

Scoping Review: Suplementasi Probiotik Efektif Menurunkan Kadar IL-6 pada Obesitas Dewasa

Pipit Anggana Dewi*, Uci Ary Lantika, Ajeng Kartika Sari

Prodi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Bandung, Indonesia.

*pipitanggana02@gmail.com, uci.lantika@yahoo.com, akuajengkartika@gmail.com

Abstract. Obesity is ranked fifth as a primary health problem in the world. Obesity is abnormal fat accumulation caused by a long-term imbalance between energy intake and energy use. This energy imbalance causes excess adipose accumulation. Adipose tissue functions to produce cytokines such as IL-6. Increased cytokine production creates a chronic proinflammatory state. Obesity management can be carried out with multimodal lifestyle interventions such as changes in diet, including controlled food portions and healthy foods such as probiotics. Probiotics have a mechanism of action, namely immunomodulation, so that they can reduce the production of cytokines such as IL-6. The purpose of this study was to analyze whether probiotic supplementation is effective in reducing IL-6 levels in obese adult patients. This research uses a scoping review study to identify, analyze, and evaluate scientific writing through Pubmed, ScienceDirect, and SpringerLink data sources that meet the inclusion, exclusion, and eligibility criteria using the JBI Critical Appraisal Checklist summarized in the PRISMA diagram. 4,309 articles were produced from the three data sources, 526 articles met the inclusion criteria, and 5 articles met the exclusion and eligibility criteria. The results of three articles stated that probiotic supplementation was effective for reducing IL-6 levels in adults with obesity, while two articles stated that there were no significant changes. Two articles stated that there was no significant change in IL-6 levels were studies using synbiotics, which consisted of prebiotics and probiotics, while three other research articles using only probiotics stated that there was a decrease in IL-6 levels.

Keywords: Adults, Interleukin-6, Obesity, Probiotic.

Abstrak. Obesitas menduduki peringkat kelima sebagai masalah kesehatan primer di dunia. Obesitas diartikan akumulasi lemak abnormal disebabkan oleh ketidakseimbangan jangka panjang antara asupan energi dan penggunaan energi. Ketidaksimbangan energi tersebut menimbulkan akumulasi adiposa berlebih. Jaringan adiposa berfungsi menghasilkan sitokin seperti IL-6. Peningkatan produksi sitokin menimbulkan keadaan proinflamasi kronis. Manajemen obesitas dapat dilakukan dengan *multimodal lifestyle intervention* seperti perubahan pola makan termasuk porsi makanan terkontrol serta makanan sehat seperti probiotik. Probiotik memiliki mekanisme aksi yaitu imunomodulasi sehingga dapat menurunkan produksi sitokin seperti IL-6. Tujuan penelitian ini untuk menganalisis apakah suplementasi probiotik efektif menurunkan kadar IL-6 pada pasien obesitas dewasa. Penelitian menggunakan studi *scoping review* untuk mengidentifikasi, menganalisis, dan mengevaluasi tulisan ilmiah melalui sumber data *Pubmed*, *ScienceDirect*, dan *SpringerLink* yang memenuhi kriteria inklusi, eksklusi dan kelayakan menggunakan *JBI Critical Appraisal Checklist* dirangkum dalam diagram PRISMA. Dihasilkan 4.309 artikel dari ketiga sumber data, 526 artikel memenuhi kriteria inklusi dan 5 artikel memenuhi kriteria eksklusi dan kelayakan. Hasil dari 3 artikel menyatakan suplementasi probiotik efektif untuk menurunkan kadar IL-6 pada orang dewasa dengan obesitas, sedangkan 2 artikel menyatakan tidak ada perubahan yang signifikan. Dua artikel yang menyebutkan tidak ada perubahan signifikan kadar IL-6 merupakan penelitian menggunakan sinbiotik yaitu terdiri dari prebiotik dan probiotik sedangkan 3 artikel penelitian lainnya hanya menggunakan probiotik menyebutkan terdapat penurunan kadar IL-6.

Kata Kunci: Dewasa, Interleukin-6, Obesitas, Probiotik.

A. Pendahuluan

Obesitas menduduki peringkat kelima sebagai masalah kesehatan primer di dunia (1). Pada abad ke – 21, obesitas merupakan salah satu masalah kesehatan yang penting karena memiliki efek buruk dalam jangka pendek maupun jangka panjang terutama pada kesehatan fisik, mental, emosional pada anak dan orang dewasa di masa mendatang (2,3). Menurut *World Health Organization* (WHO), prevalensi obesitas dunia mengalami peningkatan hampir tiga kali lipat antara tahun 1975 dan 2016 (4).

Penyebab mendasar terjadinya obesitas adalah ketidakseimbangan energi antara kalori yang dikonsumsi dan kalori yang dikeluarkan dalam waktu lama. Akibatnya, kondisi tersebut dapat menimbulkan akumulasi abnormal atau berlebihan dari lemak atau jaringan adiposa dalam tubuh yang dapat mengganggu kesehatan (4). Adiposit memproduksi sejumlah *adipokines* dan sitokin yang berkontribusi dengan keadaan pro inflamasi pada obesitas. Salah satu sitokin utama yang diproduksi oleh adiposit yaitu *interleukin-6* (IL-6). IL-6 adalah *interleukin* yang berperan sebagai sitokin pro inflamasi serta berperan memodulasi respon imun, inflamasi, sistem saraf, hematopoietik, dan endokrin(5). Manajemen pengobatan obesitas terbagi menjadi dua yaitu *multimodal lifestyle intervention* yang berkaitan dengan perubahan gaya hidup dan *additional interventions*. *Additional interventions* mencakup farmakoterapi, tindakan medis, dan operasi bariatrik. *Multimodal lifestyle intervention* lebih direkomendasikan karena bisa dilakukan dalam waktu jangka panjang serta memiliki risiko dan biaya yang minim. *Multimodal lifestyle intervention* atau intervensi gaya hidup termasuk perubahan pola makan, peningkatan aktivitas fisik dan modifikasi perilaku. Sementara itu, diperlukan juga asupan porsi makanan yang terkontrol serta makanan yang sehat untuk menangani obesitas, salah satunya yaitu probiotik (6,7).

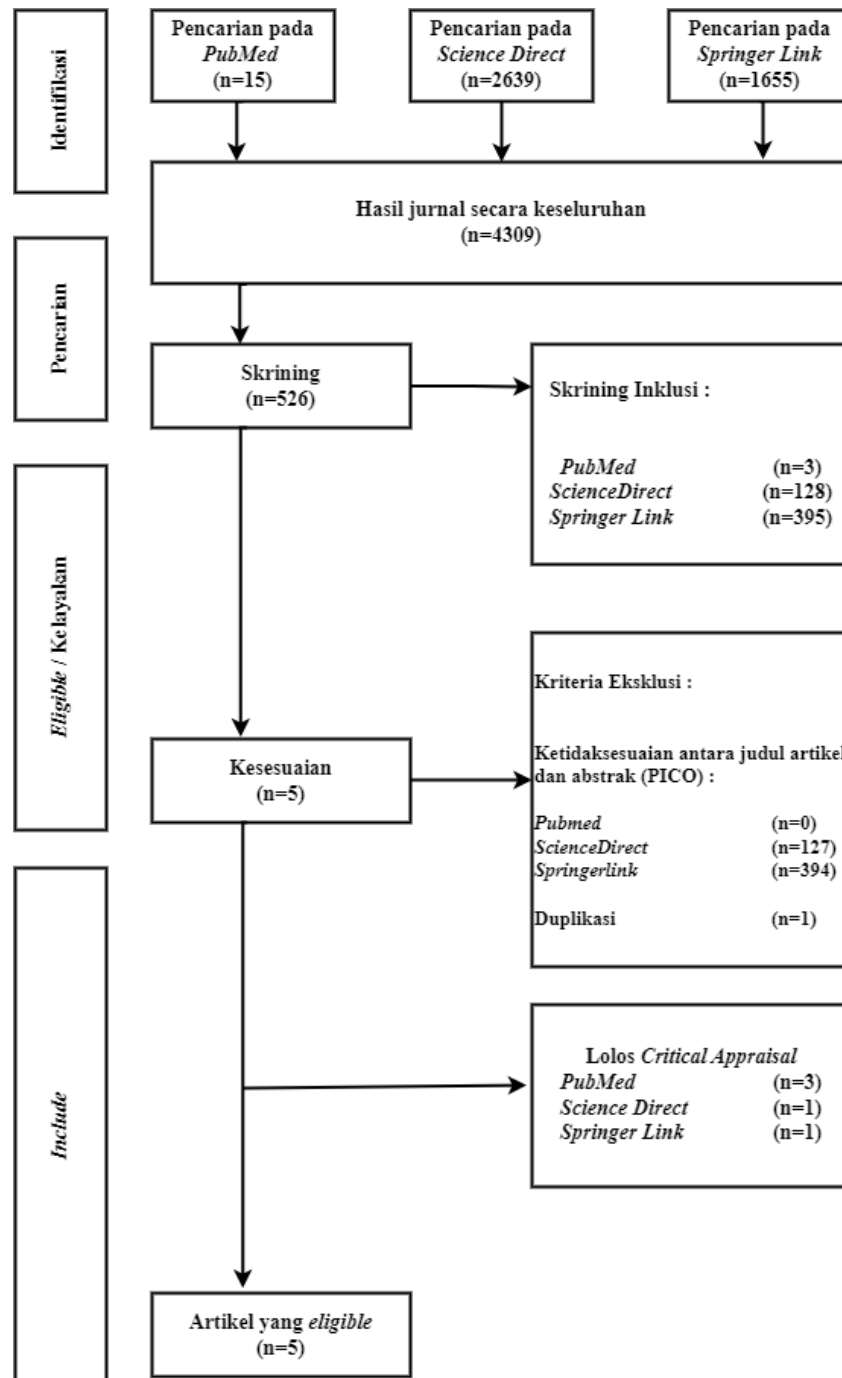
Hasil penelitian yang dilakukan oleh Akio dkk (8) pada kelompok intervensi yang diberi probiotik tersebut menunjukkan adanya penurunan kadar IL-6 jika dibandingkan dengan kelompok kontrol. Sementara itu, adapula penelitian yang dilakukan Ya Wu dkk (9) memperlihatkan tidak ada perubahan yang secara signifikan pada kadar IL-6. Beberapa penelitian yang berkaitan dengan topik ini telah dilakukan, namun kajian *update* terkini serta kesimpulan yang merangkum hasil dari kumpulan penelitian tersebut belum dilakukan. Scoping review bertujuan untuk mensintesis bukti penelitian tentang topik tertentu hingga menghasilkan gambaran umum mengenai topik tersebut. Untuk itu, dalam penelitian ini peneliti tertarik untuk mengkaji mengenai efektivitas suplementasi probiotik terhadap kadar IL-6 pada orang obesitas dewasa dengan metode *scoping review*.

B. Metodologi Penelitian

Tipe penelitian menggunakan *scoping review*. Artikel penelitian terkumpul sebanyak 4.309 artikel penelitian dari jurnal internasional, yaitu *PubMed* menggunakan kata kunci "*Probiotic*" OR "*Synbiotic*" AND "*IL-6*" AND "*Adult Obesity*". *Database Science Direct* menggunakan kata kunci "*Probiotics*" OR "*Lactobacillus*" OR "*Synbiotics*" AND "*IL-6*" OR "*Cytokine*" OR "*Interleukin*" AND "*Obesity*" AND "*Adult*" AND "*Randomized Controlled trial*". *Database Springer Link* menggunakan kata kunci "*Probiotics*" OR "*Lactobacillus*" OR "*Synbiotics*" AND "*IL-6*" OR "*Cytokine*" OR "*Interleukin*" AND "*Obesity*" AND "*Adult*" AND "*Randomized Controlled trial*".

Artikel diskriminasi berdasar atas kriteria inklusi, yaitu artikel yang dipublikasi di jurnal internasional terkait efektivitas suplementasi probiotik terhadap kadar IL-6 pada obesitas dewasa; artikel yang dipublikasi pada rentang tahun 2012–2022 (10 tahun); studi penelitian *randomized controlled trial*; artikel penelitian dapat diakses secara penuh; artikel berbahasa Inggris. Selanjutnya, artikel diskriminasi berdasar atas kriteria eksklusi, yaitu ketidaksesuaian abstrak artikel dengan judul penelitian (kesesuaian abstrak dengan PICOS); artikel duplikasi dengan sumber data lainnya. Artikel diskriminasi berdasar atas kesesuaian PICOS: *Population* (orang dewasa yang mengalami obesitas berdasarkan klasifikasi WHO ($BMI \geq 30$)), *Intervention* (suplementasi probiotik), *Comparison* (kelompok yang tidak diberi suplemen probiotik dan kelompok plasebo), *Outcome* (penurunan kadar IL-6), dan *Study* (*randomized controlled trial*). *Critical appraisal* dilakukan oleh dua orang secara independen menggunakan *JBICritical*

Appraisal.



Gambar 1. Proses Penelitian

C. Hasil Penelitian dan Pembahasan

Pada pencarian awal jurnal mengenai efektivitas suplementasi probiotik terhadap kadar IL-6 pada obesitas dewasa dengan menggunakan portal jurnal internasional yang telah terakreditasi, didapatkan 4.309 jurnal. Hasil skrining dengan kriteria inklusi didapatkan 526 jurnal yang memenuhi kriteria, kemudian hasil skrining dengan kriteria eksklusi dan PICOS didapatkan 5 jurnal yang memenuhi syarat untuk dilakukan *critical appraisal*. Setelah dilakukan *critical appraisal* didapatkan lima jurnal yang memenuhi kriteria, seperti yang disajikan pada Tabel.

Tabel 1. Jurnal sesuai Kriteria

Referensi	Desain Penelitian	Metode	Hasil
Monika Szulinska (10)	<i>Randomized, placebo-controlled clinical trial</i>	Konsentrasi IL-6 diukur dalam sampel serum dengan <i>immunoassay method</i> (ELISA).	Setelah intervensi suplementasi probiotik setiap hari selama 12 minggu secara signifikan dapat menurunkan kadar IL-6 pada probiotik dengan dosis tinggi ($p=0,00173$) dan dosis rendah ($p=0,00396$).
Carmen Tenorio-Jimenez (11)	<i>Randomized, double-blind, crossover, placebo-controlled, single center trial</i>	Plasma adipokines dan biomarker inflamasi seperti IL-6 diukur oleh <i>Luminex 200 system</i> dengan <i>human monoclonal antibodies</i>	Hasil penelitian menunjukkan pada pasien dengan pemberian strain probiotik selama 12 minggu bersama dengan modifikasi mikrobioma gastrointestinal memperlihatkan adanya penurunan kadar IL-6 ($p<0,05$)
Zeinab Mokhtari (12)	<i>randomized clinical trial</i>	Konsentrasi IL-6 ditentukan menggunakan <i>enzyme-linked immunosorbent assay</i> (ELISA)	Hasil <i>inflammatory markers</i> termasuk IL-6 mengalami penurunan ($p<0,05$) selama 13 bulan dilakukan pemberian probiotik
Akio Kanazawa (13)	<i>Randomized Controlled Study</i>	Kadar IL-6 diukur dengan ELISA	Pemberian sinbiotik selama 24 minggu tidak ada perbedaan secara signifikan pada kadar IL-6 ($p=0,2$) dari awal hingga 24 minggu
Lotta K. Stenman (8)	<i>Double blind, randomized, parallel, placebo-controlled clinical trial</i>	Biomarker darah termasuk <i>interleukin-6</i> (IL-6) di analisis menggunakan ELISA	Kadar IL-6 pada kelompok plasebo dan kelompok intervensi pemberian probiotik selama 6 bulan memperlihatkan tidak ada perbedaan yang signifikan ($p=0,72$)

Berdasarkan atas lima artikel yang telah di *review*, terdapat tiga artikel yang menyatakan bahwa pengkonsumsian probiotik memiliki efek menguntungkan terutama terhadap penurunan kadar sitokin proinflamasi seperti IL-6 pada obesitas dewasa. Obesitas dapat terjadi dikarenakan oleh beberapa faktor risiko seperti faktor genetik, lingkungan, obat, serta hormonal yang akan memicu ketidakseimbangan antara asupan energi dan pengeluaran energi sehingga menyebabkan kondisi obesitas. Ketidakseimbangan tersebut dapat menimbulkan akumulasi berlebih dari lemak atau jaringan adiposa. Jaringan adiposa berfungsi untuk memproduksi *leptin*, *chemokines*, serta sitokin seperti TNF, IL-8 dan IL-6. Meningkatnya produksi sitokin dan *chemokines* oleh jaringan adiposa pada pasien obesitas menimbulkan keadaan proinflamasi kronis.^{14,15,16} Probiotik merupakan mikroorganisme hidup yang memberikan manfaat pada inangnya bila diberikan dalam jumlah yang memadai. Salah satu mekanisme aksi yang dilakukan probiotik yaitu memproduksi zat anti mikroorganisme seperti asam organik, bakteriosin, dan SCFAs. Pada jaringan adiposa, SCFAs akan berikatan dengan reseptor sehingga memicu penurunan inflamasi, meningkatkan adipogenesis dan pelepasan *leptin*. SCFAs juga akan berperan menghambat aktivitas NF- κ B yang akhirnya akan terjadi penurunan produksi sitokin inflamasi (17,18,19,20).

Kombinasi probiotik terdapat pada penelitian Monika Szulinska, dkk menunjukkan terjadi penurunan kadar IL-6 secara signifikan pada perempuan dewasa pascamenopause berusia 45 sampai 70 tahun dengan obesitas setelah 12 minggu, responden dibagi menjadi tiga kelompok yaitu 24 orang diberikan dosis rendah probiotik ($0,625 \times 10^9$ Colony-forming Units (CFU)/g = $2,5 \times 10^9$ per hari), 23 orang diberikan dosis tinggi probiotik ($2,5 \times 10^9$ CFU per gram = 1×10^{10} per hari) serta 24 orang kelompok kontrol plasebo diberikan eksipien *maltodextrins*. Bakteri *Lactobacillus* memiliki beberapa mekanisme aksi seperti aktivitas antibakteri dan antivirus yang berperan memodulasi respon imun tubuh serta menggantikan bakteri patogen. Anggota genus *Bifidobacterium* adalah mikrobiota usus dan dapat berinteraksi dengan manusia dengan berbagai cara sehingga membuat bakteri ini tidak berbahaya dan menguntungkan bagi inang sehingga disebut dengan mikroorganisme probiotik. Penelitian ini menunjukkan terdapat penurunan kadar IL-6 terjadi pada pemberian suplementasi probiotik dengan dosis tinggi ($p=0,00173$) maupun dosis rendah ($p=0,00396$), hal ini diakibatkan probiotik dapat memproduksi SCFAs sebuah zat anti mikroorganisme yang menyebabkan penghambatan NF- κ B untuk menghasilkan sitokin proinflamasi (10, 21, 22, 23, 24).

Pada penelitian Carmen Tenorio-Jimenez yang melakukan intervensi pemberian kapsul probiotik yang mengandung *Lactobacillus reuteri* V3401 (5×10^9 CFU) pada 53 orang dewasa dengan obesitas disertai sindrom metabolik selama 12 minggu. Beberapa efek menguntungkan dari *L. reuteri* ini diantaranya menghasilkan molekul antimikroba yang mampu menghambat kolonisasi mikroba patogen, bakteri ini juga dapat bermanfaat bagi sistem kekebalan inang seperti mengurangi produksi sitokin proinflamasi. Pada penelitian Carmen dkk ini pemberian probiotik dengan bakteri *L. reuteri* menunjukkan terdapat penurunan kadar sitokin proinflamasi seperti IL-6 secara signifikan ($p<0,05$) pada kelompok yang menerima probiotik disertai dengan modifikasi mikrobioma gastrointestinal (11, 25).

Penelitian Zeinab Mokhtari, dkk juga menyatakan bahwa hasil *inflammatory markers* termasuk IL-6 mengalami penurunan ($p<0,05$). Penelitian dilakukan selama 13 bulan dilakukan pada 46 orang dewasa obesitas dengan rentang usia 18-60 tahun yang menjalani *One-Anastomosis gastric Bypass* (OAGB). Pemberian probiotik tersebut yang mengandung tujuh spesies bakteri probiotik diantaranya *Lactobacillus casei* ($3,5 \times 10^9$ CFU/g), *Lactobacillus rhamnosus* ($7,5 \times 10^8$ CFU/g), *Streptococcus thermophiles* (1×10^8 CFU/g), *Bifidobacterium breve* (1×10^{10} CFU/g), *Lactobacillus acidophilus* (1×10^9 CFU/g), *Bifidobacterium longum* ($3,5 \times 10^9$ CFU/g), dan *Lactobacillus bulgaricus* (1×10^8 CFU/g). *Lactobacilli* dapat diberikan bersama dengan *Bifidobacterial* untuk meningkatkan sistem kekebalan tubuh sehingga menurunkan produksi sitokin proinflamasi (12, 23).

Pada penelitian yang dilakukan oleh Akio Kanazawa, dkk pada pasien obesitas dewasa dengan rentang usia 30-80 tahun disertai diabetes tipe 2 menunjukkan tidak ada perbedaan yang signifikan ($p=0,2$) kadar IL-6 pada kelompok intervensi setelah pemberian suplementasi sinbiotik yang mengandung *Lactobacillus paracasei* 3×10^8 , *Bifidobacterium breve* $3 \times$

10⁸ dan 7,5 g *oligosaccharides* (GOS) selama 24 minggu. Sinbiotik merupakan kombinasi antara prebiotik dan probiotik atau gabungan yang terdiri dari mikroorganisme hidup dan substrat yang digunakan selektif oleh mikroorganisme inang untuk menghasilkan manfaat kesehatan pada inang. Bakteri *Lactocaseibacillus paracasei* memiliki efek kesehatan yang berkaitan dengan probiotik yaitu menghambat mikroorganisme patogen usus, mengurangi konsentrasi serum kolesterol, modulasi respon imun dan aktivitas anti oksidan dengan menurunkan level INF- γ , IL-4, IL-6, TNF and IL-17A dan meningkatkan sitokin anti inflamasi. Hasil penelitian yang menyatakan tidak ada perbedaan secara signifikan kadar IL-6 antara kelompok yang diberi suplementasi sinbiotik dan kelompok placebo, hal ini diduga karena terdapat perbedaan penelitian dalam probiotik atau sinbiotik serta usia pasien, etnis dan kebiasaan makan (8, 26, 27).

Pada penelitian Lotta K Stenman, dkk dinyatakan tidak ada perbedaan yang signifikan pada kadar IL-6 ($p=0,72$) antara kelompok intervensi yang mendapat probiotik selama 6 bulan dengan kelompok kontrol placebo. Penelitian yang dilakukan dengan intervensi probiotik dilakukan pada 225 orang dewasa dengan *overweight* dan obesitas dengan membagi kelompok menjadi 57 orang placebo diberikan *microcrystalline cellulose* (12 g/hari), 57 orang diberikan LU (12 g/hari), 55 orang diberikan B420 (10^{10} CFU/hari), 56 orang diberikan LU + B420 (12 g + 10^{10} CFU/hari). Hasil menunjukkan kombinasi B420 dengan LU dapat menurunkan massa lemak tubuh, lingkaran pinggang, asupan energi dan berat badan dibandingkan dengan placebo. Kombinasi B420 dan LU juga memiliki efek sinergis karena dapat meningkatkan massa tubuh tanpa lemak. Pada penelitian ini, menggunakan gabungan antara prebiotik *Litesse Ultra polydextrose* (LU) dan probiotik *Bifidobacterium* 420 disebut juga sinbiotik. Sinbiotik tersebut dapat meningkatkan produksi zat anti mikroorganisme yaitu SCFA (13, 28).

Hasil dari ketiga artikel menyatakan suplementasi probiotik efektif untuk menurunkan kadar IL-6 pada orang dewasa dengan obesitas, sedangkan dua artikel menyatakan tidak ada perubahan yang signifikan antara suplementasi probiotik terhadap kadar IL-6. Dua artikel yang menyebutkan tidak ada perubahan yang signifikan kadar IL-6 merupakan penelitian menggunakan sinbiotik yang terdiri dari prebiotik dan probiotik sedangkan 3 artikel penelitian lainnya hanya menggunakan probiotik menyebutkan terdapat penurunan kadar IL-6.

D. Kesimpulan

Berdasar atas hasil analisis dan pembahasan uraian lima artikel penelitian yang diulas, disimpulkan bahwa suplementasi probiotik efektif menurunkan kadar IL-6 pada obesitas dewasa. Namun dua artikel yang menyatakan bahwa tidak ada perubahan signifikan pada kadar IL-6, penelitian tersebut menggunakan suplementasi sinbiotik yaitu kombinasi prebiotik dan probiotik.

Acknowledge

Peneliti ingin menyampaikan ucapan terima kasih dan juga apresiasi kepada seluruh pimpinan, jajaran, dan staff Fakultas Kedokteran Universitas Islam Bandung, serta Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Islam Bandung khususnya Angkatan 2020-2021.

Daftar Pustaka

- [1] Elflein John. Leading health problems worldwide 2021 (Internet). Statista. 2021. Tersedia dari : <https://www.statista.com/statistics/917148/leading-health-problems-worldwide/>
- [2] Gensthaler L, Felsenreich DM, Jedamzik J, Eichelster J, Nixdorf L, Bichler C, et al. Trends of Overweight and Obesity in Male Adolescents: Prevalence, Socioeconomic Status, and Impact on Cardiovascular Risk in a Central European Country. *Obesity Surgery*. 2022 Jan 18;1.
- [3] Makri R, Katsoulis M, Fotiou A, Kanavou E, Stavrou M, Richardson C, et al. Prevalence of Overweight and Obesity and Associated Diet-Related Behaviours and Habits in a Representative Sample of Adolescents in Greece. 2022 Jan 17;9(1):119.
- [4] World Health Organization. Obesity and overweight [Internet]. 2021 [diunduh 2022 Jan 28]. Tersedia dari: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and->

overweight.

- [5] Ghosh S, Ashcraft K. An IL-6 link between obesity and cancer. 2013 Jan 1;5:478–461.
- [6] Gadde KM, Martin CK, Berthoud HR, Heymsfield SB. Obesity Pathophysiology and Management. Januari 2018;71.
- [7] Philippens N, Janssen E, Verjans-Janssen S, Kremers S, Crutzen R. Healthylife, a combined lifestyle intervention for overweight and obese adults: A descriptive case series study. *Int J Environ Res Public Health*. 1 November 2021;18(22).
- [8] Kanazawa A, Aida M, Yoshida Y, Kaga H, Katahira T, Suzuki L, et al. Effects of synbiotic supplementation on chronic inflammation and the gut microbiota in obese patients with type 2 diabetes mellitus: A randomized controlled study. *Nutrients*. 2021;13(2):1–19.
- [9] Wu Y, Li X, Tan F, Zhou X, Mu J, Zhao X. *Lactobacillus fermentum* CQPC07 attenuates obesity, inflammation and dyslipidemia by modulating the antioxidant capacity and lipid metabolism in high-fat diet induced obese mice. *J Inflamm (United Kingdom)*. 1 Desember 2021;18(1).
- [10] Szulińska M, Łoniewski I, Skrypnik K, Sobieska M, Korybalska K, Suliburska J, et al. Multispecies probiotic supplementation favorably affects vascular function and reduces arterial stiffness in obese postmenopausal women—A 12-week placebo-controlled and randomized clinical study. *Nutrients*. 2018;10(11).
- [11] Tenorio-Jiménez C, Martínez-Ramírez MJ, Del Castillo-Codes I, Arraiza-Irigoyen C, Tercero-Lozano M, Camacho J, et al. *Lactobacillus reuteri* v3401 reduces inflammatory biomarkers and modifies the gastrointestinal microbiome in adults with metabolic syndrome: The PROSIR study. *Nutrients*. 2019;11(8):1–14.
- [12] Mokhtari Z, Karbaschian Z, Pazouki A, Kabir A, Hedayati M, Mirmiran P, et al. The Effects of Probiotic Supplements on Blood Markers of Endotoxin and Lipid Peroxidation in Patients Undergoing Gastric Bypass Surgery; a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Clinical Trial with 13 Months Follow-Up. *Obes Surg*. 2019;29(4):1248–58.
- [13] Stenman LK, Lehtinen MJ, Meland N, Christensen JE, Yeung N, Saarinen MT, et al. Probiotic With or Without Fiber Controls Body Fat Mass, Associated With Serum Zonulin, in Overweight and Obese Adults—Randomized Controlled Trial. *EBioMedicine* [Internet]. 2016;13:190–200. Tersedia pada: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ebiom.2016.10.036>
- [14] Kesehatan RI K. FactSheet Obesitas Kit Informasi Obesitas. 2018;
- [15] Wiley J, Sons. *Advanced Nutrition And Dietetics in Obesity*. In: 1 ed. 2018. hal. 85–132.
- [16] Kumar V, Abbas AK, Aster JC. *Pathologic Basis of Disease*. Ninth Edition. Elsevier; 2015.
- [17] WHO. Obesity and overweight [Internet]. 2021 [dikutip 28 Januari 2022]. Tersedia pada: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- [18] Abatenh E, Gizaw B, Tsegay Z, Tefera G, Aynalem E. Health benefits of probiotics . 2018;(June).
- [19] Eslami M, Bahar A, Keikha M, Karbalaee M, Kobylak NM, Yousefi B. Probiotics function and modulation of the immune system in allergic diseases. Vol. 48, *Allergologia et Immunopathologia*. Elsevier Doyma; 2020. hal. 771–88.
- [20] Canfora EE, Jocken JW, Blaak EE. Short-chain fatty acids in control of body weight and insulin sensitivity. Vol. 11, *Nature Reviews Endocrinology*. Nature Publishing Group; 2015. hal. 577–91.
- [21] Eslami M, Bahar A, Keikha M, Karbalaee M, Kobylak NM, Yousefi B. Probiotics function and modulation of the immune system in allergic diseases. 2020 Apr 27;48:771–88.
- [22] Canfora EE, Jocken JW, Blaak EE. Short-chain fatty acids in control of body weight and insulin sensitivity. 2020;11:577–91.

- [23] Di Cerbo A, Palmieri B, Aponte M, Morales-Medina JC, Iannitti T. Mechanisms and therapeutic effectiveness of lactobacilli. *J Clin Pathol.* 2016;69(3):203–187.
- [24] O’Callaghan A, van Sinderen D. Bifidobacteria and their role as members of the human gut microbiota. 2016;7.
- [25] Mu Q, Tavella VJ, Luo XM. Role of *Lactobacillus reuteri* in human health and diseases. 2018;9(APR):17–1.
- [26] Bozzi Cionci NC, Baffoni L, Gaggia F, Di Gioia D. Therapeutic microbiology: The role of *bifidobacterium breve* as food supplement for the prevention/treatment of paediatric diseases. 2018;10(11).
- [27] Bengoa AA, Dardis C, Garrote GL, Abraham AG. Health-promoting properties of *lacticaseibacillus paracasei*: A focus on kefir isolates and exopolysaccharide-producing strains. 2021;10(10).
- [28] Deleu S, Machiels K, Raes J, Verbeke K, Vermeire S. Short chain fatty acids and its producing organisms: An overlooked therapy for IBD?. 2021;66.
- [29] Fadhilah Yosa NurSidiq, Tanuwidjaja Suganda, Saepulloh Asep. (2021). *Hubungan Aktivitas Fisik dengan Kejadian Obesitas pada Anak Sekolah Dasar Negeri 113 Banjarsari Kota Bandung Tahun 2019-2020*. *Jurnal Riset Kedokteran*, 1(2), 80-84.