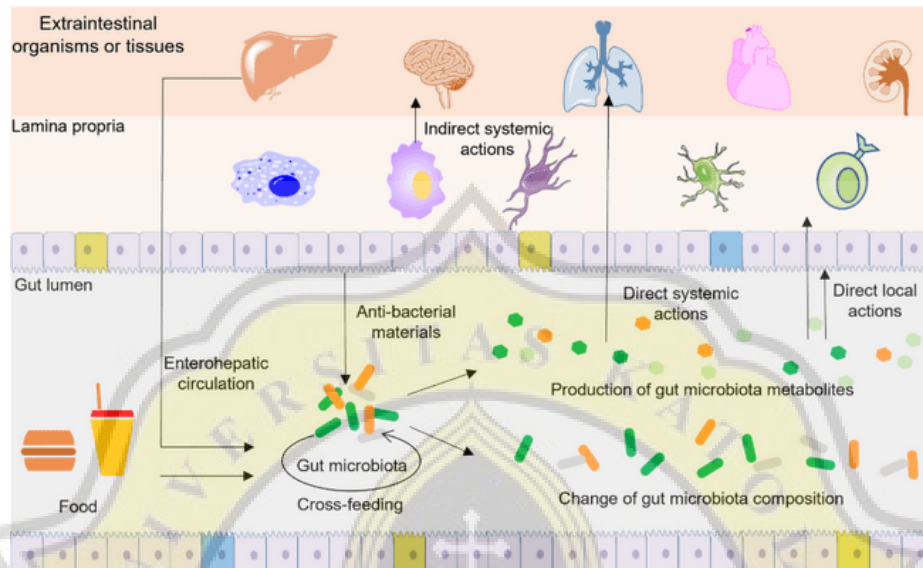


Gambar 19. Aktivitas Antimikroba antara BAL dengan Kunyit
(Sumber: Kim *et al.*, 2020)

Bakteri asam laktat serta *spices* dicirikan sebagai agen antibakteri dengan mekanisme yang beragam. Menurut Kim *et al.* (2020) pada gambar 19, penghambatan *strain* bakteri asam laktat *Lactobacillus acidophilus* yang diasosiasi dengan ekstrak kunyit yang ditambahkan sebesar 0,01% memiliki zona penghambatan yang lebih tinggi (13,8 + 0,29 mm) terhadap bakteri *C. acnes* dibandingkan hanya dengan *strain Lactobacillus acidophilus* (12,3 + 0,57 mm). Hal yang sama terjadi pula pada *strain* bakteri asam laktat lainnya, namun perbedaannya tidak terlalu signifikan (Kim *et al.*, 2020). Pada penelitian terkait aktivitas antimikroba pada *spices* terhadap ekosistem bakteri yang didapatkan melalui kotoran manusia, penambahan ekstrak kunyit sebesar 1% dapat menghambat pertumbuhan spesies bakteri hingga 10 spesies, sedangkan pada penambahan sebesar 1% ekstrak jahe mampu menghambat pertumbuhan spesies bakteri pula hingga 13 spesies bakteri (Peterson *et al.*, 2019). Menurut Hernani & Dewandari (2019), mengatakan bahwa aktivitas antimikroba pada jahe dapat disebabkan karena adanya senyawa gingerol, shogaol, paradol, serta zingeron.

Laju pertumbuhan populasi beberapa spesies bakteri antara lain yaitu *Prevotellaceae* serta *Prevotella* mampu mengalami penurunan (Pluta *et al.*, 2020). Orang dengan penderita kanker kolorektal memiliki lebih banyak bakteri *Prevotella* pada tinja penderita tersebut daripada bukan penderita kanker kolorektal. Terdapat signifikansi keterkaitan hubungan antara bakteri mikrobiota pada usus ataupun sistem pencernaan dengan status kesehatan manusia. Literatur pada manusia serta hewan yang meneliti hubungan antara mikrobiota dalam pencernaan dengan kanker usus besar. Pada penderita kanker usus besar, populasi bakteri seperti *Fusobacteria*, *Alistipes*, *Staphylococcaceae*, *Porphyromonadaceae*, *Methanobacteriales*, *Coriobacteridae* serta *Akkermansia* spp. mampu mengalami peningkatan, sedangkan pada jumlah bakteri *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Roseburia*,

Faecalibacterium spp., *Ruminococcus*, serta *Treponema* justru mengalami penurunan (Pluta *et al.*, 2020). Pada produk metabolit mikroorganisme seperti contohnya asam amino akan mengalami peningkatan, sedangkan pada butirrat akan mengalami penurunan.



Gambar 20. Jalur Mekanisme Kerja Metabolit pada Mikrobiota Usus

(Sumber: Liu *et al.*, 2022)

Komposisi mikrobiota usus merupakan kunci penentu dalam kesehatan manusia dan penyakit, serta metabolisme mikrobiota usus yang terkait erat dengan komposisi mikrobiota usus. Mikrobiota usus metabolit dapat menargetkan bakteri usus atau inang untuk mengatur komposisi dan fungsi mikrobiota usus secara langsung atau secara tidak langsung (Gambar 20.), misalnya yaitu metabolit mikrobiota usus SCFA yang berfungsi sebagai sumber energi untuk mikrobiota usus, dan konsentrasi SCFA yang tinggi dapat menghambat pertumbuhan beberapa bakteri usus. Selain itu, SCFA dapat memodulasi produksi sekretori imunoglobulin A (sIgA), antibodi non-inflamasi yang disintesis oleh inang untuk mencegah invasif patogen. Pemberian makan silang bakteri mengacu pada proses penyerapan bakteri atau pertukaran produk bakteri lain. Bakteri asam laktat *Bifidobacterium* adalah produk bakteri khas dari pemberian makan silang. Dalam hal ini, *Eubacterium hallii* tidak dapat tumbuh dalam kondisi pati murni. Ketika *E. hallii* dan *Bifidobacterium* di kultur secara bersama dapat meningkatkan konsentrasi butirrat. Dengan demikian, *E. hallii* dapat mensintesis asam butirrat menggunakan laktosa yang disampaikan oleh *B. Adolescentis* (Liu *et al.*, 2022).

3.4.4. Mekanisme Mutualisme

Senyawa karbohidrat tak tercerna yang terkandung dalam *spices* seperti contohnya serat pangan merupakan komponen substrat yang mampu diolah oleh mikrobiota sebagai sumber bahan karbon serta energi untuk organisme inang (Singh *et al.*, 2017). Metabolisme fermentatif yang berlangsung antara bakteri asam laktat dengan substrat tersebut memiliki dampak pada rendahnya suatu energi yang dapat diproduksi dibandingkan pada jalur proses metabolisme secara umum pada tubuh (Boets *et al.*, 2017). Spesies mikroorganisme yang memproduksi metabolit asam lemak rantai pendek atau *short chain fatty acid* (SCFAs) memiliki peran penting untuk mendegradasi polisakarida yang sukar dicerna seperti beberapa senyawa oligosakarida. Komponen asam lemak rantai pendek atau *short chain fatty acid* (SCFAs) serta gas yang diproduksi melalui proses ini nantinya digunakan untuk sumber karbon serta energi bagi mikrobiota.

Bifidobacterium spp., *Lactobacillus* spp., serta beberapa genus *Clostridium* misalnya *Faecalibacterium*, *Roseburia*, serta *Eubacterium* adalah bakteri yang memiliki peran penting terhadap metabolisme asam lemak rantai pendek atau *short chain fatty acid* (SCFAs) (Vernocchi *et al.*, 2020). Butirat mampu menjadi sumber energi primer bagi sel epitel kolon, sedangkan pada asetat serta propionat terutama yang digunakan oleh hati dan memainkan peran penting pada jalur proses metabolisme gluconeogenesis serta lipogenesis. Propionat, butirat, dan asetat berperan dalam menstarter reseptor asam lemak bebas dalam meningkatkan penyimpanan trigliserida serta produksi energi dalam jaringan adiposa.

Proses fermentasi yang dialami oleh bakteri asam laktat dapat berbeda-beda, seperti contohnya fermentasi homolaktat yaitu pada *Lactococcus*, *Pediococcus*, *Lactobacillus*, dan *Streptococcus*) serta fermentasi heterolaktat yaitu pada *Oenococcus*, *Leuconostoc*, dan sebagian jenis *Lactobacillus*. Fermentasi homolaktat menggunakan gula heksosa dengan menghasilkan 2 mol asam laktat, sedangkan pada fermentasi heterolaktat menggunakan gula pentosa dengan menghasilkan 0,5 mol asam laktat yang menjadi hasil akhir tersebut (Wicinski *et al.*, 2020).

Penghambatan bakteri *Clostridium* tidak ditemukan dalam kultur yang mengandung

glukosa. Ketika karbohidrat berfungsi sebagai komponen substrat yang tidak tersedia selama proses fermentasi, maka konsentrasi asam lemak rantai pendek mengalami penurunan serta memiliki efek pada peningkatan pH lingkungan. Kondisi ini menguntungkan proses fermentasi protein yang berlangsung mampu mengarah ke berbagai penghasilan suatu produk seperti fenolat, indol, serta asam lemak rantai cabang (Carlson *et al.*, 2018).

