

## PERAN DISBIOSIS USUS PADA *NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE*

Febry Rahmayani<sup>1\*</sup>, Suyata<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Bagian Ilmu Penyakit Dalam-Gastroenterohepatologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya/RSUP Dr. Mohammad Hoesin, Palembang

<sup>2</sup>Divisi Gastroenterohepatologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya/RSUP Dr. Mohammad Hoesin, Palembang

**Email Corresponding:**

[Febry.rahmayani@gmail.com](mailto:Febry.rahmayani@gmail.com)

Page : 644 – 654

**Kata Kunci :**

*Nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD, disbiosis, mikrobiota usus*

**Keywords:**

*Nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD, dysbiosis, gut microbiota*

**Published by:**

Tadulako University,  
Managed by Faculty of Medicine.  
**Email:** healthytadulako@gmail.com  
**Phone (WA):** +6285242303103  
**Address:**  
Jalan Soekarno Hatta Km. 9. City of Palu, Central Sulawesi, Indonesia

**ABSTRAK**

**Latar Belakang:** Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) merupakan penyakit hati yang paling umum di dunia, dengan insiden mencapai 20%-30% di negara Barat. Penyakit ini ditandai oleh akumulasi lemak berlebihan di hepatosit. Diet memegang peran penting dalam memodulasi komposisi mikrobiota usus yang berdampak pada berbagai proses metabolisme manusia. Mikrobiota usus adalah komunitas mikroorganisme yang berperan dalam menjaga homeostasis metabolik, kesehatan kekebalan tubuh, dan melindungi tubuh dari infeksi patogen. Disbiosis terjadi ketika terjadi gangguan dalam homeostasis mikrobiota usus. **Tujuan:** Penelitian ini bertujuan untuk mengeksplorasi hubungan antara mikrobiota usus, disbiosis, dan pengaruhnya terhadap perkembangan NAFLD. **Metode:** Pencarian artikel dilakukan melalui database Science Direct, PubMed, dan Google Scholar untuk artikel yang dipublikasikan antara 2013 hingga 2023. Kata kunci yang digunakan adalah “Nonalcoholic fatty liver disease”, “NAFLD”, “disbiosis”, dan “mikrobiota usus”. **Hasil:** Dari hasil studi literatur, ditemukan bahwa enam filum utama dalam mikrobiota usus, yaitu Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacteria, Verrucomicrobia, Actinobacteria, dan Fusobacteria, berperan dalam perkembangan NAFLD. Perubahan komposisi mikrobiota usus dapat meningkatkan peradangan, resistensi insulin, dan steatosis yang berkontribusi pada NAFLD. **Kesimpulan:** Perubahan mikrobiota usus yang disebabkan oleh disbiosis berpotensi memperburuk perkembangan NAFLD, yang menekankan pentingnya peran mikrobiota dalam metabolisme hati dan kesehatan manusia.

**ABSTRACT**

**Background:** Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most common liver disease worldwide, with an incidence rate of 20%-30% in Western countries. It is characterized by excessive fat accumulation in hepatocytes. Diet plays a crucial role in modulating the gut microbiota composition, which impacts various metabolic processes in the body. The gut microbiota is a complex and dynamic community of microorganisms that influences host metabolism, immune function, homeostasis, and protection against pathogen infections. Dysbiosis occurs when the balance of gut microbiota is disturbed, characterized by a decrease in beneficial microbes and an increase in pathogenic ones. **Objective:** This study aims to explore the relationship between gut microbiota, dysbiosis, and its impact on the development of NAFLD. **Methods:** A literature search was conducted using databases such as Science Direct, PubMed, and Google Scholar for articles published from 2013 to 2023. The keywords used were “Nonalcoholic fatty liver disease”, “NAFLD”, “dysbiosis”, and “gut microbiota”. **Results:** The literature review identified six major phyla in the gut microbiota: Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacteria, Verrucomicrobia, Actinobacteria, and Fusobacteria. Changes in gut microbiota composition can affect liver function, increase inflammation, insulin resistance, and contribute to the development of steatosis and NAFLD. **Conclusion:** Alterations in gut microbiota due to dysbiosis may exacerbate the development of NAFLD, highlighting the significant role of gut microbiota in liver metabolism and human health.

## PENDAHULUAN

*Nonalcoholic fatty liver disease* (NAFLD) merupakan penyakit hati kronis yang paling umum karena insiden dan prevalensinya terus meningkat. Sebanyak 25% populasi di dunia terdiagnosis NAFLD, termasuk anak-anak, remaja, dan lanjut usia. Prevalensi ini meningkat seiring dengan peningkatan prevalensi obesitas dan diabetes tipe 2. NAFLD ditandai dengan serangkaian cedera hepatosit, termasuk steatosis hati sederhana, steatohepatitis, sirosis, karsinoma hati, dan gagal hati. Pada NAFLD, didominasi akumulasi trigliserida (TG) hati. *Simple steatosis* (NAFLD) merupakan kondisi tanpa adanya inflamasi dan kerusakan hepatoselular. Apabila terjadi kerusakan akibat inflamasi dan fibrosis selain steatosis, maka NAFLD berkembang menjadi *nonalcohol steatohepatitis* (NASH). Patogenesis terjadinya NAFLD antara lain resistensi insulin, peradangan, nutrisi yang tidak sehat, ritme sirkadian, dan disbiosis mikrobiota usus.<sup>1-3</sup>

Mikrobiota usus terdiri dari sejumlah besar mikroba yang terbukti berhubungan dengan kejadian dan perkembangan berbagai penyakit salah satunya NAFLD. Perubahan atau terganggunya mikrobiota usus dipengaruhi oleh peningkatan permeabilitas usus, perubahan metabolisme asam empedu, endotoksin, dan peradangan yang dipengaruhi lipopolisakarida (LPS). Pada pasien dengan NAFLD, mikrobiota *Bradyrhizobium*, *Anaerococcus*, *Peptoniphilus*, *Propionibacterium*, *Dorea*, dan *Ruminococcus* meningkat, sedangkan *Oscillospira* dan *Rikenellaceae* menurun.<sup>4-7</sup>

Prevalensi penyakit perlemakan hati non-alkoholik (NAFLD) yang semakin meningkat di seluruh dunia menuntut perhatian serius dalam penelitian medis. Salah satu area yang masih memerlukan eksplorasi mendalam adalah hubungan antara mikrobiota usus dan NAFLD. Disbiosis atau ketidakseimbangan

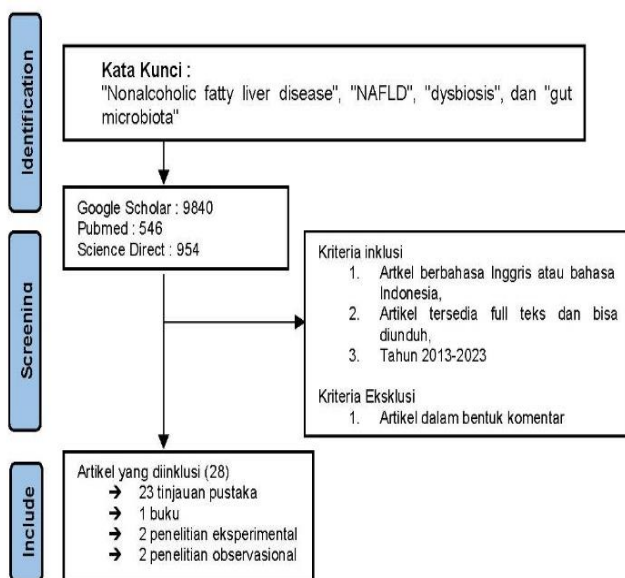
dalam mikrobiota usus diyakini berperan signifikan dalam patogenesis NAFLD, namun pemahaman kita mengenai mekanisme spesifiknya masih terbatas. Mengingat mikrobiota usus berpotensi menjadi target pengobatan yang efektif, penelitian lebih lanjut tentang perubahan komposisi dan fungsi mikrobiota usus dalam konteks NAFLD menjadi sangat penting. Dengan memperdalam pengetahuan ini, kita tidak hanya dapat mengidentifikasi marker biologis untuk diagnosis dini dan prognosis NAFLD, tetapi juga mengembangkan intervensi terapeutik yang berbasis pada modifikasi mikrobiota, seperti probiotik, prebiotik, dan transplantasi mikrobiota fecal. Urgensi penelitian ini semakin jelas ketika mempertimbangkan dampak kesehatan jangka panjang dari NAFLD, yang dapat berkembang menjadi sirosis atau kanker hati, serta beban ekonomi yang signifikan akibat biaya pengobatan dan penurunan produktivitas. Oleh karena itu, studi ini bertujuan untuk mengisi celah pengetahuan ini dan memberikan dasar ilmiah yang kuat untuk pendekatan pengobatan baru yang lebih efektif.

## BAHAN DAN CARA

Metode penelitian yang digunakan dalam studi ini adalah tinjauan pustaka sistematis, yang bertujuan untuk mengidentifikasi, mengevaluasi, dan mensintesis semua bukti yang relevan mengenai hubungan antara *Nonalcoholic Fatty Liver Disease* (NAFLD), disbiosis, dan mikrobiota usus. Proses pencarian literatur dilakukan dengan menggunakan kata kunci spesifik seperti "*Nonalcoholic fatty liver disease*", "NAFLD", "disbiosis", dan "mikrobiota usus" pada tiga database utama: Science Direct, PubMed, dan Google Scholar. Kriteria inklusi yang diterapkan adalah artikel yang ditulis dalam bahasa Inggris atau bahasa Indonesia, tersedia dalam *full text* dan dapat diunduh, serta diterbitkan dalam rentang waktu 2013-2023.

Sementara itu, kriteria eksklusi mencakup artikel dalam bentuk komentar, artikel yang tidak relevan dengan kata kunci, dan artikel yang identik dari database yang berbeda.

Setelah pencarian literatur, artikel yang sesuai disaring berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditetapkan. Data dari artikel yang terpilih kemudian diekstraksi untuk dianalisis lebih lanjut. Penilaian kualitas dilakukan untuk memastikan bahwa hanya artikel dengan metodologi yang kuat dan hasil yang relevan yang disertakan dalam tinjauan. Temuan dari berbagai artikel kemudian disintesis untuk memberikan gambaran komprehensif tentang hubungan antara NAFLD, disbiosis, dan mikrobiota usus. Proses ini memastikan bahwa tinjauan dilakukan secara sistematis dan transparan, sehingga hasilnya dapat diandalkan dan valid, memberikan kontribusi yang signifikan dalam memahami fenomena yang diteliti.



Gambar 1. Alur penelusuran artikel

## HASIL

### Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD)

*Nonalcoholic fatty liver disease* (NAFLD) adalah kelainan hati mirip dengan penyakit hati alkoholik yang terjadi pada seseorang yang bukan peminum alkohol, dengan spektrum

kelainan hati meliputi perlemakan hati saja (*simple steatosis*). Penelitian terbaru menunjukkan bahwa NAFLD lebih sering pada laki-laki daripada perempuan. Pada pasien obesitas, prevalensi NAFLD berkisar antara 30-100%, pada DM tipe 2 berkisar antara 10-75%, sedangkan pada hiperlipidemia berkisar antara 20-92%.<sup>8,9</sup>

Faktor risiko terjadinya NAFLD adalah sindroma metabolik, peningkatan serum trigliserida, dan gangguan glukosa puasa.<sup>8,9</sup> Berdasarkan pada ada atau tidaknya peradangan, NAFLD dibagi lagi menjadi *nonalcoholic fatty liver* (NAFL) dan *nonalcoholic steatohepatitis* (NASH). Patogenesis NAFLD melibatkan faktor *in vitro* dan *in vivo*, dan dipengaruhi usia, jenis kelamin, ras, pola makan, flora usus, dan asam empedu.<sup>2</sup> Pembentukan steatosis terjadi akibat deposit lipid di hati melibatkan akumulasi asam lemak dan trigliserida. Setelah itu dilanjutkan dengan adanya stres oksidatif, peningkatan peroksidasi lipid, toksisitas lipid, pembentukan *reactive oxygen species* (ROS), disfungsi mitokondria, *endoplasmic reticulum stress* (ERS), dan produk sampingan dari respon proinflamasi pada perlemakan hati.<sup>10</sup> Apabila terdapat proses inflamasi, steatosis dapat berkembang menjadi steatohepatitis yang pada akhirnya dapat menjadi *hepatocellular carcinoma* (HCC).<sup>2</sup>

### Mikrobiota Usus

**Definsi.** *Gut microbiome* atau mikrobioma usus merupakan kumpulan sinergi antara inang dan komunitas mikroba. Mikrobioma usus ini juga disebut genom kedua manusia karena dianggap sebagai komponen tubuh manusia khusus yang berperan dalam sistem kekebalan tubuh, penyerapan nutrisi, mengatur metabolisme energi, dan penumpukan lemak. Flora usus adalah salah satu mikroba utama dalam tubuh manusia dan sangat penting untuk fungsi pencernaan dan penyerapan nutrisi makanan, mensintesis asam amino esensial

yang tidak dapat disintesis tubuh manusia melalui metabolisme protein dan vitamin yang dibutuhkan untuk pertumbuhan dan perkembangan.<sup>11,12</sup>

**Taksonomi.** Mikrobiota usus manusia mencakup 10-100 triliun mikroorganisme, terutama bakteri di usus yang melebihi jumlah sel manusia sekitar  $10^{14}$  sel dan 150 kali lebih banyak dari jumlah gen manusia. Variasi spesies bakteri bergantung pada beberapa

faktor, yaitu mukosa usus, sistem imun inang, obat-obatan, dan lain-lain. Ada ratusan spesies bakteri dan *archaea* di usus. *Bacteroidetes* merupakan filum yang dominan, dan variasinya sangat banyak di setiap individu. Mikrobiota usus bervariasi mulai dari steatosis sederhana hingga NASH, fibrosis, dan sirosis. Oleh karena itu, mikrobiota usus mungkin berguna sebagai prediktor untuk perkembangan dan keparahan NAFLD.<sup>11,12</sup>

**Tabel 1. Taksonomi klasifikasi mikrobiota usus<sup>13</sup>**

Kingdom		Bacteria		
Phylum	Bacteroidetes	Bacteroidetes	Firmicutes	Firmicutes
Class	Bacteroidetes	Bacteroidetes	Clostridia	Clostridia
Order	Bacteroidales	Bacteroidales	Clostridiales	Clostridiales
Family	Bacteroidaceae	Prevotellaceae	Ruminococcaceae	Clostridiaceae
Genus	Bacteroides	Prevotella	Ruminococcus	Clostridium

**Metabolit Mikrobiota Usus dalam Patofisiologi NAFLD.** Selain mikrobiota usus itu sendiri, metabolit mikrobiota dan produk mikroba yang berasal dari fermentasi serat makanan dan protein juga memengaruhi patofisiologi NAFLD. Metabolit mikroba tersebut berbeda-beda selama perkembangan NAFLD menjadi fibrosis. Pada fibrosis lanjut, *3-phenylpropanoate*, yang dihasilkan dari bakteri anaerob, merupakan metabolit yang paling banyak meningkat. Penelitian menunjukkan bahwa laktat, asetat, dan format meningkat pada NAFLD ringan/ sedang sedangkan butirir, D-laktat, propionat, dan suksinat meningkat pada fibrosis lanjut.<sup>6</sup>

**Interaksi Diet Spesifik dan Mikrobiota.** Salah satu penyebab utama NAFLD adalah pola makan yang tidak memadai ditambah dengan kelebihan kalori dan asupan lemak, biji-bijian, buah-buahan, sayuran, protein, dan asam lemak ω3 yang tidak seimbang secara bersamaan. Pola diet yang tidak sehat secara terus-menerus akan mempengaruhi komposisi dan aktivitas mikrobiota dalam usus sehingga terjadi disbiosis memperburuk NAFLD melalui gut-liver axis.<sup>14,15</sup>

*Gut-liver axis* berperan dalam perkembangan, dan prognosis NAFLD. Berdasarkan jenis diet dan makanan, disbiosis usus dapat terjadi, dan zat yang berasal dari bakteri (endotoksin, DNA bakteri, *microbe-associated molecular patterns* (MAMPs), *damage-associated molecular patterns* (DAMPs), *pathogen-associated molecular patterns* (PAMPs), dan *nemotode-associated molecular patterns* (NAMPs)) secara langsung mempengaruhi hati melalui vena portal. Selain itu, strain penghasil alkohol menyebabkan respons inflamasi di hati dan tubuh.<sup>15</sup>

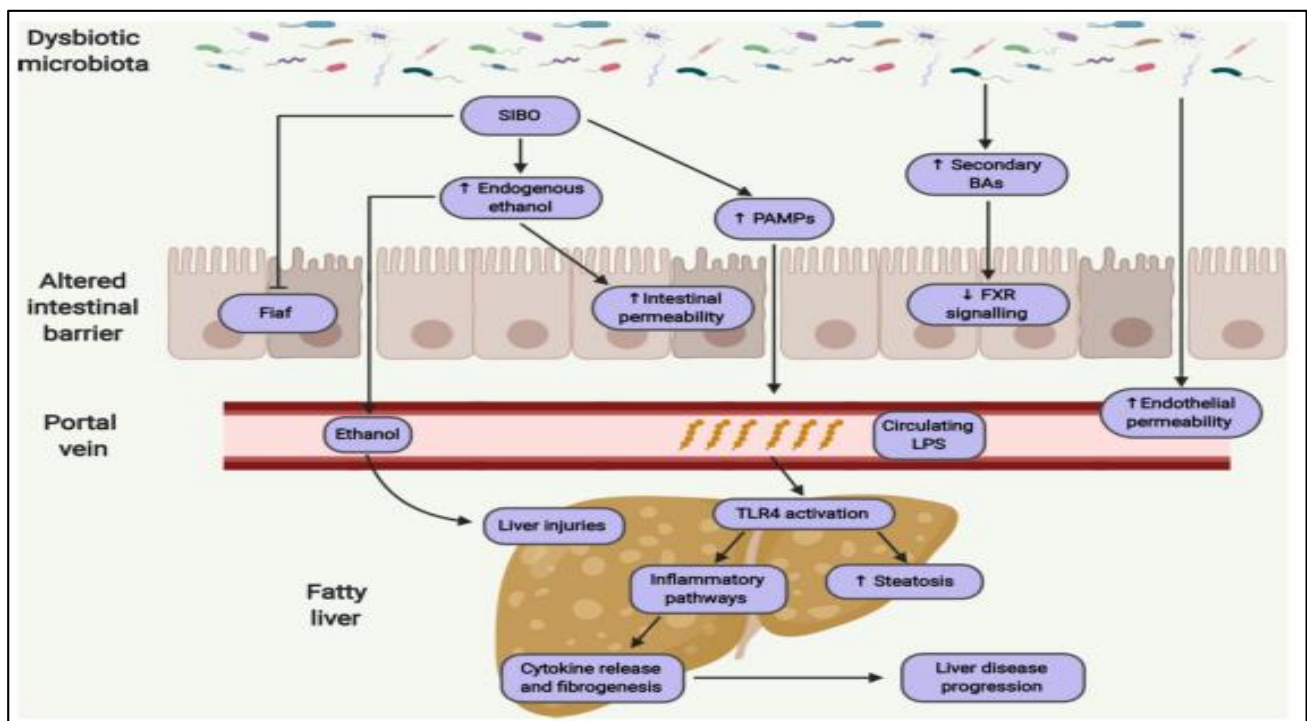
**Disbiosis Usus**

Disbiosis didefinisikan sebagai setiap modifikasi dalam komunitas mikroba yang sehat. Dengan adanya disbiosis, mukosa bakteri merusak fungsi epitel sehingga terjadi peningkatan permeabilitas usus yang menyebabkan disregulasi imun dan akhirnya terjadi inflamasi. Disbiosis dapat dibentuk oleh tiga mekanisme berbeda<sup>14,16</sup>, yaitu: Berkurangnya keragaman bakteri; Hilangnya spesies bakteri menguntungkan; dan Kolonisasi oleh bakteri pathogen.

Disbiosis juga dihubungkan dengan produksi berlebihan asam empedu sekunder.

Peningkatan kadar asam empedu sekunder menghambat sinyal FXR. Kekacauan flora usus, khususnya pertumbuhan berlebih bakteri usus kecil atau *small intestinal bacterial overgrowth* (SIBO), terjadi pada sebagian besar (20-75%) pasien dengan penyakit hati kronis. SIBO dipengaruhi oleh beberapa gangguan dalam mekanisme pengendalian pertumbuhan bakteri antara lain produksi asam lambung yang rendah, motilitas usus kecil menurun sehingga tidak mampu “menyapu” bakteri menuju usus besar, dan respon imunologi abnormal terutama sel T. SIBO menghambat *fasting-induced adipocyte factor* (FIAF) yang berdampak pada peningkatan aktivitas lipoprotein lipase pada jaringan adiposa sehingga meningkatkan probabilitas steatosis hati. SIBO juga berhubungan dengan peningkatan produksi etanol endogen. Etanol

ini meningkatkan permeabilitas usus dan translokasi komponen bakteri. Etanol mencapai hati melalui vena portal dan berperan sebagai hepatotoksin yang menyebabkan kerusakan hati. SIBO meningkatkan produksi bakteri patogen PAMPs dan LPS. LPS mencapai sirkulasi karena permeabilitas usus dan endotelial yang lebih besar. Sirkulasi LPS melalui vena portal menuju hati dengan mengaktifkan sel hati TLR4. Aktifasi TLR4 menyebabkan 2 efek utama yaitu peningkatan steatosis pada hepatosit dan aktivasi jalur inflamasi yang mendorong pelepasan sitokin oleh sel Kupffer sehingga terjadi fibrogenesis karena sel stellate hati teraktivasi. Pelepasan sitokin dan fibrogenesis terlibat dalam perkembangan NAFLD menjadi NASH dan fibrosis (Gambar 2).<sup>17</sup>



Gambar 2. Efek disbiosis terhadap patogenesis NAFLD<sup>17</sup>

Komposisi mikrobiota usus berubah pada NAFLD, contohnya spesies *Lactobacillus* dan beberapa filum *Firmicutes* seperti *Lachnospiraceae*, *Genera*, *Dorea*, *Robinsoniella*, dan *Roseburia* tinggi pada pasien obesitas dengan NAFLD. Selain itu,

pasien non-obesitas dengan NAFLD menunjukkan peningkatan filum *Bacteroidetes* dan bakteri Gram negatif, serta penurunan *Firmicutes* termasuk penghasil SCFA dan bakteri *7α-dehydroxylating* dibandingkan dengan kontrol yang sehat. Diet rendah kolin

menyebabkan tingkat *Gammaproteobacteria* dan *Erysipelotrichi* berkorelasi dengan perubahan akumulasi lemak di hati. *Fusobacteria* dan *Fusobacteriaceae* lebih tinggi pada pasien NASH dibandingkan dengan NAFLD dan kontrol sehat. Pada NAFLD ringan/ sedang dan fibrosis lanjut, jumlah *Firmicutes* dan *Bacteroidetes* jauh lebih tinggi. *Proteobacteria* lebih tinggi pada fibrosis lanjut, sedangkan *Firmicutes* lebih tinggi pada NAFLD ringan/ sedang. *Eubacterium rectale* dan *Bacteroides vulgatu* banyak dijumpai pada NAFLD ringan/ sedang sedangkan *B. Vulgatus* dan *Escherichia coli* banyak dijumpai pada fibrosis lanjut. Steatosis yang berbeda pada pasien NAFLD menunjukkan komposisi mikrobiota usus yang berbeda. Pada steatosis dengan inflamasi dan/ atau fibrosis, *Bacteroidetes* lebih rendah dan *C. Coccoides* lebih tinggi dibandingkan dengan steatosis sederhana. Komposisi mikrobiota usus memprediksi tingkat keparahan NAFLD.<sup>18</sup>

Mikrobiota usus berperan dalam patogenesis NAFLD melalui beberapa mekanisme, termasuk peningkatan produksi dan penyerapan SCFA, perubahan metabolisme kolin, komposisi asam empedu, peningkatan distribusi etanol ke hati, perubahan permeabilitas usus, dan pelepasan endotoksin. Selain itu, interaksi antara diet spesifik dan mikrobiota juga berkontribusi. Menurut Musso dkk., ada hubungan timbal balik antara penyakit ginjal kronis dan NAFLD yang saling memperburuk kondisi melalui gangguan metabolisme, perubahan fungsi barrier usus, dan komposisi mikrobiota. Pola makan merupakan salah satu faktor yang memengaruhi komposisi dan keanekaragaman mikrobiota usus. Disbiosis usus menyebabkan peningkatan permeabilitas usus, produksi energi dari diet, pembentukan metabolit mikroba seperti SCFA, asam empedu, TMA, etanol, dan peningkatan endotoksin mikroba, namun interaksi antara mediator sistemik tidak terlihat.<sup>14,19</sup>

SCFA mempengaruhi reseptor GPR41 dan GPR43, yang merangsang pelepasan peptida YY (PYY) dan GLP-1 dari sel neuroendokrin L. Hal ini juga menghambat AMPK di hati, meningkatkan akumulasi FFA dengan menurunkan  $\beta$ -oksidasi. Disbiosis menghambat sekresi FIAF, yang menghambat LPL dan pelepasan TG dari kilomikron dan VLDL, serta meningkatkan aktivitas enzim lipogenik di hati, mengakibatkan peningkatan TG pada adiposit dan hati. LPS merangsang TLR4 dan TLR9, memicu inflammasom dan sitokin proinflamasi yang menyebabkan NAFLD, serta mempengaruhi sel Kupffer dan HSC, menyebabkan steatohepatitis hingga fibrosis. Disbiosis juga meningkatkan produksi alkohol endogen yang merusak tight junction di usus, memungkinkan endotoksin dan etanol mencapai hati. Mikrobiota usus mengubah phosphatidylcholine menjadi kolin dan TMA, dan kekurangan kolin dalam diet menghambat ekskresi VLDL dari hati, memicu steatosis.<sup>20</sup>

Penelitian menunjukkan bahwa mikrobiota usus berkontribusi pada NAFLD melalui berbagai mekanisme, termasuk regulasi homeostasis energi melalui short-chain fatty acids (SCFA) yang merangsang de novo lipogenesis (DNL) di hati, modulasi sistem endocannabinoid, dan modulasi metabolisme kolin untuk sintesis very low-density lipoprotein (VLDL). Selain itu, mikrobiota juga mempengaruhi homeostasis asam empedu, formasi etanol endogen, dan peningkatan lipopolysaccharide (LPS) yang mengaktifasi produksi sitokin proinflamasi di makrofag hati, menyebabkan inflamasi hepatosit. Disbiosis usus mendorong inflamasi kronis ringan, meningkatkan produksi etanol dari mikrobiota, dan berkontribusi pada sindroma metabolik serta NAFLD. Peningkatan SCFA dan perubahan metabolitnya memperbaiki jaringan adiposa dan meningkatkan DNL hati melalui supresi fasting-induced adipose factor (FIAF) dan peningkatan lipoprotein lipase (LPL). Disbiosis juga mengubah profil asam empedu

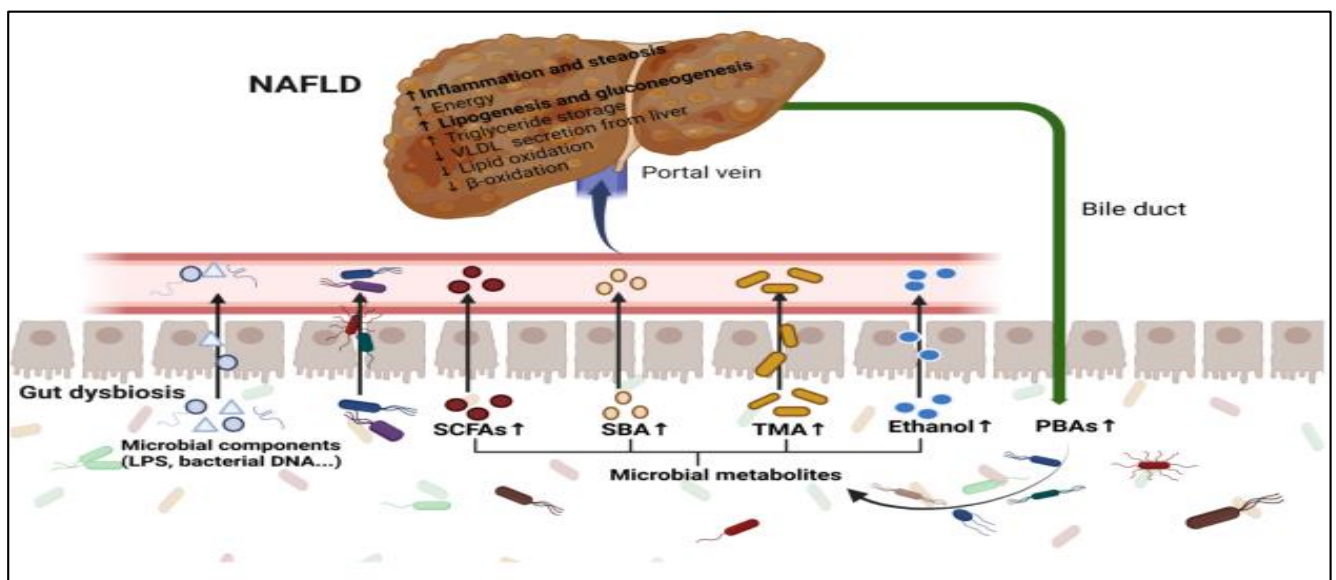
dan menurunkan sinyal farnesoid X receptor (FXR), yang meningkatkan DNL hati. Konversi kolin menjadi trimethylamine meningkat, menurunkan sintesis VLDL dan berkontribusi pada fatty liver<sup>3</sup>. Selain itu, mikrobiota usus merangsang terjadinya deposit lemak di hati dan menyebabkan non-alcoholic steatohepatitis (NASH) melalui mekanisme seperti pemicu terjadinya obesitas dengan meningkatkan produksi energi dari makanan, mengatur permeabilitas usus, menurunkan inflamasi, menyeimbangkan sistem imun, dan meningkatkan produksi etanol endogen oleh bakteri<sup>21</sup>.

### Mikrobiota Usus, Inflamasi, dan Resistensi Insulin

Kelebihan nutrisi, aktivitas fisik yang rendah, dan obesitas merupakan penyebab NAFLD. Peningkatan *free fatty acid* (FFA) jaringan lemak merupakan penyebab utama akumulasi lemak di hati. Inflamasi adiposit, perpindahan lipid, peningkatan FFA, kerusakan sinyal adiponektin, dan peningkatan adipogenesis hati berperan terhadap NAFLD. Semua karakteristik tersebut berhubungan dengan resistensi insulin yang memperburuk disfungsi sel adiposa dan merangsang lipogenesis hati. Inflamasi yang terus-menerus menyebabkan disfungsi mitokondria, stres

retikulum endoplasma, dan terbentuknya ROS di hepatosit sehingga terjadi inflamasi pada hati, fibrosis, dan kanker. Komponen mikrobial usus mengatur sirkulasi penyakit pada usus, hati, dan seluruh tubuh.<sup>11,22</sup>

Peradangan diketahui memainkan peran utama dalam perkembangan NAFLD dan NASH. Ketika sel imun di hati terpapar antigen jamur dan metabolit yang berasal dari jamur, maka akan merangsang pelepasan sitokin dan kemokin antiinflamasi, dan beberapa diantaranya dapat menyebabkan kerusakan hati. Polisakarida  $\beta$ -glucan dinding sel jamur dapat menginduksi peradangan hati kronis dengan terus mengaktifkan jalur inflamasi seluler yang menyebabkan kerusakan hepatosit. Menariknya, Demir dkk. menunjukkan bahwa perubahan dalam mikrobiota jamur tinja lebih terkait dengan fitur inflamasi dibandingkan dengan steatosis di hati. Rasio *Mucor sp./S. Cerevisiae* dan *Candida albicans/S. cerevisiae* berkaitan dengan aktivitas inflamasi tinggi. Peradangan hati berhubungan dua arah dengan cedera hepatosit dimana proses penyembuhannya dapat menyebabkan regenerasi dan fibrosis hati. Namun, di sisi lain, terdapat penelitian yang menunjukkan bahwa insufisiensi sinyal inflamasi dapat menyebabkan hilangnya kemampuan mikrobiota untuk mempertahankan fungsi sawar usus.<sup>23</sup>



Gambar 3. Peran mikrobioma usus dalam patogenesis NAFLD<sup>19</sup>

## Modulasi Mikrobiota Usus dan Metabolitnya<sup>24-31</sup>

Disbiosis mikrobiota usus berperan penting dalam patogenesis NAFLD, sehingga dikembangkan pendekatan yang dapat memperbaiki profil disbiotik mikrobiota usus dan menguraikan metabolit. Modalitas intervensi untuk memperbaiki disbiosis ini termasuk pemberian probiotik, prebiotik, dan sinbiotik, serta penggunaan FMT dan FMD.

**Probiotik.** Probiotik adalah mikroorganisme hidup yang dapat meredakan penyakit usus dengan mengembalikan mikrobiota normal dan memberikan manfaat kesehatan bagi inangnya. Probiotik yang paling banyak digunakan berasal dari genus *Lactobacillus*, *Bifidobacteria*, dan lain-lain seperti *Streptococcus thermophilus* dan ragi *Saccharomyces*. *Lactobacillus*. Penelitian menunjukkan bahwa probiotik seperti *Lactobacillus casei strain Shirota* (Lcs), *Lactobacillus plantarum*, dan *Lactobacillus rhamnosus GG* efektif pada NAFLD. Lcs meningkatkan sensitivitas insulin, menurunkan glukosa darah, dan mengurangi peradangan serta fibrosis hati. *Lactobacillus plantarum* juga memperbaiki NAFLD dengan mengubah mikrobiota usus, meningkatkan fungsi barrier usus, dan menurunkan peradangan serta kadar lemak hati. *Lactobacillus rhamnosus GG* (LGG) mengurangi peradangan usus dan hati, serta menurunkan kadar LPS darah. Probiotik lainnya seperti *Lactococcus lactis subsp. cremoris* dan VSL#3, yang terdiri dari berbagai strain bakteri, juga menunjukkan efek menguntungkan pada NAFLD. Kombinasi beberapa strain probiotik memberikan efek yang kuat dengan berbagai mekanisme, seperti mengurangi inflamasi dan meningkatkan sensitivitas insulin.

**Prebiotik.** Prebiotik didefinisikan sebagai bahan makanan yang tidak dapat dicerna dalam makanan tetapi dapat difermentasi oleh mikrobiota usus. Prebiotik merupakan bentuk khusus dari serat makanan, difermentasi oleh

mikrobiota usus untuk menghasilkan metabolit yang mendorong pertumbuhan flora usus yang bermanfaat. *Alphagalacto-oligosaccharides* (alpha-GOS) dari kacang-kacangan ditemukan untuk mengurangi asupan makanan, meningkatkan glukosa darah puasa, menurunkan asam lemak non-esterifikasi plasma, LDL, dan kolesterol total pada tikus HFD. Walaupun prebiotik dapat mengurangi patogenesis NAFLD, tetapi efeknya pada metabolisme asam empedu dan produksi butirir belum terfokus dengan baik. Misalnya, *fructooligosaccharides* (FOS) dan inulin terbukti meningkatkan NAFLD pada berbagai model hewan. FOS terdiri dari rantai fruktosa pendek dari berbagai oligofruktans dengan panjang rantai yang berbeda. FOS telah diuji pada model hewan NAFLD yang ditetapkan dengan pemberian monosodium glutamat, defisiensi metionin-kolin atau dengan pemberian HFD. FOS telah dilaporkan memperbaiki parameter NAFLD seperti steatosis dan peradangan pada model hewan NAFLD. Mekanisme FOS dalam memperbaiki NAFLD dikaitkan dengan peningkatan produksi butirir, penurunan endotoksemia dan penurunan lipogenesis.

**Sinbiotik.** Sinbiotik adalah kombinasi bakteri probiotik dan prebiotik dalam satu formulasi. Kombinasi ini menghasilkan kadar butirir yang meningkat melalui aksi bakteri probiotik yang menyediakan bahan untuk bakteri komensal memetabolisme prebiotik. Liu dkk. (2019) menunjukkan bahwa probiotik dan sinbiotik efektif dalam pengobatan NAFLD dalam meta-analisis dengan 782 pasien. Dalam model tikus NAFLD yang mendapatkan diet tinggi fruktosa, dibuat formulasi sinbiotik *Lactobacillus fermentum CECT5716* dan FOS, mengurangi steatosis hati dan resistensi insulin. Yao dkk. menggunakan HFD untuk menginduksi NAFLD pada tikus kemudian diobati dengannya *Lactobacillus paracasei N1115*, FOS dan kombinasi. Kombinasi *Lactobacillus paracasei N1115* dan



FOS pada tikus NAFLD yang diinduksi HFD mengurangi kadar TNF $\alpha$ , resistensi insulin, dan memperlambat perkembangan sirosis. Pada pasien kurus dengan NAFLD, suplemen sinbiotik (probiotik: 200 juta bakteri dari tujuh strain; prebiotik: 125mg FOS) secara signifikan memperbaiki glukosa darah puasa, TG, dan sebagian besar mediator inflamasi. Alves dkk. menunjukkan bahwa sinbiotik mengurangi steatosis melalui peningkatan oksidasi beta lipid yang ditunjukkan dengan *upregulasi* PPAR- $\alpha$  dan penurunan lipogenesis yang ditunjukkan oleh SREBP-1c dan FAS. Pada pasien NASH, sinbiotik terdiri dari *Bifidobacterium longum* dan FOS mengurangi AST, kolesterol, CRP, TNF- $\alpha$ , HOMA-IR, endotoksin serum, steatosis dan indeks aktivitas NASH. Uji klinis fase II menyelidiki efek sinbiotik yang terdiri dari FOS dan *Bifidobacterium animalis subspecies lactis* BB-12 pada 104 pasien NAFLD. Sinbiotik meningkatkan *Bifidobacterium* dan *Faecalibacterium* dan menurunkan *Oscillibacter* dan *Alistipes species*, sedangkan plasebo tidak menyebabkan perubahan ini.

**Fecal Matter Transfer.** *Fecal matter transfer* (FMT) diperkenalkan Eiseman dkk. pada tahun 1958 untuk pengobatan kolitis pseudomembran. Akhir-akhir ini, FMT berhasil diterapkan dalam pengobatan *Clostridium difficile* infeksi dan masih dipelajari untuk pengobatan NAFLD. Dibandingkan dengan probiotik dan sinbiotik, FMT dapat menyediakan berbagai macam bakteri komensal serta mikroba lain yang mempertahankan ekologi mikroba usus. Baik studi hewan maupun uji klinis telah menunjukkan hasil yang menjanjikan untuk aplikasi FMT di NAFLD. Pada model hewan NAFLD, Zhou dkk. (2017) menyiapkan tiga kelompok tikus termasuk kelompok kontrol, HFD dan HFD plus FMT untuk menunjukkan efek menguntungkan dari FMT. FMT dari tikus kontrol mengurangi steatohepatitis yang diinduksi HFD dengan penurunan akumulasi

lipid hati, penurunan sitokin proinflamasi IL-17 dan peningkatan sitokin antiinflamasi IL-4 dan IL-22 serta peningkatan bakteri menguntungkan usus seperti *Christensenellaceae* dan *Lactobacillus*. Selain itu, terjadi peningkatan kadar butirat usus dan protein ZO-1 *tight junction* dan penurunan endotoksemia. Vrieze dkk. (2012) melaporkan hasil dari uji klinis. Penelitian ini menunjukkan bahwa FMT dari donor kurus yang sehat ke pasien obesitas dengan sindrom metabolik selama 6 minggu, dapat meningkatkan sensitivitas insulin hati dan sistemik, serta meningkatkan mikrobiota penghasil butirat. Selain itu, 6 minggu setelah FMT alogenik, permeabilitas usus kecil pada pasien NAFLD berkurang secara signifikan dibandingkan dengan kondisi awal. Beberapa percobaan untuk menguji FMT pada pasien NAFLD saat ini sedang berlangsung (NCT04465032, NCT02469272 dan NCT02721264).

**Fasting Mimicking Diet.** Penurunan 10% berat badan adalah pengobatan yang efektif dalam mengurangi beban NAFLD. *Fasting mimicking diet* (FMD) merupakan salah satu alternatif untuk menurunkan berat badan dengan cara membatasi kalori dan mengonsumsi makanan dengan meniru puasa. FMD terdiri dari nutrisi rendah kalori, gula, protein, dan tinggi asam lemak tak jenuh. Diet rendah kalori terbukti meningkatkan regenerasi sel beta, pemulihan insulin, dan profil glukosa pada diabetes tipe 1 dan tipe 2 pada tikus. Pada tikus, FMD telah terbukti memulihkan mikrobiota usus dan metabolit bakteri. Wei dkk. (2017) mengacak 100 subyek sehat atau plasebo untuk melakukan FMD selama tiga bulan. Hasilnya, terjadi penurunan BMI, tekanan darah, lemak tubuh total dan IGF-1. Pada pasien NAFLD, pembatasan kalori terbukti mengurangi berat badan, BMI, dan memperbaiki profil lipid serta fungsi hati (ALT dan AST) dibandingkan dengan kelompok resveratrol dan plasebo.

## KESIMPULAN DAN SARAN

Disbiosis usus terbukti berpengaruh terhadap NAFLD. Perbedaan tingkat keparahan NAFLD dipengaruhi dan ditandai dengan mikrobiota usus. Perubahan mikrobiota usus dimediasi oleh metabolit bakteri seperti asam empedu, butirrat, kolin, asam amino, dan etanol. Modulasi mikrobiota dan suplementasi beberapa metabolit bakteri bermanfaat dalam terapi NAFLD yang dipengaruhi disbiosis.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Azeez TA, Osundina M. Insulin resistance and non-alcoholic fatty liver disease: a review of the pathophysiology and the potential targets for drug actions. *J the Med Sci (Berkala Ilmu Kedokteran)*. 2020;52(4):365-376. doi:10.19106/jmedsci005204202010
2. Marušić M, Paić M, Knobloch M, Liberati Pršo AM. NAFLD, Insulin Resistance, and Diabetes Mellitus Type 2. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2021;2021. doi:10.1155/2021/6613827
3. Jasirwan COM, Lesmana CRA, Hasan I, Sulaiman AS, Gani RA. The role of gut microbiota in non-alcoholic fatty liver disease: Pathways of mechanisms. *Biosci Microbiota, Food Heal*. 2019;38(3):81-88. doi:10.12938/bmfh.18-032
4. Quesada-Vázquez S, Bone C, Saha S, et al. Microbiota Dysbiosis and Gut Barrier Dysfunction Associated with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Are Modulated by a Specific Metabolic Cofactors' Combination. *Int J Mol Sci*. 2022;23(22). doi:10.3390/ijms232213675
5. Qiao S, Bao L, Wang K, et al. Activation of a Specific Gut Bacteroides-Folate-Liver Axis Benefits for the Alleviation of Nonalcoholic Hepatic Steatosis. *Cell Rep*. 2020;32(6). doi:10.1016/j.celrep.2020.108005
6. Jiang X, Zheng J, Zhang S, Wang B, Wu C, Guo X. Advances in the Involvement of Gut Microbiota in Pathophysiology of NAFLD. *Front Med*. 2020;7(July):1-16. doi:10.3389/fmed.2020.00361
7. Haas JT, Francque S, Staels B. Pathophysiology and Mechanisms of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Annu Rev Physiol*. 2016;78(October 2019):181-205. doi:10.1146/annurev-physiol-021115-105331
8. Gaggini M, Morelli M, Buzzigoli E, DeFronzo RA, Bugianesi E, Gastaldelli A. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and its connection with insulin resistance, dyslipidemia, atherosclerosis and coronary heart disease. *Nutrients*. 2013;5(5):1544-1560. doi:10.3390/nu5051544
9. Cheah WL, Lee PY, Chang CT, Mohamed HJ, Wong SL. Prevalence of ultrasound diagnosed nonalcoholic fatty liver disease among rural indigenous community of sarawak and its association with biochemical and anthropometric measures. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2013;44(2):309.
10. Singh D, Das C, Baruah M. Imaging of non alcoholic fatty liver disease: A road less travelled. *Indian J Endocrinol Metab*. 2013;17(6):990. doi:10.4103/2230-8210.122606
11. Guo L, Yang K, Zhou P, Yong W. Gut microbiota in obesity and nonalcoholic fatty liver disease. *Surg Pract Sci*. 2021;5(March):100030. doi:10.1016/j.sipas.2021.100030
12. Lang S, Schnabl B. Microbiota and Fatty Liver Disease—the Known, the Unknown, and the Future. *Cell Host Microbe*. 2020;28(2):233-244. doi:10.1016/j.chom.2020.07.007
13. Guss DA, Mohanty SR. Gut microbia dysbiosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Transl Cancer Res*. 2016;5:S152-S155. doi:10.21037/tcr.2016.07.07
14. Wang C, Zhu C, Shao L, Ye J, Shen Y, Ren Y. Role of bile acids in dysbiosis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Mediators Inflamm*. 2019;2019. doi:10.1155/2019/7659509
15. Jeong MK, Min BH, Choi YR, et al. Food and Gut Microbiota-Derived Metabolites in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Foods*. 2022;11(17). doi:10.3390/foods11172703
16. Khachidze T, Barbakadze G, Sulaberidze G, Burnadze K. The role of gut microflora

- dysbiosis in clinical manifestation of patients with non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. *Int J Sci Res Manag.* 2022;10(07):658-667. doi:10.18535/ijstrm/v10i07.mp02
17. Villard A, Boursier J, Andriantsitohaina R. Bacterial and eukaryotic extracellular vesicles and nonalcoholic fatty liver disease: new players in the gut-liver axis? *Am J Physiol - Gastrointest Liver Physiol.* 2021;320(4):G485-G495. doi:10.1152/AJPGI.00362.2020
  18. Drahansky M. Liveness Detection in Biometrics. In: Chetty G, Yang J, eds. *Advanced Biometric Technologies.* IntechOpen; 2011. doi:10.5772/17205
  19. Xia Y, Ren M, Yang J, et al. Gut microbiome and microbial metabolites in NAFLD and after bariatric surgery: Correlation and causality. *Front Microbiol.* 2022;13(September):1-19. doi:10.3389/fmicb.2022.1003755
  20. Leung C, Rivera L, Furness JB, Angus PW. The role of the gut microbiota in NAFLD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016;13(7):412-425. doi:10.1038/nrgastro.2016.85
  21. Aron-Wisnewsky J, Gaborit B, Dutour A, Clement K. Gut microbiota and non-alcoholic fatty liver disease: New insights. *Clin Microbiol Infect.* 2013;19(4):338-348. doi:10.1111/1469-0691.12140
  22. Setyaningrum AA, Sutoyo DAR, Atmaka DR. Diet tinggi sukrosa dan fruktosa terhadap obesitas. *Healthy Tadulako Journal (Jurnal Kesehatan Tadulako).* 2020;6(2):22-32.
  23. Fotis D, Liu J, Dalamaga M. Could gut mycobiome play a role in NAFLD pathogenesis? Insights and therapeutic perspectives. *Metab Open.* 2022;14(March):100178. doi:10.1016/j.metop.2022.100178
  24. Chen J, Vitetta L. Gut microbiota metabolites in nafld pathogenesis and therapeutic implications. *Int J Mol Sci.* 2020;21(15):1-19. doi:10.3390/ijms21155214
  25. Bashiardes S, Shapiro H, Rozin S, Shibolet O, Elinav E. Non-alcoholic fatty liver and the gut microbiota. *Mol Metab.* 2016;5(9):782-794. doi:10.1016/j.molmet.2016.06.003
  26. Liu Q, Liu S, Chen L, et al. Role and effective therapeutic target of gut microbiota in NAFLD/NASH (Review). *Exp Ther Med.* Published online 2019:1935-1944. doi:10.3892/etm.2019.7781
  27. Huang W, Kong D. The intestinal microbiota as a therapeutic target in the treatment of NAFLD and ALD. *Biomed Pharmacother.* 2021;135:111235. doi:10.1016/j.biopha.2021.111235
  28. Ji Y, Yin Y, Sun L, Zhang W. The molecular and mechanistic insights based on gut-liver axis: Nutritional target for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) improvement. *Int J Mol Sci.* 2020;21(9). doi:10.3390/ijms21093066
  29. Xie C, Haleboua-Demarzio D. Role of probiotics in non-alcoholic fatty liver disease: Does gut microbiota matter? *Nutrients.* 2019;11(11):1-22. doi:10.3390/nu11112837
  30. Fairuz RA, Fajar Utami R, Absari NW, Djunet NA. Pengaruh Diet Puasa (Intermittent Fasting) Terhadap Penurunan Berat Badan, Perubahan Metabolik, Dan Massa Otot. *Healthy Tadulako Journal (Jurnal Kesehatan Tadulako).* 2024;10(1):40-47.
  31. Suhartatik S. Faktor-Faktor Yang Mempengaruhi Tingkat Kepatuhan Diet Penderita Diabetes Mellitus. *Healthy Tadulako Journal (Jurnal Kesehatan Tadulako).* 2022;8(3):148-156.