

PENGARUH PEMBERIAN POLIFENOL TERHADAP KENAIKAN BERAT BADAN DAN KERAGAMAN MIKROBIOTA USUS TIKUS OBESITAS: STUDI META ANALISIS

Alinda Syifa Fumizuki¹, Anisa Lailatul Fitria^{2,3,*}, Dominikus Raditya Atmaka^{2,4}, Annis Catur Adi^{2,5}

¹Program Studi Sarjana Gizi, Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Airlangga, Surabaya, Jawa Timur, Indonesia

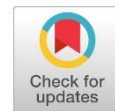
²Departemen Gizi, Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Airlangga, Surabaya, Jawa Timur, Indonesia

³Kelompok Studi Viral Diarrhea, Institute of Tropical Disease, Universitas Airlangga, Surabaya, Jawa Timur, Indonesia

⁴Cheneche, Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Airlangga, Surabaya, Jawa Timur, Indonesia

⁵Fosfor, Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Airlangga, Surabaya, Jawa Timur, Indonesia

*Korespondensi : anisa.lailatul.fitria@fkm.unair.ac.id



ABSTRACT

Background: Polyphenols are compounds that have anti-obesity effects. Unaddressed obesity can lead to various health issues, for which efforts are needed to mitigate its impact. One such effort is the provision of functional foods.

Objective: To determine the significant effects of polyphenol administration on obesity conditions.

Methods: This study uses a meta-analysis method on previously conducted experimental study articles. The article search was performed using the online databases PubMed and ScienceDirect with the keywords polyphenol, gut microbiota, and obesity rats. The search yielded 10 articles that met the inclusion and exclusion criteria. The inclusion criteria for the articles in this study were: experimental research using rats as test animals, articles written in English, and full-access articles. The exclusion criteria were: articles published more than 5 years ago, articles without full access, articles on irrelevant subjects, non-experimental studies, incompatible data, and multiple submissions of the same article. The collected data were analyzed using R Studio software version 4.3.3.

Results: The weight gain in the group receiving polyphenol intake was lower (MD = -35.64 [95% CI -67.7718; -3.5148]) compared to the group that did not receive polyphenols. However, the two groups found no significant differences in gut microbiota diversity.

Conclusion: The administration of polyphenols in obesity conditions significantly impacts weight gain reduction but does not substantially affect gut microbiota diversity.

Keywords: Polyphenols; obesity; functional foods; meta-analysis

ABSTRAK

Latar belakang: Polifenol merupakan salah satu senyawa yang memiliki efek anti-obesitas. Obesitas yang tidak ditangani dapat menyebabkan berbagai masalah kesehatan sehingga perlu upaya agar dampak obesitas dapat diminimalkan. Salah satu upaya yang dilakukan dengan pemberian pangan fungsional.

Tujuan: Mengetahui efek signifikan pemberian polifenol pada kondisi obesitas.

Metode: Penelitian ini menggunakan metode meta-analysis pada artikel studi eksperimental yang telah dilakukan sebelumnya. Pencarian artikel studi menggunakan online database PubMed dan Sciencedirect dengan menggunakan kata kunci polyphenol, gut microbiota, dan obesity rats. Hasil pencarian didapatkan 10 artikel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi artikel yang digunakan pada penelitian ini yaitu, penelitian eksperimental dengan hewan coba tikus, artikel berbahasa inggris, dan merupakan artikel full access. Kriteria eksklusi artikel yaitu, artikel yang diterbitkan lebih dari 5 tahun, tidak full access, subjek yang tidak relevan, bukan studi eksperimental, data yang tidak sesuai, dan artikel dengan submisi ganda. Data yang telah terkumpul dianalisis menggunakan software R studio versi 4.3.3.

Hasil: Kenaikan berat badan kelompok yang mendapatkan asupan polifenol lebih rendah (MD = -35.64 [95% CI -67.7718; -3.5148]) dibandingkan kelompok yang tidak diberikan polifenol. Akan tetapi, tidak terdapat perbedaan signifikan pada keragaman mikrobiota usus antara kedua kelompok. **Simpulan:** Pemberian polifenol pada kondisi obesitas berdampak signifikan pada kenaikan berat badan yang lebih rendah tetapi tidak memberikan dampak signifikan pada keragaman mikrobiota usus.

Kata Kunci : Polifenol; obesitas; pangan fungsional; meta-analisis

PENDAHULUAN

Obesitas menjadi salah satu masalah kesehatan global dengan prevalensi yang terus meningkat. Menurut *World Health Organization* (2024), prevalensi obesitas pada kalangan anak-anak dan remaja mengalami kenaikan hingga 9,93% dari tahun 1990 hingga 2022. Di Indonesia, prevalensi obesitas pada anak-anak dan remaja termasuk tinggi dibandingkan dengan prevalensi obesitas di dunia dan Asia Tenggara.² Hasil Survei Kesehatan Indonesia (2023) menunjukkan prevalensi obesitas pada kelompok umur di atas 18 tahun sebesar 23,4%. Hasil tersebut mengalami kenaikan dari hasil Riset Kesehatan Dasar (2018) sebesar 1,6%. Obesitas yang tidak ditangani dapat menjadi faktor risiko terjadinya berbagai penyakit serta peningkatan keparahan penyakit. Beberapa penyakit yang berhubungan dengan obesitas diantaranya neurodegeneratif, kardiovaskular, penyakit pernafasan, dan diabetes.⁵ Beberapa upaya dilakukan untuk mencegah serta mengurangi keparahan obesitas. Salah satu upaya yang dilakukan adalah dengan pemberian asupan makan yang memberikan manfaat kesehatan atau dikenal dengan pangan fungsional. Pangan fungsional merupakan makanan yang memberikan dampak pada peningkatan kesehatan dan secara signifikan menurunkan probabilitas terjadinya penyakit. Pangan fungsional memberikan dampak secara tidak langsung bagi peningkatan kesehatan.⁶ Salah satu manfaat dari pangan fungsional adalah sebagai anti obesitas.

Polifenol merupakan salah satu substrat yang telah dikenal memiliki efek anti obesitas. Efek ini merupakan hasil dari berbagai mekanisme aksi polifenol dalam tubuh salah satunya memodulasi mikrobiota usus.⁷ Mekanisme modulasi mikrobiota usus pada polifenol akan mempengaruhi keragaman serta keseimbangan mikrobiota usus. Pada penderita obesitas diketahui bahwa terdapat perubahan komposisi mikrobiota sehingga berpengaruh pada keragaman dan keseimbangan mikrobiota usus.^{8,9}

Penelitian yang dilakukan oleh Palmas *et al.*, (2021) diketahui bahwa terdapat peningkatan

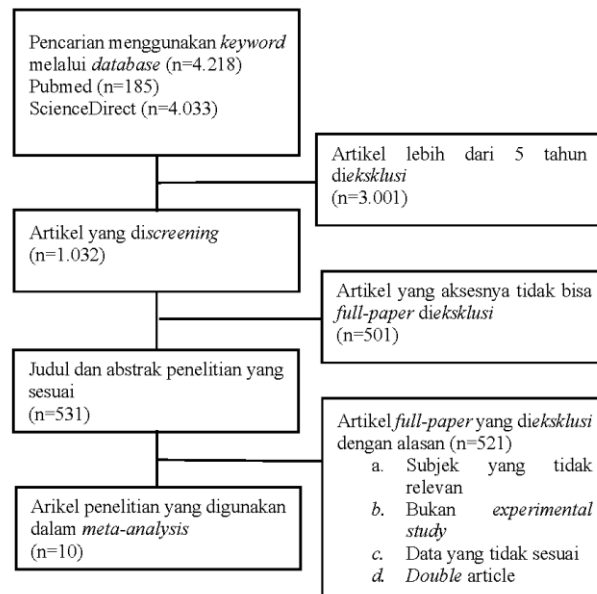
jumlah *Firmicutes* pada penderita obesitas dan penurunan *Bacteroidetes*. *Firmicutes* merupakan mikrobiota yang secara alami terdapat di usus tetapi peningkatan jumlah *Firmicutes* menyebabkan peningkatan absorpsi energi.⁹ Hal ini menyebabkan peningkatan berat badan lebih cepat terjadi. Oleh karena itu, keragaman dan keseimbangan mikrobiota usus perlu dijaga terutama jumlah *Firmicutes* perlu dijaga pada jumlah yang normal. Dalam hal ini polifenol sangat berperan penting.

Terdapat dua mekanisme penting, langsung dan tidak langsung, polifenol dalam menjaga keseimbangan dan keragaman mikrobiota usus. Mekanisme secara langsung dengan menstimulasi bakteri bermanfaat dan menghambat pertumbuhan bakteri patogen. Sebaliknya mekanisme tidak langsung dengan menstimulasi pertumbuhan suatu kelompok bakteri dengan meningkatkan pertumbuhan kelompok bakteri lain.⁷ Berbagai penelitian telah dilakukan untuk mengkaji efek pemberian polifenol pada kondisi obesitas. *Meta-analysis* ini bertujuan untuk mengetahui efek signifikan dari pemberian polifenol pada kondisi obesitas pada tikus terutama terhadap kenaikan berat badan dan keragaman mikrobiota usus.

METODE

Metode *meta-analysis* digunakan pada penelitian ini untuk mengetahui efek signifikan pemberian polifenol berdasarkan studi eksperimental yang telah dipublikasikan. Artikel eksperimental yang digunakan merupakan artikel studi mengenai efek pemberian polifenol pada tikus obesitas yang dipublikasikan pada 2019 hingga 2024. Pencarian artikel menggunakan database online PubMed dan Scencedirect dengan kata kunci *polyphenol*, *gut microbiota*, dan *obesity rats*.

Artikel yang dipilih berdasarkan kriteria inklusi, antara lain desain penelitian eksperimental pada hewan coba tikus, artikel berbahasa inggris, dan merupakan artikel *full access*. Tahapan pemilihan artikel digambarkan pada diagram pada **Gambar 1**.



Gambar 1. Diagram Alur Pemilihan Artikel yang Digunakan dalam Studi Meta Analisis

Penelitian ini menggunakan data kontinu untuk mengetahui perbedaan rata-rata. Data yang telah dikumpulkan kemudian dianalisis menggunakan software R studio versi 4.3.3 (R foundation for statistical computing, Austria). Hasil analisis ditampilkan dalam *forest plot*.

HASIL

Penelitian ini menggunakan 10 artikel penelitian ekperimental yang telah dilakukan sebelumnya dan terpilih sesuai kriteria. Rincian jumlah sampel, tipe polifenol, asupan polifenol, dan *Mean Difference* (MD) kenaikan berat badan serta keragaman mikrobiota masing-masing artikel disajikan pada Tabel 1. Hasil *meta-analysis* untuk efek polifenol pada kenaikan berat badan ditunjukkan pada Gambar 3, dan untuk efek polifenol pada keragaman mikrobiota usus ditunjukkan pada Gambar 4. Hasil *meta-analysis*

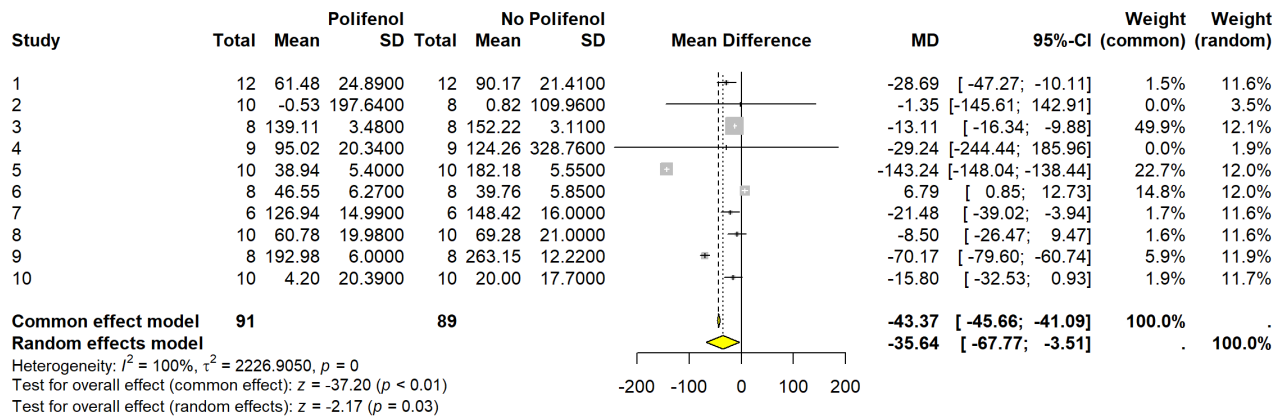
untuk efek pemberian polifenol pada kenaikan berat badan tikus obesitas menunjukkan bahwa terdapat perbedaan signifikan antara kenaikan berat badan tikus yang diberi polifenol dan tidak diberikan polifenol yang terlihat dari simbol berlian terletak di sebelah kiri sumbu Y pada *forest plot* (MD = -35.6433 [95% CI -67.7718; -3.5148]). Sebaliknya efek pada keragaman mikrobiota usus didapatkan hasil tidak terdapat perbedaan signifikan yang terlihat dari simbol berlian yang menyentuh sumbu Y pada *forest plot* (MD = 0.32 [95% CI -0.28; 0.91]).

Tabel 1. Rincian Artikel yang Digunakan dalam Studi Meta Analisis

Penulis	Jumlah Sampel	Tipe Polifenol	Asupan Polifenol	MD (95% CI)	
				Kenaikan BB	Keragaman Mikrobiota
A. Li <i>et al.</i> 2022	Kontrol: 12 Intervensi: 12	Teh Oolong tinggi polifenol	5,24 Kcal/g, 60% energi dari lemak	-28,69 [-47,27; -10,11]	0,23 [-0,20; 0,65]
Zhu <i>et al.</i> 2020	Kontrol: 8 Intervensi: 10	Ekstrak tinggi polifenol <i>chokeberry</i> (<i>Aronia melanocarpa</i> L.)	1000 mg/kgBB/hari	-1,35 [-145,61; 142,91]	0,14 [-1,15; 0,87]
Yuan <i>et al.</i> 2021	Kontrol: 8 Intervensi: 8	Ektrak polifenol kiwi	50 mg/Kg/hari	-13,11 [-16,34; -9,88]	3,15 [1,96; 4,34]
Hou <i>et al.</i> 2020	Kontrol: 9 Intervensi: 9	<i>Mung bean</i> (<i>Vigna radiata</i> L.)	30% tepung <i>mung bean</i> (60% energi dari lemak, total 5.24 kcal/g)	-29,24 [-244,44; 185,96]	0,25 [-0,08; 0,58]
Kan <i>et al.</i> 2020	Kontrol: 10 Intervensi: 10	Ekstrak kulit persik yang diperkaya polifenol	150 mg PPE/ KgBB	-143,24 [-148,04; -138,44]	0,62 [0,23; 1,01]
Xiao <i>et al.</i> 2020	Kontrol: 8 Intervensi: 8	<i>Procyanidin</i> B2	0.2% PB2 dari diet 4.3 Kcal/g	6,79 [0,85; 12,73]	-0,20 [-0,42; 0,02]
Jiao <i>et al.</i> 2019	Kontrol: 6 Intervensi: 6	Ekstrak polifenol <i>blueberry</i>	200 mg/Kg/hari	-21,48 [-39,02; -3,94]	-0,72 [-3,57; 2,13]
X. Li <i>et al.</i> 2021	Kontrol: 10 Intervensi: 10	<i>Smilax china</i> L.	100 mg/Kg/hari	-8,50 [-26,47; 9,47]	0,98 [0,57; 1,39]
Ou-yang <i>et al.</i> 2023	Kontrol: 8 Intervensi: 8	Ekstrak teh Moringa-Fu brick	75 mg/Kg/hari	-70,17 [-79,60; -60,74]	-0,32 [-0,37; -0,27]
Sun <i>et al.</i> 2024	Kontrol: 10 Intervensi: 10	Polifenol daun tebu	50 mg/kg/hari	-15,80 [-32,53; 0,93]	-0,68 [-1,11; -0,25]

Ringkasan hasil *meta-analysis* efek pemberian polifenol pada kenaikan berat badan digambarkan pada *forest plot* dengan simbol berlian kuning. Pada simbol berlian kuning dapat dilihat lebar berlian sama dengan garis horizontal mayoritas studi sehingga dapat diketahui bahwa kombinasi 10 studi pada penelitian ini memiliki konfidensi yang sama dengan konfidensi pada masing-masing studi. Hal ini dapat mengindikasikan bahwa hasil

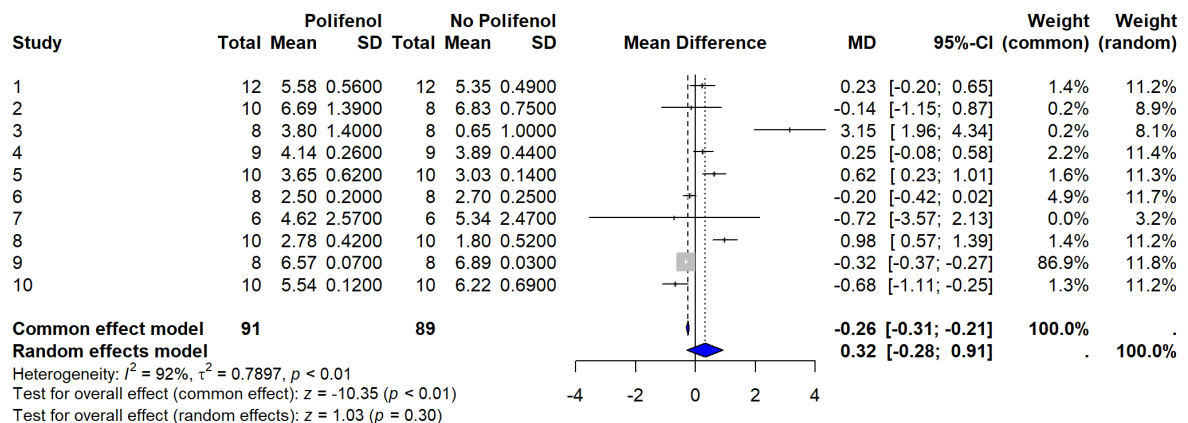
kombinasi 10 studi primer memiliki akurasi yang sama dengan hasil masing-masing studi. Letak simbol berlian di sebelah kiri sumbu Y pada *forest plot* ini mengindikasikan bahwa hasil kombinasi 10 studi primer memiliki perbedaan signifikan pada kelompok intervensi atau kelompok yang diberikan polifenol.



Gambar 2. Forest Plot Efek Polifenol terhadap Kenaikan Berat Badan Tikus

Ringkasan hasil *meta-analysis* efek pemberian polifenol pada keragaman mikrobiota usus digambarkan pada *forest plot* dengan simbol berlian biru. Pada simbol berlian biru dapat dilihat lebar berlian lebih sempit dibandingkan dengan garis horizontal mayoritas studi sehingga dapat diketahui bahwa kombinasi 10 studi pada penelitian ini memiliki konfidensi yang lebih tinggi dibandingkan

dengan konfidensi pada masing-masing studi. Hal ini dapat mengindikasikan bahwa hasil kombinasi 10 studi primer memiliki akurasi yang lebih tinggi dibandingkan dengan hasil masing-masing studi. Letak simbol berlian yang menyentuh sumbu Y pada *forest plot* ini mengindikasikan bahwa hasil kombinasi 10 studi primer tidak memiliki perbedaan signifikan pada kedua kelompok.



Gambar 3. Forest Plot Efek Polifenol terhadap Keragaman Mikrobiota Usus Tikus

PEMBAHASAN

Polifenol merupakan salah satu jenis fitokimia yang paling umum ditemukan. Hal ini mengakibatkan polifenol banyak ditemukan pada *diet* atau makanan yang berasal dari tumbuhan. Polifenol dalam diet memiliki peranan sebagai

antioksidan.²¹ Selain itu polifenol juga memiliki berbagai manfaat kesehatan bagi tubuh manusia sehingga polifenol dikenal sebagai salah satu substrat pangan fungsional.²²

Polifenol memiliki ukuran struktur yang cukup besar, kompleks dan bervariasi sehingga

sebagian besar polifenol tidak akan terserap di saluran pencernaan. Polifenol yang tidak terserap ini akan disederhanakan atau dikonversi menjadi senyawa yang lebih sederhana oleh mikrobiota usus sehingga memiliki berbagai manfaat dalam saluran pencernaan seperti, modulasi usus, respon kekebalan non-spesifik (*innate immunity*), serta memodifikasi komposisi mikrobiota usus. Dampak-dampak positif tersebut akan meningkatkan kesehatan usus.²³ Dampak dari pemanfaatan polifenol oleh mikrobiota usus tidak hanya bermanfaat pada peningkatan kesehatan usus saja tetapi juga peningkatan kesehatan tubuh yang berkaitan dengan penyakit degeneratif, salah satunya obesitas. Pada kasus obesitas, metabolisme polifenol akan menghambat adipogenesis dan menghambat akumulasi *triglycerides*.²⁴ Konsumsi polifenol juga memiliki dampak pada penurunan penyerapan lipid dan respon glukosa sehingga dapat menurunkan berat badan.²⁵

Berdasarkan *forest plot* menggunakan *random effect model* pada penelitian primer dengan variabel kenaikan berat badan (Gambar 3) menunjukkan ukuran bujur sangkar (*square*) pada masing-masing studi memiliki ukuran yang berbeda. Ukuran bujur sangkar pada *forest plot* menggambarkan bobot dari studi. Semakin besar ukuran bujur sangkar maka akan semakin berbobot studi tersebut dan akan memiliki ukuran efek yang lebih besar pula.²⁶ Penelitian yang dilakukan oleh Yuan *et al.* (2021) memiliki ukuran bujur sangkar yang paling besar pada *forest plot* variabel kenaikan berat badan. Sedangkan penelitian yang dilakukan oleh Ou-yang *et al.* (2023) memiliki ukuran bujur sangkar yang paling besar pada *forest plot* variabel keragaman mikrobiota usus.

Hasil *mean difference* pada *forest plot* variabel kenaikan berat badan menunjukkan kelompok yang diberikan polifenol memiliki kenaikan berat badan yang lebih rendah dibandingkan kelompok yang tidak diberikan polifenol (MD = -35.6433). Hasil ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh A. Li *et al.* (2022), Zhu *et al.* (2020), Yuan *et al.* (2021), Hou *et al.* (2020), Kan *et al.* (2020), Jiao *et al.* (2019), X. Li *et al.* (2021), Ou-yang *et al.* (2023), dan Sun *et al.* (2024). Akan tetapi, hasil ini tidak sejalan pada penelitian yang dilakukan oleh Xiao *et al.* (2020) dimana tikus obesitas diberikan *Procyanidin B2* sebanyak 0,2% dari diet 4.3 Kcal/gBB memiliki kenaikan berat badan yang lebih besar dibandingkan kelompok tikus obesitas yang tidak diberikan *Procyanidin B2*. Perbedaan hasil ini dapat disebabkan oleh faktor dosis yang diberikan dan durasi intervensi. Penelitian Zheng *et al.* (2018) dimana kelompok tikus obesitas yang diberikan 100 mg/kgBB *Procyanidin B2* selama 12 minggu

menunjukkan adanya penurunan kenaikan berat badan yang lebih rendah dibandingkan kelompok yang tidak diberikan *Procyanidin B2*. Pada penelitian tersebut diketahui juga penurunan drastis berat badan pada kelompok *Procyanidin B2* terjadi pada minggu ke-11 intervensi.

Hasil *mean difference* pada *forest plot* variabel keragaman mikrobiota usus menunjukkan kelompok yang diberikan polifenol memiliki keragaman yang lebih tinggi, dilihat dari nilai MD *shannon index* yang lebih tinggi sebesar 0,32. Meskipun demikian, hasil *forest plot* variabel keragaman mikrobiota usus menunjukkan tidak adanya perbedaan signifikan antara kelompok yang diberikan polifenol dan tidak diberikan polifenol. Penelitian yang dilakukan oleh Li *et al.* (2022), Yuan *et al.* (2021), Hou *et al.* (2020), Kan *et al.* (2020), dan Li *et al.* (2021) menunjukkan adanya peningkatan keragaman mikrobiota usus pada kelompok yang diberikan polifenol. Sebaliknya penelitian yang dilakukan oleh Zhu *et al.* (2020), Xiao *et al.* (2020), Jiao *et al.* (2019), Ou-yang *et al.* (2023), dan Sun *et al.* (2024) menunjukkan adanya penurunan keragaman mikrobiota usus pada kelompok yang diberikan polifenol. Penurunan keragaman mikrobiota usus pada kelompok yang diberikan polifenol dapat disebabkan oleh adanya penurunan jumlah beberapa bakteri seperti *Lachnoclostridium*, *Clostridium*, *Bifidobacteria*, *Proteus*.¹⁶ Penelitian yang dilakukan oleh Zhu *et al.* (2020) juga menunjukkan adanya penurunan jumlah bakteri *Clostridium*, *Eubacterium*, *Ruminococcaceae*. Perbedaan hasil ini dapat disebabkan oleh perbedaan jenis polifenol yang digunakan pada masing-masing penelitian. Peningkatan keragaman mikrobiota usus dapat disebabkan oleh pemberian diet dengan kandungan jenis polifenol seperti *catechin*, *epicatechin* (EC), *protocatechin*, asam galat yang lebih tinggi.^{11,13,14,15,18,28} Akan tetapi diet yang mengandung jenis polifenol, asam klorogenik, *Procyanidin B2*, *anthocyanin*, *proanthocyanidin*, *epigallocatechin-3-O-gallate* (EGCG) dan asam *p-kumarat* yang tinggi dapat menurunkan keragaman mikrobiota usus.^{12,16,17,19,20} Jenis polifenol yang berbeda memiliki struktur dan sifat fisiko-kimia yang berbeda sehingga berpengaruh terhadap keragaman mikrobiota usus.

Catechin, EC, dan EGCG termasuk dalam subkelas flavanol yang merupakan turunan dari flavanon. Flavanol memiliki gugus hidroksi yang selalu terikat pada posisi 3 dari cincin C serta tidak terdapat ikatan rangkap antara posisi 2 dan 3.²⁹ Berbeda dengan catechin dan EC, EGCG memiliki ikatan dengan asam galat. Hal ini yang menyebabkan EGCG berperan sebagai penangkal radikal bebas yang lebih efektif dibandingkan

antioksidan lainnya.³⁰ EGCG diketahui efektif meregulasi metabolisme lemak dan sirkulasi *enterohepatic* asam empedu dengan mengubah struktur mikrobiota usus. Hal ini juga berpengaruh pada penurunan kelimpahan relatif mikrobiota usus terutama yang berhubungan dengan asam pankreas seperti *Blautia*, *Ruminococcus*, *Coprococcus*, dan *Roseburia* pada mikrobiota usus.¹⁹ Asam galat juga terbukti meningkatkan keragaman mikrobiota usus. Asam galat merupakan polifenol yang tidak termasuk golongan flavonoid dan merupakan salah satu derivat dari asam benzoat.³¹ Asam galat berperan sebagai anti mikrobiota dengan berbagai mekanisme seperti, meregulasi ekspresi gen *pgaABCD*, gen *mdoH*, dan protein *OpgH*. Asam galat juga diketahui memiliki efek yang menguntungkan terhadap mikrobiota usus. Mikrobiota usus diketahui memiliki kemampuan untuk memetabolisme asam galat. Sebaliknya, asam galat dapat menginduksi perubahan komposisi mikrobiota menuju komposisi yang lebih baik.^{31,32} Penurunan keragaman mikrobiota usus disebabkan jenis polifenol yang terkandung dalam diet termasuk dalam sub kelas *Procyanidin B2*. Sub kelas *Procyanidin B2* ini dapat meregulasi komposisi mikrobiota usus dengan meningkatkan kelimpahan relatif *Bacteroidetes* dan menurunkan kelimpahan relative *Firmicutes*. Akan tetapi, secara keseluruhan keragaman mikrobiota usus tidak mengalami perubahan. Hal ini dapat disebabkan oleh efek regulasi pada *Procyanidin B2* yang hanya meregulasi terhadap strain mikrobiota usus tertentu.¹⁶

Kedua hasil *meta-analysis* baik pada kenaikan berat badan maupun keragaman mikrobiota usus menunjukkan hasil heterogenitas yang tinggi ($I^2=100\%$ dan $I^2=92\%$). Heterogenitas tinggi pada kedua hasil *meta-analysis* menunjukkan bahwa terdapat variasi yang signifikan diantara studi yang digunakan dalam penelitian. Akan tetapi, hal ini juga dapat menunjukkan bahwa terdapat hasil studi yang saling bertentangan. Dengan demikian, estimasi hasil gabungan antar studi dalam penelitian ini kurang akurat untuk mewakili hasil studi individu.

SIMPULAN

Hasil *meta-analysis* studi primer menunjukkan pemberian polifenol memiliki dampak yang signifikan pada kenaikan berat badan yang lebih rendah. Meskipun demikian tidak terdapat dampak signifikan pada keragaman mikrobiota usus hewan coba. Perlu adanya analisis lebih lanjut tidak hanya pada hewan coba tetapi juga pada manusia untuk mengetahui dampak langsung pemberian polifenol pada manusia.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. Obesity and overweight [Internet]. 2024 [dikutip 30 Juni 2024]. Tersedia pada: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
2. Lobstein T, Powis J, Jackson-Leach R. World Obesity Atlas 2024 [Internet]. 2024. Tersedia pada: <https://data.worldobesity.org/publications/?cat=22>
3. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Survei Kesehatan Indonesia Dalam Angka. Jakarta; 2023.
4. Kementerian Kesehatan Republik. Laporan Risesdas 2018 Nasional.pdf. Lembaga Penerbit Balitbangkes. 2018.
5. Safaei M, Sundararajan EA, Driss M, Boulila W, Shapi'i A. A systematic literature review on obesity: Understanding the causes & consequences of obesity and reviewing various machine learning approaches used to predict obesity. *Comput Biol Med* [Internet]. 2021;136(April):104754. Tersedia pada: <https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2021.104754>
6. Ghazanfar S, Muhammad Ali G, Abid R, Farid A, Akhtar N, Akhtar Batool N, et al. An Overview of Functional Food. *Curr Top Funct Food*. 2022;(May). DOI: 10.5772/intechopen.103978
7. Corrêa TAF, Rogero MM, Hassimotto NMA, Lajolo FM. The Two-Way Polyphenols-Microbiota Interactions and Their Effects on Obesity and Related Metabolic Diseases. *Front Nutr*. 2019;6(December):1–15. DOI: 10.3389/fnut.2019.00188
8. Dias LKM, De Medeiros GCB, Silva AKN, De Araujo Morais AH, Da Silva-Maia JK. Can polyphenols improve the gut health status in pre-clinical study with diet-induced obesity?: A protocol for systematic review and/or meta-analysis. *Med (United States)*. 2021;100(49). <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000002816>
9. Duarte L, Gasaly N, Poblete-Aro C, Uribe D, Echeverria F, Gotteland M, et al. Polyphenols and their anti-obesity role mediated by the gut microbiota: a comprehensive review. *Rev Endocr Metab Disord*. 2021;22(2):367–88. <https://doi.org/10.1007/s11154-020-09622-0>
10. Palmas V, Pisanu S, Madau V, Casula E, Deledda A, Cusano R, et al. Gut microbiota markers associated with obesity and overweight in Italian adults. *Sci Rep* [Internet]. 2021;11(1):1–14. Tersedia pada: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-84928-w>.

11. Li A, Wang J, Kou R, Chen M, Zhang B, Zhang Y, et al. Polyphenol-rich oolong tea alleviates obesity and modulates gut microbiota in high-fat diet-fed mice. *Front Nutr*. 2022;9(937279):1–14. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.937279>
12. Zhu Y, Zhang J, Wei Y, Hao J, Lei Y, Zhao W, et al. The polyphenol-rich extract from chokeberry (*Aronia melanocarpa* L .) modulates gut microbiota and improves lipid metabolism in diet-induced obese rats. *Nutr Metab*. 2020;17(54):1–15. <https://doi.org/10.1186/s12986-020-00473-9>
13. Yuan M, Chen X, Su T, Zhou Y, Sun X. Supplementation of Kiwifruit Polyphenol Extract Attenuates High Fat Diet Induced Intestinal Barrier Damage and Inflammation via Reshaping Gut Microbiome. *Front*. 2021;8(702157):1–15. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.702157>
14. Hou D, Zhao Q, Yousaf L, Khan J, Xue Y, Shen Q. Consumption of mung bean (*Vigna radiata* L .) attenuates obesity , ameliorates lipid metabolic disorders and modifies the gut microbiota composition in mice fed a high-fat diet. *J Funct Foods* [Internet]. 2020;64(17):103687. Tersedia pada: <https://doi.org/10.1016/j.jff.2019.103687>
15. Kan J, Chen C, Huo T, Xie W, Hui Y, Liu J, et al. Polyphenolic-enriched peach peels extract regulates lipid metabolism and improves the gut microbiota composition in high fat diet-fed mice. *J Funct Foods* [Internet]. 2020;72(December 2019):104082. Tersedia pada: <https://doi.org/10.1016/j.jff.2020.104082>
16. Xiao Y, Yang C, Xu H, Wu Q, Zhou Y, Zhou X, et al. Procyanidin B 2 prevents dyslipidemia via modulation of gut microbiome and related metabolites in high-fat diet fed mice. *J Funct Foods* [Internet]. 2020;75:104285. Tersedia pada: <https://doi.org/10.1016/j.jff.2020.104285>
17. Jiao X, Wang Y, Lin Y, Lang Y, Li E, Zhang X, et al. Blueberry polyphenols extract as a potential prebiotic with anti-obesity effects on C57BL / 6 J mice by modulating the gut microbiota. *J Nutr Biochem* [Internet]. 2019;64:88–100. Tersedia pada: <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2018.07.008>
18. Li X, Yang L, Xu M, Qiao G, Li C, Lin L, et al. *Smilax china* L . polyphenols alleviates obesity and inflammation by modulating gut microbiota in high fat / high sucrose diet-fed C57BL / 6J mice. *J Funct Foods* [Internet]. 2021;77:104332. Tersedia pada: <https://doi.org/10.1016/j.jff.2020.104332>
19. Ou-yang J, Li X, Liu C, Ou-yang J, Tang J. Moringa-Fu brick tea extract attenuated high-fat diet-induced obesity via modulating bile acid metabolism and gut microbiota in rats. *J Funct Foods* [Internet]. 2023;109(September):105766. Tersedia pada: <https://doi.org/10.1016/j.jff.2023.105766>
20. Sun L, Wang T, Chen B, Guo C, Qiao S, Lin J. Food Science and Human Wellness Sugarcane leaves-derived polyphenols alleviate metabolic syndrome and modulate gut microbiota of ob / ob mice. *Food Sci Hum Wellness* [Internet]. 2024;13(2):633–48. Tersedia pada: <https://doi.org/10.26599/FSHW.2022.9250048>
21. Bertelli A, Biagi M, Corsini M, Baini G, Cappellucci G, Miraldi E. Polyphenols: From Theory to Practice. *Foods*. 2021;10(2595):1–15. <https://doi.org/10.3390/foods10112595>
22. Zhang Z, Li X, Sang S, McClements DJ, Chen L, Long J, et al. Polyphenols as Plant-Based Nutraceuticals: Health Effects, Encapsulation, Nano-Delivery, and Application. *Foods*. 2022;11(15). <https://doi.org/10.3390/foods11152189>
23. Wan MLY, Co VA, El-Nezami H. Dietary polyphenol impact on gut health and microbiota. *Crit Rev Food Sci Nutr* [Internet]. 2021;61(4):690–711. Tersedia pada: <https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1744512>
24. Barber TM, Kabisch S, Randeva HS, Pfeiffer AFH, Weickert MO. Implications of Resveratrol in Obesity and Insulin Resistance: A State-of-the-Art Review. *Nutrients*. 2022;14(14):1–16. <https://doi.org/10.3390/nu14142870>
25. Chavanelle V, Langhi C, Michaux A, Ripoché D, Otero YF, Joubioux F Le, et al. A novel polyphenol-rich combination of 5 plant extracts prevents high-fat diet-induced body weight gain by regulating intestinal macronutrient absorption in mice. *Nutr Res* [Internet]. 2023;118:70–84. Tersedia pada: <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2023.07.010>
26. Novianti TE, Rachmah Q, Adriani M. the Effect of Low-Fiber Diets on Colorectal Cancer Incidence in Southeast and East Asia: Systematic Review and Meta-Analysis. *Indones J Public Heal*. 2023;18(2):353–65. <https://doi.org/10.20473/ijph.v18i2.2023.353-365>
27. Zheng S, Huang K, Zhao C, Xu W, Sheng Y, Luo Y, et al. Procyanidin attenuates weight gain and modifies the gut microbiota in high fat diet induced obese mice. *J Funct Foods* [Internet]. 2018;49(June):362–8. Tersedia pada: <https://doi.org/10.1016/j.jff.2018.09.007>
28. Onuh JO, Dawkins NL, Aluko RE. Cardiovascular disease protective properties of

- blueberry polyphenols (Vaccinium corymbosum): a concise review. Food Prod Process Nutr [Internet]. 2023;5(1). Tersedia pada: <https://doi.org/10.1186/s43014-023-00139-y>
29. Panche AN, Diwan AD, Chandra SR. Flavonoids: An overview. J Nutr Sci. 2016;5. <https://doi.org/10.1017/jns.2016.41>
30. Bae J, Kim N, Shin Y, Kim S-Y, Kim Y-J. Activity of catechins and their applications. Biomed Dermatology. 2020;4(1):1–10. <https://doi.org/10.1186/s41702-020-0057-8>
31. Yang K, Zhang L, Liao P, Xiao Z, Zhang F, Sindaye D, et al. Impact of Gallic Acid on Gut Health: Focus on the Gut Microbiome, Immune Response, and Mechanisms of Action. Front Immunol. 2020;11(September):1–13. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.580208>
32. Peng J, Liu T, Meng P, Luo Y, Zhu S, Wang Y, et al. Gallic acid ameliorates colitis by trapping deleterious metabolite ammonia and improving gut microbiota dysbiosis. MBio. 2024;15(2). <https://doi.org/10.1128/mbio.02752-23>