

GUT MICROBIOTA METABOLITE PROFILES IN THIRD-TRIMESTER PREGNANT WOMEN AND INFANTS FOR DIABETES MELLITUS BIOMARKER EXPLORATION: A NARRATIVE REVIEW

Mudyawati Kamaruddin^{*1}, Afra Anisah Purwadi², Mifta Nailur Rusyda¹, Priscindy Nazrani Wila¹, Nurisyah³, Ratnasari Dewi³

¹Graduate School of Medical Technology Laboratory Science, Universitas Muhammadiyah Semarang, Jalan Kedungmundu Raya 18 Tembalang Semarang City, Centra Java Indonesia

²Medical Technology Laboratory Analist of Pertamina Balikpapan Hospital, Jalan Jenderal Sudirman No. 1 Prapatan Balikpapan City, East Kalimantan Indonesia

³Faculty of Pharmacy, Health Polytechnical of Ministry of Health, Makassar, South Sulawesi Indonesia

*Corresponding author: Telp: +628114120603, email: mudyawati@unimus.ac.id

ABSTRAK

Diabetes melitus merupakan beban kesehatan global yang terus meningkat. Masa kehamilan trimester ketiga dan masa bayi merupakan jendela kritis pemrograman metabolik, dan mikrobiota usus beserta metabolitnya diduga berperan dalam gangguan metabolisme glukosa. Tinjauan ini bertujuan mengeksplorasi bukti terkini mengenai profil metabolit mikrobiota usus pada ibu hamil trimester ketiga dan bayi, serta potensinya sebagai biomarker DM. Penelusuran literatur dilakukan pada *PubMed*, *Scopus*, *EBSCOhost*, dan *Google Scholar* (2012–2025) menggunakan kata kunci terkait mikrobiota usus, metabolomik, kehamilan trimester ketiga, bayi, dan diabetes melitus. Perubahan komposisi mikrobiota usus pada trimester ketiga dikaitkan dengan resistensi insulin fisiologis dan, pada sebagian ibu, dengan diabetes melitus gestasional. Penurunan *Akkermansia muciniphila* dan *Faecalibacterium prausnitzii* serta perubahan metabolit seperti asam lemak rantai pendek, asam amino rantai cabang, trimetilamina N-oksida, dan asam empedu dilaporkan pada DMG. Mikrobiota ibu berperan dalam kolonisasi usus bayi, dan disbiosis awal kehidupan berhubungan dengan risiko gangguan metabolik di kemudian hari. Metabolit turunan mikrobiota usus ibu-bayi menjanjikan sebagai biomarker deteksi dini DM, tetapi diperlukan studi kohort prospektif berskala besar, standardisasi platform metabolomik, serta studi kausal sebelum aplikasi klinis.

Kata Kunci: Bayi, Biomarker Diabetes Mellitus, Mikrobiotausus, Metabolomik, Trimester Tiga

ABSTRACT

*Diabetes mellitus is a growing global health burden. The third trimester of pregnancy and infancy are critical windows of metabolic programming, and gut microbiota with their metabolites are proposed to play a role in glucose metabolism disturbances. This review aimed to explore current evidence on gut microbiota metabolite profiles in third-trimester pregnant women and infants, and their potential as DM biomarkers. A literature search was performed in PubMed, Scopus, EBSCOhost, and Google Scholar (2012–2025) using keywords related to gut microbiota, metabolomics, third-trimester pregnancy, infants, and diabetes mellitus. Gut microbiota compositional shifts in the third trimester have been linked to physiological insulin resistance and, in some women, to gestational diabetes mellitus. Depletion of *Akkermansia muciniphila* and *Faecalibacterium prausnitzii*, together with altered metabolites, including*

short-chain fatty acids, branched-chain amino acids), trimethylamine N-oxide, and bile acids, has been reported in GDM. Maternal microbiota contributes to infant gut colonization, and early-life dysbiosis has been associated with later metabolic risk. Gut microbiota-derived metabolites in mother–infant dyads are promising for early DM biomarker discovery, but large prospective cohorts, metabolomics standardization, and causal studies are required before clinical application.

Keywords: *Biomarker of Diabetes Mellitus, Gut Microbiota, Infant, Metabolomics, Third Trimester*

PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) merupakan salah satu beban penyakit tidak menular dengan peningkatan tercepat di seluruh dunia. Federasi Diabetes Internasional (*International Diabetes Federation/IDF*) memperkirakan bahwa sekitar 537 juta orang dewasa berusia 20–79 tahun hidup dengan diabetes pada tahun 2021, dan jumlah ini diproyeksikan meningkat menjadi 783 juta pada tahun 2045^{1,2}. Indonesia secara konsisten menempati peringkat atas negara dengan jumlah penyandang diabetes terbanyak di dunia.¹ Diabetes melitus tipe 2 (DMT2) mencakup sekitar 90% dari seluruh kasus diabetes dan ditandai oleh progresivitas disfungsi sel β pankreas yang berlatar belakang resistensi insulin.

Diabetes melitus gestasional (DMG) didefinisikan sebagai intoleransi glukosa yang pertama kali dikenali selama kehamilan dapat mempengaruhi sekitar satu dari enam kehamilan di dunia.^{1,2} Studi *Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome* (HAPO) menunjukkan bahwa hiperglikemia maternal, bahkan pada kadar di bawah ambang diagnosis DMG, berhubungan secara kontinu dengan luaran maternal dan neonatal yang merugikan.³ Perempuan dengan riwayat DMG memiliki risiko seumur hidup yang jauh lebih tinggi untuk berkembang menjadi DMT2, sementara keturunannya menghadapi peningkatan risiko obesitas, gangguan toleransi glukosa, dan DMT2 pada masa remaja dan dewasa.^{4,5} Pola transgenerasional ini sejalan dengan hipotesis *developmental origins of health and disease* (DOHaD), yang

menyatakan bahwa paparan lingkungan selama perkembangan termasuk masa intrauterin dan masa bayi dapat memprogram sistem metabolik secara permanen.⁶

Di Indonesia, DMG merupakan masalah kesehatan masyarakat yang signifikan dengan insidensi sekitar 1,9–3,6% dari seluruh kehamilan.⁷ Angka ini berpotensi underestimate mengingat banyaknya kasus yang tidak terdeteksi akibat keterbatasan skrining universal dan variasi kriteria diagnosis. Studi metagenomik pertama yang dilakukan di Makassar pada ibu hamil trimester ketiga melaporkan bahwa perempuan dengan DMG memiliki komposisi mikrobiota usus yang didominasi filum Proteobacteria, antara lain *Escherichia*, *Salmonella*, *Klebsiella*, dan *Enterobacter*, sedangkan ibu dengan toleransi glukosa normal didominasi filum Firmicutes seperti *Ruminococcus* dan *Clostridium*⁷. Temuan ini menegaskan bahwa disbiosis usus pada DMG juga terdeteksi pada populasi Indonesia, sehingga memperkuat relevansi eksplorasi metabolit turunan mikrobiota sebagai biomarker DM di konteks lokal.

Alat diagnostik DM saat ini, termasuk glukosa plasma puasa (GDP), uji toleransi glukosa oral (UTGO), dan HbA1c, efektif untuk mendeteksi hiperglikemia yang telah mapan, tetapi memiliki keterbatasan dalam mengidentifikasi individu berisiko sebelum disfungsi sel β yang signifikan berkembang⁸. Oleh karena itu, biomarker yang mencerminkan perubahan patofisiologis dini dan dapat diukur pada cairan biologis yang mudah diakses sangat dibutuhkan.

Mikrobiota usus telah muncul sebagai determinan metabolisme glukosa inang yang penting dan berpotensi dapat dimodifikasi. Studi asosiasi seluruh metagenom (*metagenome-wide association studies*) telah menghubungkan taksonomi dan kapasitas fungsional mikrobiom usus dengan DMT2 dan resistensi insulin.^{7,8} Selama kehamilan, mikrobiota usus maternal mengalami remodeling yang substansial, dengan perubahan paling mencolok dilaporkan terjadi pada trimester ketiga.⁹ Pergeseran ini diinterpretasikan sebagai adaptasi fisiologis yang memastikan ketersediaan energi untuk pertumbuhan janin; namun, pada perempuan yang rentan, kondisi ini dapat memperburuk disregulasi metabolik dan berkontribusi terhadap DMG.¹⁰ Secara paralel, usus bayi mengalami kolonisasi dengan cepat segera setelah lahir dari sumber maternal dan lingkungan, dan komposisi kolonisasi awal ini semakin diakui sebagai determinan kesehatan metabolik jangka panjang.¹¹

METODOLOGI

Penelitian ini merupakan tinjauan pustaka naratif (non-sistematis). Penelusuran literatur dilakukan pada basis data *PubMed/MEDLINE*, *Scopus*, *EBSCOhost*, dan *Google Scholar* untuk artikel yang diterbitkan antara Januari 2012 hingga Juni 2025. Strategi penelusuran menggabungkan kata kunci terkait mikrobiota usus ("*gut microbiota*," "*intestinal microbiota*," "*microbiome*," "*dysbiosis*"), metabolomik ("*metabolomics*," "*metabolome*," "*metabolite profile*," "*metabolic profiling*"), populasi target ("*pregnancy*," "*pregnant women*," "*third trimester*," "*neonate*," "*infant*," "*early life*"), dan luaran ("*diabetes mellitus*," "*type 2 diabetes*," "*gestational diabetes*," "*insulin resistance*"). Artikel penelitian asli berbahasa Inggris, tinjauan sistematis, meta-analisis, dan tinjauan naratif yang otoritatif dipertimbangkan. Judul dan abstrak diseleksi berdasarkan relevansi, dan teks lengkap

publikasi yang paling relevan diambil. Artikel tambahan yang relevan diidentifikasi melalui penelusuran manual daftar pustaka dari tinjauan yang diperoleh. Karena tinjauan ini bersifat naratif, penilaian kualitas studi dan risiko bias secara sistematis tidak dilakukan.

HASIL DAN PEMBAHASAN

1. Mikrobiota Usus dan Metabolisme Glukosa: Jalur Mekanistik

Usus manusia mengandung triliunan mikroorganisme yang genom kolektifnya mengode kapasitas metabolik yang jauh melebihi kapasitas inang.¹² Mikrobiota usus memengaruhi homeostasis glukosa inang melalui beberapa mekanisme yang saling terkait.

Asam lemak rantai pendek (SCFA)

SCFA, terutama asetat, propionat, dan butirat dihasilkan melalui fermentasi mikroba terhadap karbohidrat yang tidak dapat dicerna. SCFA berperan sebagai molekul sinyal melalui reseptor terhubung protein G FFAR2 (GPR43) dan FFAR3 (GPR41) pada sel L enteroendokrin, merangsang sekresi peptida-1 mirip glukagon (GLP-1) dan peptida YY (PYY) yang meningkatkan sekresi insulin dan rasa kenyang.^{13,14,15} Butirat juga berfungsi sebagai sumber energi utama bagi kolosit, menghambat histon deasetilase, dan memperkuat sawar epitel usus, sehingga mengurangi endotoksemia metabolik.^{14,16} Pada studi manusia, konsentrasi SCFA feses yang lebih tinggi dan kapasitas mikroba untuk produksi butirat telah dikaitkan dengan sensitivitas insulin yang lebih baik.^{17,18,19}

Asam empedu

Asam empedu primer didekonjugasi dan didehidroksilasi oleh bakteri usus menjadi asam empedu sekunder. Asam empedu mengaktifkan reseptor Farnesoid X (FXR) dan reseptor asam empedu terhubung protein G TGR5, yang mengatur glukoneogenesis

hepatik, sensitivitas insulin, dan pengeluaran energi. Perubahan profil asam empedu serum dan feses telah dilaporkan pada DMT2 dan DMG, menunjukkan bahwa metabolisme asam empedu yang dimediasi mikrobiota berkontribusi terhadap disglukemia.²⁰

Trimetilamina N-oksida (TMAO)

TMAO dihasilkan dari kolin dan L-karnitin diet melalui metabolisme mikroba usus menjadi trimetilamina (TMA), yang kemudian dioksidasi oleh flavin-containing monooxygenase di hati. TMAO yang tinggi mendorong inflamasi, stres oksidatif, dan resistensi insulin, serta dikaitkan dengan peningkatan risiko penyakit kardiovaskular dan metabolik.²¹ Beberapa studi observasional melaporkan konsentrasi TMAO yang lebih tinggi pada perempuan dengan DMG dibandingkan dengan ibu hamil normoglisemik.

Asam amino rantai cabang dan aromatik.

Kadar asam amino rantai cabang (BCAA: leusin, isoleusin, valin) dan asam amino aromatik (fenilalanin, tirosin) yang meningkat merupakan prediktor metabolik yang paling reproduktif untuk kejadian DMT2.^{20,22} Bakteri usus berkontribusi pada biosintesis BCAA; khususnya, *Prevotella copri* dan *Bacteroides vulgatus* ditemukan diperkaya pada individu dengan resistensi insulin dan dikaitkan dengan peningkatan BCAA serum, dengan bukti eksperimental bahwa pemberian *P. copri* pada mencit meningkatkan kadar BCAA dan menginduksi resistensi insulin.²³ Mikrobiom usus oleh karena itu bukan sekadar penonton, melainkan produsen aktif metabolit yang terlibat dalam resistensi insulin.

Lipopolisakarida (LPS) dan endotoksemia metabolik

Peningkatan permeabilitas usus memungkinkan translokasi LPS bakteri ke dalam sirkulasi, mengaktifkan sinyal reseptor

Toll-like 4 (TLR4) dan memicu inflamasi sistemik derajat rendah, yang merupakan ciri khas obesitas dan DMT2. Secara keseluruhan, jalur-jalur ini menggambarkan pentingnya fungsi mikrobiota usus dalam mengintegrasikan nutrisi, inflamasi, dan sinyal insulin.²⁴

2. Mikrobiota Usus Maternal pada Trimester Ketiga

Trimester ketiga kehamilan ditandai oleh resistensi insulin fisiologis yang progresif mekanisme adaptif yang mengalihkan glukosa dan nutrisi lain ke janin yang sedang tumbuh. Kondisi ini didorong oleh hormon plasenta (human placental lactogen, estrogen, progesteron), kortisol, dan sitokin pro-inflamasi, dan secara normal dikompensasi oleh peningkatan massa sel β dan sekresi insulin. Ketika kompensasi sel β gagal, DMG berkembang.

Studi perintis oleh Koren dkk. menunjukkan bahwa mikrobiota usus ibu hamil bergeser secara nyata antara trimester pertama dan ketiga, dengan komunitas trimester ketiga menunjukkan pengayaan Proteobacteria dan Actinobacteria serta kapasitas metabolik yang menyerupai keadaan pro-inflamasi dan akuisisi energi.⁸ Yang penting, transfer mikrobiota trimester ketiga dari ibu hamil ke mencit bebas kuman (*germ-free*) menghasilkan adipositas yang lebih besar dan sensitivitas insulin yang lebih rendah dibandingkan dengan mikrobiota trimester pertama, memberikan bukti eksperimental bahwa mikrobiota terkait kehamilan secara aktif berkontribusi terhadap perubahan metabolik inang. Perubahan komposisi ini diduga didorong oleh fluktuasi hormonal, perubahan pola makan, dan adaptasi imun.^{8,9}

Pada perempuan dengan DMG, studi kasus-kontrol yang dilakukan pada trimester ketiga melaporkan penurunan α -diversitas dan perubahan komposisi mikroba, meskipun temuan bervariasi antar populasi.²⁵ Penurunan taksa penghasil butirak dan pendegradasi

musin, termasuk *Faecalibacterium prausnitzii* dan *Akkermansia muciniphila*, bersama dengan pengayaan *Bacteroides*, *Prevotella*, *Ruminococcus*, dan beberapa patogen oportunistik, telah dideskripsikan.^{9,13} Studi oleh Crusell dkk. menunjukkan bahwa perempuan dengan DMG memiliki diversitas mikrobiota usus yang lebih rendah pada trimester ketiga dan awal pascapersalinan dibandingkan dengan kontrol toleran glukosa.¹³ Wang dkk. selanjutnya melaporkan disbiosis tidak hanya pada ibu dengan DMG tetapi juga pada neonatus mereka, menunjukkan keterkaitan antara keadaan metabolik maternal dan mikrobiom bayi.¹⁴

Dari perspektif metabolomik, profil serum/plasma maternal pada DMG ditandai oleh peningkatan BCAA, asam amino aromatik, dan beberapa asilkarnitin, di samping perubahan konsentrasi SCFA dan asam empedu.^{9,10} Komposisi mikrobiom usus pada awal kehamilan dikaitkan dengan hormon metabolik dan penanda inflamasi pada perempuan dengan kelebihan berat badan dan obesitas, dengan bakteri penghasil SCFA berkorelasi dengan profil metabolik yang lebih baik.²⁵ Priyadarshini dkk. melaporkan bahwa konsentrasi SCFA maternal berhubungan dengan parameter metabolik ibu dan antropometri neonatal. Secara kolektif, temuan ini mendukung konsep bahwa poros mikrobiota-metabolit pada trimester ketiga mencerminkan, dan mungkin berkontribusi terhadap, status metabolik maternal.²⁶

3. Bukti dari Studi Lokal di Indonesia

Bukti dari populasi Indonesia masih terbatas tetapi mulai berkembang. Studi metagenomik oleh Minarti dkk. (2020) menganalisis sampel feses 30 ibu hamil trimester ketiga (21–36 minggu gestasi) di Kota Makassar, terdiri atas 15 ibu dengan DMG dan 15 ibu normoglisemik, menggunakan amplifikasi 16S rRNA region V1–V2 yang dianalisis dengan algoritma

BLASTn dan perangkat MEGA6.¹⁰ Hasilnya menunjukkan bahwa kelompok DMG didominasi filum Proteobacteria dengan genus *Escherichia*, *Ochrobactrum*, *Cronobacter*, *Shigella*, *Salmonella*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Kosakonia*, *Vibrio*, dan Gamma-Proteobacterium, sedangkan kelompok sehat didominasi filum Firmicutes dengan genus *Ruminococcus*, *Clostridium*, *Clostridiales*, *Lachnospiraceae*, *Roseburia*, *Weissella*, dan *Eubacterium*. Menariknya, salah satu partisipan sehat menunjukkan kelimpahan *Prevotella* yang tinggi mencerminkan pola enterotipe yang berbeda dalam populasi yang sama.

Studi tersebut juga mengidentifikasi genus *Enterobacter*, *Salmonella*, *Shigella*, dan *Kosakonia* sebagai biomarker taksonomi DMG, sedangkan *Roseburia*, *Prevotellamassilia*, dan *Alloprevotella* sebagai penanda regulasi glukosa normal. Meskipun proporsi obesitas lebih tinggi pada kelompok DMG (40% vs 13,3%), penulis melaporkan bahwa perbedaan komposisi mikrobiota tidak kuat terancukan oleh indeks massa tubuh prakehamilan.¹⁰ Temuan ini sejalan dengan hasil studi internasional yang mendokumentasikan pengayaan.

Proteobacteria dan penurunan bakteri penghasil butirat pada DMG,^{10,12} sekaligus menegaskan bahwa pola disbiosis pada DMG bersifat lintas populasi. Keterbatasan utama studi tersebut jumlah sampel kecil dan desain potong lintang menegaskan perlunya studi kohort prospektif berskala lebih besar di Indonesia untuk mengevaluasi keterkaitan mikrobiota, metabolom, dan luaran metabolik jangka panjang ibu dan bayi.

4. Mikrobiota Usus Bayi dan Pemrograman Metabolik

Usus bayi mengalami kolonisasi dengan cepat setelah lahir, awalnya oleh anaerob fakultatif kemudian diikuti oleh anaerob obligat seperti *Bifidobacterium*.^{23,24} Pembentukan mikrobiota bayi dibentuk oleh

cara persalinan, paparan antibiotik intrapartum dan pascanatal, praktik pemberian makan, serta mikrobiota maternal yang berfungsi sebagai sumber utama strain kolonisasi.²⁵⁻²⁸ Kamaruddin dkk. mendeskripsikan lima fase berbeda dalam perkembangan mikrobiom bayi selama tahun pertama kehidupan, dengan dominansi *Bifidobacterium* selama pemberian ASI eksklusif dan diversifikasi setelah pengenalan makanan padat.²⁵ Oligosakarida air susu ibu (HMO) secara selektif mendorong pertumbuhan spesies *Bifidobacterium*, yang berperan sentral dalam fermentasi usus awal dan pematangan imun. Bayi yang lahir melalui operasi sesar umumnya memiliki *Bacteroides* dan *Bifidobacterium* yang lebih rendah dan lebih sering dikolonisasi oleh bakteri kulit dan rumah sakit, dengan efek yang dapat bertahan hingga berbulan-bulan.^{25,26}

Keadaan metabolik maternal memengaruhi pembentukan mikrobiota bayi. Neonatus dari ibu dengan DMG menunjukkan profil mikroba dan metabolomik yang berbeda dibandingkan dengan neonatus dari ibu normoglisemik.^{25,27} Perbedaan ini dapat timbul dari perubahan penaburan mikroba maternal (*microbial seeding*), paparan antibiotik gestasional, dan lingkungan metabolik intrauterin.

Studi metabolomik pada bayi berfokus pada SCFA feses, asam organik, asam amino, dan yang lebih baru, metabolom mekonium. Bayi yang mendapat ASI umumnya menunjukkan asetat dan laktat feses yang lebih tinggi, sedangkan bayi yang mendapat susu formula menunjukkan pola SCFA yang berbeda dan pH feses yang lebih tinggi.^{25,27} SCFA yang dihasilkan selama kehidupan awal diduga terlibat dalam pematangan sawar usus, imunitas mukosa, dan pembentukan titik tetap metabolik (*metabolic set points*).²⁵ Bukti langsung yang menghubungkan metabolit turunan mikrobiota usus bayi dengan perkembangan DMT2 di kemudian hari masih terbatas karena waktu tindak lanjut

yang panjang diperlukan. Namun, studi kohort longitudinal pada autoimunitas diabetes tipe 1 (DT1), seperti studi TEDDY, telah menunjukkan bahwa fitur mikrobiom usus awal kehidupan termasuk stabilitas komunitas yang berkurang dan immunogenisitas lipopolisakarida bakteri yang berubah mendahului perkembangan autoimunitas pulau Langerhans.²⁸ Temuan ini mengilustrasikan prinsip umum bahwa mikrobiom awal kehidupan dapat meninggalkan jejak yang bertahan lama pada poros imun metabolik inang.

5. Kandidat Biomarker Metabolit Turunan Mikrobiota Usus untuk DM

Eksplorasi biomarker berbasis mikrobiota-metabolit memerlukan pendekatan analitis yang saling melengkapi. Metabolomik mengukur keseluruhan metabolit kecil dalam spesimen biologis, sedangkan metagenomik, termasuk sekuensing ampikon 16S rRNA dan sekuensing *whole-genome shotgun*, memetakan komposisi dan kapasitas fungsional komunitas mikroba.²⁹⁻³³ Pada konteks kehamilan, pendekatan metagenomik telah berhasil mengidentifikasi penanda taksonomi DMG, seperti dominasi filum Proteobacteria pada ibu dengan DMG dan Firmicutes pada ibu normoglisemik, sebagaimana dilaporkan pada populasi Indonesia.³⁴ Namun, profil taksonomi saja tidak cukup untuk menjelaskan mekanisme patofisiologis; integrasi dengan metabolomik diperlukan untuk menghubungkan perubahan komposisi mikroba dengan metabolit efektor seperti SCFA, BCAA, dan TMAO yang memengaruhi sensitivitas insulin.^{12,13,31}

Secara teknis, studi metagenomik pada populasi Indonesia umumnya menggunakan amplifikasi region hipervariabel V1–V2 gen 16S rRNA dengan primer universal, diikuti sekuensing Sanger, identifikasi homologi sekuens melalui algoritma BLASTn terhadap basis data NCBI, serta analisis filogenetik menggunakan perangkat seperti MEGA,³⁶ Pendekatan ini terjangkau dan efektif untuk

identifikasi taksonomi tingkat genus, tetapi memiliki resolusi terbatas pada tingkat spesies dan tidak memberikan informasi fungsional genetik. Sebaliknya, platform metabolomik berbasis NMR menawarkan reproduksibilitas tinggi dan kuantifikasi absolut tanpa destruksi sampel, sedangkan spektrometri massa (MS) yang dikombinasikan dengan kromatografi cair/gas memberikan sensitivitas dan cakupan metabolit yang lebih luas.^{31,32}

Standardisasi pre-analitik, jenis dan volume sampel, kondisi penyimpanan, protokol ekstraksi, serta status puasa merupakan prasyarat agar data metabolomik antarstudi dapat dibandingkan. Untuk penelitian di Indonesia, kolaborasi dengan laboratorium metabolomik terakreditasi serta harmonisasi protokol pengambilan sampel feses, darah, dan ASI menjadi langkah penting menuju biomarker yang valid secara klinis.

Platform metabolomik terutama spektroskopi resonansi magnetik inti (NMR) dan spektrometri massa (MS) yang digabungkan dengan kromatografi cair atau gas memungkinkan profil metabolik tidak tertarget dan tertarget pada serum, plasma, urin, feses, dan ASI.^{31,32} NMR menawarkan reproduksibilitas dan kuantifikasi yang tinggi, sedangkan MS menawarkan sensitivitas dan cakupan yang lebih luas. Penerapan platform ini pada spesimen biologis maternal dan bayi telah menghasilkan daftar kandidat biomarker yang semakin bertambah, dirangkum dalam Tabel 1.

Tabel 1. Kandidat biomarker metabolit terkait mikrobiota usus untuk diabetes melitus yang dilaporkan pada studi maternal dan bayi

Kelas Metabolit	Metabolit representatif	Mekanisme yang diusulkan	Arah pada DM/DMG
Asam lemak rantai pendek (SCFA)	Asetat, propionat, butirat	Sinyal FFAR2/FFAR3, sekresi GLP-1/PYY, inhibisi HDAC, integritas sawar usus	Butirat ↓; propionat/asetat bervariasi
Asam amino rantai cabang (BCAA)	Leusin, isoleusin, valin	Aktivasi mTOR, resistensi insulin	↑
Asam amino aromatik	Fenilalanin, tirosin	Resistensi insulin, stres oksidatif	↑
Metilamina turunan usus	TMAO	Inflamasi, stres oksidatif, resistensi insulin	↑
Asam empedu	Asam glikolat, asam deoksikolat, asam litokolat	Aktivasi FXR/TGR5, metabolisme glukosa dan lipid	Profil berubah (↑ asam empedu total pada sebagian studi)
Metabolit triptofan	Asam indolpropionat, kinurenin	Aktivasi AhR, sekresi GLP-1, anti-inflamasi	Asam indolpropionat ↓
Intermediet asam trikarboksilat	Suksinat, fumarat	Aktivasi reseptor suksinat (SUCNR1), glukoneogenesis usus	↑/bervariasi

Di antara kandidat ini, BCAA dan asam amino aromatik telah menunjukkan asosiasi yang paling konsisten dengan kejadian DMT2 pada populasi dewasa, baik secara individual maupun kombinasi¹⁷⁻²⁰. Sebagai contoh, panel lima metabolit yang mencakup BCAA dan asam amino aromatik memprediksi kejadian diabetes lebih dari satu dekade

sebelum diagnosis dalam studi perintis¹⁸, dan temuan ini telah direplikasi secara luas^{19,20}. Karena bakteri usus berkontribusi terhadap kumpulan BCAA inang¹², konsentrasi BCAA maternal merupakan biomarker yang masuk akal untuk risiko metabolik yang bergantung pada mikrobiota. Pada kehamilan, peningkatan BCAA telah dilaporkan pada perempuan dengan DMG, dan beberapa studi menunjukkan bahwa kadar BCAA meningkat sebelum diagnosis klinis DMG²⁰.

SCFA, terutama butirat, menjadi perhatian khusus karena mewakili luaran fungsional langsung dari mikrobiota usus. Analisis randomisasi Mendel telah menunjukkan hubungan kausal antara produksi butirat yang diprediksi secara genetik dan perbaikan respons insulinemic.¹³ Namun, pengukuran SCFA pada kehamilan secara teknis menantang dan hasilnya tidak konsisten, kemungkinan karena perbedaan pengambilan sampel (serum vs. feses), waktu pengambilan, dan metode analisis.^{14,22}

TMAO dan asam empedu sekunder mengintegrasikan asupan diet, metabolisme mikroba, dan pemrosesan hepatik inang. Konsentrasi TMAO yang lebih tinggi telah diamati pada DMG, meskipun perancu oleh diet (misalnya makanan laut, telur) merupakan perhatian penting. Profil asam empedu pada kehamilan bergeser secara substansial karena perubahan hormonal, dan asam empedu sekunder spesifik telah dikaitkan dengan resistensi insulin maternal dalam studi eksploratif.^{10,35}

Penting untuk ditekankan bahwa belum ada metabolit tunggal yang menunjukkan sensitivitas dan spesifisitas yang cukup untuk berfungsi sebagai biomarker mandiri untuk DM pada ibu hamil atau bayi. Konsensus yang berkembang adalah bahwa panel multimarker, yang mengintegrasikan metabolit, variabel klinis, dan kemungkinan fitur mikrobiom, lebih mungkin mencapai utilitas klinis.^{18,20,31} Selain itu, trimester ketiga mungkin terlalu terlambat untuk prediksi yang benar-benar dini, karena DMG

biasanya didiagnosis pada usia kehamilan 24-28 minggu; pengambilan sampel pada trimester pertama atau prakonsepsi, dikombinasikan dengan pengambilan sampel bayi, dapat memperluas jendela prediksi.²⁰

6. Tantangan dan Arah Masa Depan

Beberapa tantangan harus diatasi sebelum metabolit turunan mikroba dapat diterjemahkan menjadi biomarker klinis.

Kausalitas dan perancu

Sebagian besar studi yang tersedia bersifat potong lintang dan tidak dapat menetapkan kausalitas. Genetik inang hanya menjelaskan sebagian kecil variasi mikrobiota usus, sedangkan diet, obat-obatan (termasuk metformin dan antibiotik), dan faktor lingkungan mendominasi.³³ Studi randomisasi Mendel memberikan beberapa bukti kausal untuk SCFA dalam sensitivitas insulin,¹³ tetapi bukti kausal yang serupa selama kehamilan dan masa bayi masih langka.

Standardisasi metodologis

Variabel pra-analitik seperti jenis sampel, waktu pengambilan, kondisi penyimpanan, protokol ekstraksi, dan status puasa sangat memengaruhi pengukuran metabolomik. Keterbandingan antarstudi juga dibatasi oleh perbedaan antara platform NMR dan MS serta tidak adanya jalur bioinformatika yang selaras.^{31,32} Inisiatif untuk menstandarisasi pelaporan di seluruh studi mikrobiom dan metabolomik sangat penting.

Desain studi

Studi kohort kelahiran ibu-bayi prospektif berskala besar dengan pengambilan sampel berulang dari trimester pertama hingga anak usia dini diperlukan untuk mendefinisikan urutan temporal perubahan mikroba dan metabolik yang mendahului DMG dan penyakit metabolik keturunan di kemudian hari. Keterkaitan profil trimester ketiga maternal dengan

mekonium bayi dan sampel feses awal kehidupan akan membantu memperjelas transmisi vertikal risiko metabolik.^{11,23,28}

Integrasi multi-omik

Kombinasi metagenomik, metabolomik, proteomik, dan data klinis menggunakan pendekatan pembelajaran mesin (*machine learning*) menjanjikan identifikasi tanda prediktif yang kokoh.^{31,34,35} Contoh sukses dari studi berbasis populasi, seperti kohort PREDICT, menunjukkan bahwa data mikrobiom dan metabolomik, bersama dengan parameter klinis, dapat meningkatkan prediksi respons metabolik pascaprandial.

Implikasi terapeutik

Jika hubungan kausal ditetapkan, intervensi yang menargetkan mikrobiota—probiotik, prebiotik (misalnya fruktan tipe inulin), sinbiotik, dan modifikasi diet—dapat diuji untuk mencegah atau mengurangi DMG dan membentuk mikrobiom bayi yang lebih sehat.^{24,35} Namun, kehamilan menimbulkan pertimbangan keamanan dan etika yang unik, dan setiap intervensi harus melalui evaluasi yang ketat sebelum digunakan secara klinis.

KESIMPULAN

Poros mikrobiota–metabolit usus pada ibu hamil trimester ketiga dan bayi mewakili batas yang menjanjikan dalam pencarian biomarker dini diabetes melitus. Bukti saat ini menunjukkan bahwa remodeling mikrobiota usus maternal pada akhir kehamilan dikaitkan dengan resistensi insulin fisiologis kehamilan dan, pada perempuan yang rentan, dengan DMG. Penurunan taksa penghasil SCFA dan degradasi musin yang bermanfaat, bersama dengan peningkatan BCAA, asam amino aromatik, TMAO, dan perubahan profil asam empedu, merupakan tanda metabolit yang paling reproduktif. Karena mikrobiota maternal menabur usus bayi, lingkungan mikroba–metabolomik awal kehidupan juga dapat berkontribusi terhadap pemrograman metabolik seumur hidup.

Namun, penerjemahan ke praktik klinis masih prematur. Studi kohort ibu-bayi prospektif berskala besar, multisenter, dengan protokol metabolomik terstandarisasi dan integrasi data multi-omik sangat diperlukan. Jika berhasil, biomarker metabolit turunan mikrobiota dapat memungkinkan identifikasi lebih dini pasangan ibu-bayi yang berisiko dan membuka pintu bagi strategi pencegahan yang menargetkan mikrobiota untuk memutus siklus transgenerasional diabetes.

DAFTAR PUSTAKA

1. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, *et al.* Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;157:107843. <https://doi:10.1016/j.diabres.2019.107843>
2. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*. 10th ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2021.
3. Metzger BE, Lowe LP, *et al.* Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med.* 2008;358(19):1991-2002. <https://doi:10.1056/NEJMoa0707943>
4. Gluckman PD, Hanson MA, Cooper C, Thornburg KL. Effect of utero and early-life conditions on adult health and disease. *N Engl J Med.* 2008;359(1):61-73. <https://doi:10.1056/NEJMra0708473>
5. Clausen TD, Mathiesen ER, Hansen T, *et al.* High prevalence of type 2 diabetes and pre-diabetes in adult offspring of women with gestational diabetes mellitus or type 1 diabetes: the role of intrauterine hyperglycemia. *Diabetes Care.* 2008;31(2):340-346. <https://doi:10.2337/dc07-1596>
6. Qin, J., Li, Y., Cai, Z. *et al.* A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature*

- 490, 55–60 (2012).
<https://doi.org/10.1038/nature11450>
7. Karlsson FH, Tremaroli V, Nookaew I, et al. Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control. *Nature*. 2013;498(7452):99–103.
8. Koren O, Goodrich JK, Cullender TC, et al. Host remodeling of the gut microbiome and metabolic changes during pregnancy. *Cell*. 2012;150(3):470–480.
9. Kamaruddin, M., Zamzam, M. K., Pratama, R., Nur, A. S., Muthiadin, C., Sembiring, C., ... & Basmiati, B. Metagenomic Analysis of Intestinal Microbiota Derived from Stool Samples of Third-Trimester Pregnant Women. *Jurnal Ilmiah Kedokteran Wijaya Kusuma*, 2025;14(1), 37-45.
<https://doi.org/10.30742/jikw.v14i1.4173>
10. Minarti, M., Triananinsi, N., Nurqalbi, N., Sumarni, S., & Kamaruddin, M. Metagenomic diversity of gut microbiota of gestational diabetes mellitus of pregnant women. *Biomedika*, 2020;13(1), 1-8.
<https://doi.org/10.31001/biomedika.v13i1.747>
11. Nuriel-Ohayon M, Neuman H, Koren O. Microbial changes during pregnancy, birth, and infancy. *Front Microbiol*. 2016;7:1031.
12. Dewi, R., Kamaruddin, M., Zamzam, M. K., Purwadi, A. A., Rahman, A., Mukaromah, A. H., & Fatmawati, A. Analysis Gut Microbiota in Pregnant Women Trimester Three and Their Babies as Diagnostic Test of Degenerative Diseases. In *2nd Lawang Sewu International Symposium on Health Sciences: Medical Laboratory Technology (LSISHS-MLT 2023)*. 2024, July;pp. 54-64. Atlantis Press.
13. Crusell MKW, Hansen TH, Nielsen T, et al. Gestational diabetes is associated with change in the gut microbiota composition in third trimester of pregnancy and postpartum. *Microbiome*. 2018;6(1):89.
14. Wang J, Zheng J, Shi W, et al. Dysbiosis of maternal and neonatal microbiota associated with gestational diabetes mellitus. *Gut*. 2018;67(9):1614–1625.
15. Pedersen HK, Gudmundsdottir V, Nielsen HB, et al. Human gut microbes impact host serum metabolome and insulin sensitivity. *Nature*. 2016;535(7612):376–381.
16. Sanna S, van Zuydam NR, Mahajan A, et al. Causal relationships among the gut microbiome, short-chain fatty acids and metabolic diseases. *Nat Genet*. 2019;51(4):600–605.
17. Canfora EE, Jocken JW, Blaak EE. Short-chain fatty acids in control of body weight and insulin sensitivity. *Nat Rev Endocrinol*. 2015;11(10):577–591.
18. Kimura I, Inoue D, Maeda T, et al. Short-chain fatty acids and ketones directly regulate sympathetic nervous system via G protein-coupled receptor 41 (GPR41). *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108(19):8030–8035.
19. Newgard CB, An J, Bain JR, et al. A branched-chain amino acid-related metabolic signature that differentiates obese and lean humans and contributes to insulin resistance. *Cell Metab*. 2009;9(4):311–326.
20. Wang TJ, Larson MG, Vasan RS, et al. Metabolite profiles and the risk of developing diabetes. *Nat Med*. 2011;17(4):448–453.
21. Floegel A, Stefan N, Yu Z, et al. Identification of serum metabolites associated with risk of type 2 diabetes using a targeted metabolomic approach. *Diabetes*. 2013;62(2):639–648.
22. Guasch-Ferré M, Hruby A, Toledo E, et al. Metabolomics in prediabetes and diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2016;39(5):833–846.

23. Kamaruddin, M., Fazri, M., Hapsari, H., Umami, R., Pranata, A., Suwarai, A., ... & Triananinsi, N. Analysis of Genetic Characterization and Phylogenetic of SARS-CoV-2 from Manokwari West Papua. In *1st Lawang Sewu International Symposium 2022 on Health Sciences (LSISHS 2022)*. 2023, April; pp. 221-233). Atlantis Press.
24. Chu DM, Ma J, Prince AL, et al. Maturation of the infant microbiome community structure and function across multiple body sites and in relation to mode of delivery. *Nat Med*. 2017;23(3):314–326.
25. Kamaruddin, M., Triananinsi, N., Sampara, N., Sumarni, S., Minarti, M., & RA, A. M. Karakterisasi DNA Mikrobiota Usus Bayi pada Persalinan Normal yang diberi ASI dan Susu Formula. *Media Kesehatan Masyarakat Indonesia*. 2020; 16(1), 116-126.
26. Kostic AD, Gevers D, Siljander H, et al. The dynamics of the human infant gut microbiome in development and in progression toward type 1 diabetes. *Cell Host Microbe*. 2015;17(2):260–273.
27. Sari, N. W., Akbar, H., Masliah, I. N., Kamaruddin, M., Sinaga, E. S., Nuryati, E., & Chiani, S. H. *Teori dan aplikasi epidemiologi kesehatan*. 2021. Zahir Publishing.
28. Vatanen T, Franzosa EA, Schwager R, et al. The human gut microbiome in early-onset type 1 diabetes from the TEDDY study. *Nature*. 2018;562(7728):589–594.
29. Wishart DS. Emerging applications of metabolomics for drug discovery and precision medicine. *Nat Rev Drug Discov*. 2016;15(7):473–484.
30. Mujinto, M., Kamaruddin, M., & Santosa, B. Karakteristik Profil Laboratorium Klinis Pasien Covid-19 Komorbid Diabetes Mellitus Dan Tanpa Diabetes Mellitus. In *Prosiding Seminar Nasional Unimus* (Vol. 5). 2022.
31. Nicholson JK, Lindon JC. Systems biology: metabonomics. *Nature*. 2008;455(7216):1054–1056.
32. Rothschild D, Weissbrod O, Barkan E, et al. Environment dominates over host genetics in shaping human gut microbiota. *Nature*. 2018;555(7695):210–215.
33. Nurisyah, Kamaruddin M, Dewi R, Zamzam MK, Nur ARS, Purwadi AA, Mehue MPL, Erniawati, Jusni. Metagenomik mikrobiota usus ibu hamil dan bayinya dengan teknologi long-read sequencing nanopore. *Zahir Publishing*. 2025, Yogyakarta.
34. Korpela K, Costea P, Coelho LP, et al. Selective maternal seeding and environment shape the human gut microbiome. *Genome Res*. 2018;28(4):561–568.
35. Asnicar F, Berry SE, Valdes AM, et al. Microbiome connections with host metabolism and habitual diet from 1,098 deeply phenotyped individuals. *Nat Med*. 2021;27(2):321–332.
36. Fan Y, Pedersen O. Gut microbiota in human metabolic health and disease. *Nat Rev Microbiol*. 2021;19(1):55–71.