

POTENSI MIKROBIOTA USUS DALAM PENCEGAHAN DAN TATALAKSANA OBESITAS

Siti Fazzaura Putri¹, Irfannuddin, Krisna Murti²

^{1,2}Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Email: sarahdeaz.sfp@fk.unsri.ac.id

ABSTRACT

Obesity is an epidemic in many countries, including developing countries. Obesity has serious health effects including cardiovascular disease, pulmonary hypertension, musculoskeletal disorders, various types of cancer, and even death. The social and economic costs of obesity and its associated comorbidities are enormous and burden the health care system. Physiological processes that regulate body weight and metabolism are responsible for the course of obesity, including hunger and satiety signals originating from the periphery and integrated gastrointestinal responses influenced by gut microbiota. Microbiota play a role in the course of obesity by influencing nutrient acquisition, energy regulation, and having an important role in body weight regulation. The composition of the gut microbiota is formed in the first year of life and continues to undergo changes to the adult-type microbiota due to host and external factors, including effects of the microbiota itself, developmental changes in the gut environment, and the transition to the adult diet. The trillions of bacteria present in the human digestive tract raise the possibility that the gut microbiota has an important role in weight regulation and may be responsible for the development of obesity in some people. This article discusses the role of modifying the gut microbiota in the course of disease and the development of obesity.

Keywords: obesity, gut microbiota, bacteria

ABSTRAK

Obesitas adalah epidemi yang berkembang di banyak negara, termasuk di negara-negara berkembang. Obesitas memiliki dampak kesehatan yang serius termasuk penyakit kardiovaskular, hipertensi pulmonal, gangguan muskuloskeletal, berbagai jenis kanker, bahkan kematian. Biaya sosial dan ekonomi dari obesitas dan komorbiditas terkaitnya sangat besar dan membebani sistem perawatan kesehatan. Proses fisiologis yang mengatur berat badan dan metabolisme menjadi penyebab perjalanan penyakit obesitas, termasuk sinyal lapar dan kenyang yang berasal dari perifer dan respon gastrointestinal terintegrasi yang dipengaruhi oleh mikrobiota usus. Mikrobiota berperan dalam perjalanan penyakit obesitas dengan memengaruhi perolehan nutrisi, regulasi energi, dan memiliki peran penting dalam mengatur berat badan. Komposisi mikrobiota usus terbentuk dalam tahun pertama kehidupan dan terus mengalami perubahan ke mikrobiota tipe dewasa yang diakibatkan oleh faktor inang dan faktor eksternal, termasuk efek dari mikrobiota itu sendiri, perubahan perkembangan di lingkungan usus, dan transisi ke diet orang dewasa. Triliunan bakteri yang berada di dalam saluran pencernaan manusia meningkatkan kemungkinan bahwa mikrobiota usus memiliki peran penting dalam mengatur berat badan dan mungkin ikut bertanggung jawab atas perkembangan obesitas pada beberapa orang. Artikel ini membahas peran memodifikasi mikrobiota usus dalam perjalanan penyakit dan perkembangan obesitas.

Kata kunci: obesitas, mikrobiota usus, bakteri

PENDAHULUAN

Obesitas adalah epidemi yang berkembang di banyak negara dan menimbulkan kekhawatiran yang meningkat di negara-negara berkembang, yang secara historis menangani beban kekurangan gizi. Prevalensi kelebihan berat badan pada orang dewasa telah meningkat mencapai lebih dari 1,9 miliar (39%) . Dari jumlah tersebut, lebih dari 650 juta orang mengalami obesitas (13%).¹ Obesitas merupakan masalah kesehatan utama dengan dampak kesehatan yang serius, termasuk penyakit kardiovaskular, hipertensi pulmonal, gangguan muskuloskeletal, berbagai jenis kanker, bahkan kematian.² Biaya sosial dan ekonomi dari obesitas dan komorbiditas terkaitnya sangat besar dan membebani sistem perawatan kesehatan.³

Proses fisiologis yang mengatur berat badan dan metabolisme, termasuk sinyal lapar dan kenyang yang berasal dari perifer dan respon gastrointestinal terintegrasi terhadap asupan makanan, telah mendapat penyelidikan intensif, terutama selama dekade terakhir.⁴ Berat badan dan komposisi tubuh seseorang kemungkinan besar ditentukan oleh interaksi antara susunan genetiknya dan faktor sosial, budaya, perilaku, dan lingkungan. Peningkatan asupan makanan padat energi, terutama bila dikombinasikan dengan pengurangan aktivitas fisik, berkontribusi pada tingginya prevalensi obesitas.⁵

Bukti terbaru menunjukkan bahwa triliunan bakteri yang biasanya berada di dalam saluran pencernaan manusia, secara kolektif disebut sebagai mikrobiota usus, mempengaruhi perolehan nutrisi dan regulasi energi.⁶ Temuan ini meningkatkan kemungkinan bahwa mikrobiota usus memiliki peran penting dalam mengatur berat badan dan

mungkin ikut bertanggung jawab atas perkembangan obesitas pada beberapa orang. Artikel ini membahas peran memodifikasi mikrobiota usus dalam perjalanan penyakit dan perkembangan obesitas.

MIKROBIOTA USUS

Komposisi mikrobiota usus terbentuk dalam tahun pertama kehidupan dan bertransformasi ke mikrobiota tipe dewasa yang diakibatkan oleh faktor inang dan faktor eksternal, termasuk efek dari mikrobiota itu sendiri, perubahan perkembangan di lingkungan usus, dan transisi ke diet orang dewasa.⁷ Mikrobiota usus bayi telah lama dianggap mirip dengan ibu karena sebagian besar spesies bakteri diperoleh selama proses persalinan. Mikrobiota usus satu orang dapat sangat berbeda dari orang lain, keragaman yang lebih besar juga terlihat antara komposisi luminal dan mukosa.⁸

Studi perbandingan pada orang dewasa telah menunjukkan bahwa genotipe inang lebih berperan daripada diet, usia, dan gaya hidup dalam menentukan komposisi mikrobiota usus. Konsentrasi spesifik dan jenis bakteri dalam saluran pencernaan dipengaruhi oleh variasi habitat mikro di seluruh usus, seperti pH, oksigen, dan ketersediaan nutrisi. Studi mikrobiologi tradisional yang bergantung pada kultur telah menunjukkan bahwa bagian bawah saluran pencernaan memiliki jumlah bakteri yang lebih tinggi daripada bagian atas dan dihuni terutama oleh bakteri anaerob, sedangkan bagian atas sebagian besar dihuni oleh bakteri aerobik. ileum terminal mewakili zona transisi antara mikroflora aerobik yang ditemukan di usus proksimal dan organisme anaerobik yang ditemukan di usus besar.⁹

Fungsi Mikrobiota Usus

Studi menggunakan tikus bebas kuman telah menunjukkan bahwa mikrobiota usus sangat penting untuk mempertahankan fungsi pencernaan dan kekebalan yang normal dan pencernaan nutrisi yang normal. Mikrobiota usus terlibat dalam berbagai fungsi *host* yang melibatkan perkembangan dan fungsi usus, termasuk pergantian epitel, modulasi imun, motilitas gastrointestinal, dan metabolisme obat.¹⁰ Mikrobiota usus juga memiliki fungsi metabolisme yang penting, memecah racun makanan dan karsinogen, mensintesis mikronutrien, memfermentasi zat makanan yang tidak dapat dicerna, membantu penyerapan elektrolit dan mineral tertentu, dan mempengaruhi pertumbuhan dan diferensiasi enterosit dan kolonosit melalui produksi asam lemak rantai pendek.¹¹

Peran Mikrobiota Usus pada Obesitas

Aktivitas metabolisme mikrobiota usus memfasilitasi ekstraksi kalori dari zat makanan yang dicerna, membantu menyimpan kalori di jaringan adiposa inang untuk digunakan nanti, dan menyediakan energi dan nutrisi untuk pertumbuhan dan proliferasi mikroba.¹² Perbedaan individu dalam pemulihan energi dapat memberikan penjelasan fisiologis untuk pengamatan bahwa beberapa pasien obesitas tampak tidak makan secara berlebihan. Mikrobiota usus seseorang memiliki efisiensi metabolisme spesifik dan karakteristik tertentu dari komposisi mikrobiota dapat menjadi predisposisi obesitas.¹³

Mikrobiota mendorong penyerapan monosakarida dari usus dan menginduksi lipogenesis hati pada inang. Selain itu, faktor adiposit yang diinduksi oleh puasa menghambat aktivitas lipoprotein lipase, sehingga mengkatalisis pelepasan asam lemak

dari trigliserida terkait lipoprotein, yang kemudian diambil oleh otot dan jaringan adiposa.¹⁴ Hal ini menyebabkan peningkatan aktivitas lipoprotein lipase dalam adiposit dan meningkatkan penyimpanan kalori sebagai lemak. Regulasi energi ini kemudian diatur oleh mikrobiota usus yang terjadi melalui sejumlah mekanisme yang saling terkait. Mekanisme ini termasuk fermentasi polisakarida makanan yang tidak dapat dicerna menjadi bentuk yang dapat diserap, penyerapan usus dari monosakarida dan asam lemak rantai pendek dengan konversi berikutnya menjadi lemak di dalam hati, dan regulasi gen inang yang mendorong deposisi lemak dalam liposit.¹⁵

MIKROBIOTA USUS DALAM PENCEGAHAN DAN TATALAKSANA OBESITAS

Mikrobiota dapat menjadi potensi dalam mencegah atau mengobati obesitas dan gangguan metabolisme terkait. Strategi ini termasuk manipulasi diet, seperti penggunaan prebiotik, probiotik atau sinbiotik.

Prebiotik

Prebiotik adalah bahan makanan yang tidak dapat dicerna oleh inang dan efek menguntungkannya pada inang dihasilkan dari stimulasi selektif pertumbuhan dan/atau aktivitas mikrobiota usus, terutama *lactobacilli* dan *bifidobacteria*. Prebiotik banyak ditemukan pada oligosakarida yang tidak dapat dicerna.²⁵ Prebiotik lainnya dapat berupa inulin, oligosakarida lain, dan laktulosa. Pada prinsipnya, semua serat makanan yang difermentasi diasumsikan memiliki sifat prebiotik.¹⁶

Jenis prebiotik lainnya, yaitu inulin terjadi secara alami dalam beberapa makanan seperti daun bawang, sawi putih, bawang putih,

bawang merah, gandum, pisang, dan kedelai. Pendekatan dengan menambahkan inulin ke produk yang lebih sering dikonsumsi, seperti sereal, biskuit, makanan bayi, roti dan minuman yogurt, pada konsentrasi tertentu ketika efek prebiotik dapat terjadi. Ada juga sejumlah suplemen makanan yang mengandung fructooligosachharides, terutama inulin, yang tersedia secara komersial.¹⁷

Prebiotik mengatur hormon usus seperti glukagon-like-peptide-1 (GLP-1) memainkan peran penting dalam menyampaikan sinyal status nutrisi dan energi dari usus ke sistem saraf pusat untuk mengontrol asupan makanan. Studi telah menunjukkan bahwa GLP-1 diregulasi oleh prebiotik pada tikus gemuk menunjukkan bahwa perubahan mikrobiota usus dapat merangsang atau menekan sekresi hormon gastrointestinal. Inulin prebiotik dikaitkan dengan penurunan rasa lapar yang signifikan, dan rasa kenyang yang lebih besar secara signifikan setelah makan dan peningkatan GLP-1 plasma dibandingkan dengan plasebo dengan rasa yang serupa (dekstrin/maltosa). Hasil ini menunjukkan bahwa prebiotik berpotensi mengendalikan makanan.¹⁸

Probiotik

Probiotik didefinisikan sebagai mikroorganisme hidup yang bila diberikan dalam jumlah yang memadai, memberikan manfaat kesehatan pada inangnya. Probiotik biasanya disediakan dalam makanan olahan atau suplemen makanan. Yogurt adalah makanan pembawa probiotik yang paling umum; namun, keju, susu fermentasi dan tidak difermentasi, jus, smoothies, sereal, batangan nutrisi, dan susu formula bayi/balita adalah makanan potensial yang mungkin mengandung

probiotik. Selain itu, makanan fermentasi, dianggap sebagai probiotik atau tidak, tergantung pada tingkat bakteri dalam makanan saat dimakan dan apakah bakteri tersebut telah terbukti memberikan manfaat kesehatan.¹⁹

Suplemen probiotik utama di pasaran menggunakan *lactobacilli*, *streptococci* dan *bifidobacteria*, yang merupakan konstituen normal dari mikrobiota gastrointestinal manusia. Mikroorganisme probiotik bekerja di usus besar dengan mempengaruhi flora usus, tetapi yang penting mereka juga mempengaruhi lainnya. organ, baik dengan memodulasi parameter imunologi, permeabilitas usus dan memungkinkan bakteri berpindah dari saluran pencernaan ke jaringan ekstraintestinal, atau dengan menyediakan metabolit bioaktif.²⁰

Probiotik menghasilkan agen antimikroba atau senyawa metabolik yang menekan pertumbuhan mikroorganisme lain. Strain *Lactobacillus* probiotik meningkatkan integritas *barrier* usus, yang dapat mengakibatkan penurunan translokasi bakteri di mukosa usus dan fenotipe penyakit, seperti infeksi gastrointestinal dan IBS. Selain itu, probiotik dapat memodulasi imunitas usus dan mengubah respon epitel usus dan sel imun terhadap mikroba di lumen usus. Penggunaan probiotik dapat mencegah penambahan berat badan yang berlebihan selama tahun-tahun pertama kehidupan. Probiotik dapat meningkatkan penurunan berat badan pada orang dewasa tetapi penambahan berat badan pada anak-anak. Strain *Lactobacillus* yang sama dapat meningkatkan berat badan pada individu yang kekurangan gizi, sedangkan dapat mengurangi penambahan berat badan pada individu obesitas. Dengan demikian, efek probiotik mungkin tidak hanya bergantung pada

strain tetapi juga pada karakteristik inang termasuk usia dan berat badan awal.²¹

Sinbiotik

Kombinasi probiotik dengan prebiotik telah disebut sebagai “sinbiotik”. Sinbiotik memiliki potensi untuk menginduksi efek yang lebih besar pada mikrobiota usus dan kesehatan inang daripada asupan terisolasi pra atau probiotik, karena mereka menyediakan bakteri probiotik dalam kombinasi dengan komponen prebiotik yang merangsang kelangsungan hidup dan pertumbuhan bakteri probiotik di saluran pencernaan. Bukti menunjukkan bahwa sinbiotik mungkin berkhasiat dalam mengubah komposisi mikrobiota. Misalnya, kombinasi sinbiotik dari oligofruktosa-diperkaya inulin dan *Lactobacillus rhamnosus* dan *Bifidobacterium lactis* meningkatkan *Lactobacillus* dan *Bifidobacterium*. Studi *in vitro* telah menunjukkan bahwa sinbiotik lebih efektif daripada prebiotik atau probiotik dalam memodulasi mikroflora usus. Temuan ini perlu didokumentasikan dalam studi intervensi manusia yang terkontrol dengan baik. Sampai saat ini, hanya ada sejumlah penelitian pada manusia yang menyelidiki potensi manfaat sinbiotik pada obesitas.²²

POTENSI MIKROBIOTA USUS

Secara keseluruhan, bukti saat ini mendukung peran potensial mikrobiota usus manusia dalam obesitas. Ada data yang menunjukkan bahwa komposisi bakteri mikrobiota usus berbeda antara individu yang gemuk dan kurus dan bahwa diet gaya barat yang tinggi lemak dan karbohidrat olahan dapat meningkatkan bakteri usus yang terkait dengan obesitas. Hal ini menimbulkan pertanyaan apakah mengubah mikrobiota dapat memodulasi risiko obesitas atau apakah pengetahuan tentang mikrobiota individu dapat

digunakan untuk mengembangkan diet untuk pencegahan obesitas. Mungkin data yang paling menarik untuk menunjukkan pentingnya hubungan timbal balik antara diet dan mikrobioma individu berasal dari penelitian terbaru yang menunjukkan bahwa informasi tentang mikrobioma usus yang dihubungkan dengan homeostasis glukosa. Dalam studi tersebut, para penulis menemukan bahwa ada variasi yang besar dalam respon glikemik untuk item makanan yang sama antara subyek, serta konsumsi makanan standar. Dalam upaya untuk menjelaskan variasi dalam respons glikemik ini, mikrobioma usus dianalisis dengan 16S rDNA dan seluruh urutan metagenomik dan dikombinasikan dengan tindakan tradisional, seperti gula darah, diet, aktivitas fisik, dan pengukuran tubuh, untuk membuat mesin algoritme pembelajaran yang secara akurat memprediksi respons yang dipersonalisasi terhadap makanan di kehidupan nyata. Langkah selanjutnya adalah menggunakan pendekatan serupa untuk menyelidiki apakah informasi tentang mikrobiota individu dapat memprediksi ketersediaan energi makanan dan diet pribadi yang lebih baik untuk pencegahan dan/atau pengobatan obesitas.²³

KESIMPULAN

Epidemi obesitas di seluruh dunia telah mengintensifkan upaya untuk mengidentifikasi faktor inang dan lingkungan yang mempengaruhi keseimbangan energi. Salah satu temuan yang muncul adalah bahwa inang dan mikrobiota memiliki interaksi yang saling menguntungkan dan kooperatif. Bukti yang diulas dalam artikel ini, sebagian besar diperoleh baru-baru ini menggunakan alat yang kuat seperti pengurutan gen 16S rRNA, metagenomics, DNA microarrays, transplantasi mikrobiota, dan tikus knock-out gnotobiotik, menunjukkan bahwa mikrobiota usus memiliki

peran dalam pengaturan keseimbangan energi dan berat badan. Ini lebih lanjut menunjukkan peran faktor yang diturunkan dari usus, seperti LPS, dalam patogenesis diabetes tipe 2 terkait obesitas. Meskipun ini temuan menjanjikan, penelitian diperlukan baik untuk lebih memahami hubungan kausal antara mikrobiota

usus dari komposisi yang bervariasi dan kecenderungan untuk menjadi gemuk atau kurus dan untuk menilai apakah modulasi mikrobiota usus dapat membantu mengurangi obesitas.

REFERENSI

1. Sarahdeaz SFP, Irfannuddin I, Murti K. Pengaruh Diet Ketogenik Terhadap Proliferasi Dan. *JAMBI Med J "Jurnal Kedokt dan Kesehatan."* 2019;7:167-178.
2. Artham SM, Lavie CJ, Milani R V, Ventura HO. Obesity and hypertension, heart failure, and coronary heart disease-risk factor, paradox, and recommendations for weight loss. *Ochsner J.* 2009;9(3):124-132. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21603427>.
3. Wirth A, Wabitsch M, Hauner H. The prevention and treatment of obesity. *Dtsch Arztebl Int.* 2014;111(42):705-713. doi:10.3238/arztebl.2014.0705
4. Bliss ES, Whiteside E. The Gut-Brain Axis, the Human Gut Microbiota and Their Integration in the Development of Obesity. *Front Physiol.* 2018;9:900. doi:10.3389/fphys.2018.00900
5. Agurs-Collins T, Bouchard C. Gene-nutrition and gene-physical activity interactions in the etiology of obesity. *Introduction. Obesity (Silver Spring).* 2008;16 Suppl 3(Suppl 3):S2-S4. doi:10.1038/oby.2008.510
6. Riedl RA, Atkinson SN, Burnett CML, Grobe JL, Kirby JR. The Gut Microbiome, Energy Homeostasis, and Implications for Hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2017;19(4):27. doi:10.1007/s11906-017-0721-6
7. Miller CA, Holm HC, Horstmann L, et al. Coordinated transformation of the gut microbiome and lipidome of bowhead whales provides novel insights into digestion. *ISME J.* 2020;14(3):688-701. doi:10.1038/s41396-019-0549-y
8. Ma J, Li Z, Zhang W, et al. Comparison of gut microbiota in exclusively breast-fed and formula-fed babies: a study of 91 term infants. *Sci Rep.* 2020;10(1):15792. doi:10.1038/s41598-020-72635-x
9. Krajmalnik-Brown R, Ilhan Z-E, Kang D-W, DiBaise JK. Effects of gut microbes on nutrient absorption and energy regulation. *Nutr Clin Pract.* 2012;27(2):201-214. doi:10.1177/0884533611436116
10. Wu H-J, Wu E. The role of gut microbiota in immune homeostasis and autoimmunity. *Gut Microbes.* 2012;3(1):4-14. doi:10.4161/gmic.19320
11. Hullar MAJ, Burnett-Hartman AN, Lampe JW. Gut microbes, diet, and cancer. *Cancer Treat Res.* 2014;159:377-399. doi:10.1007/978-3-642-38007-5_22
12. Virtue AT, McCright SJ, Wright JM, et al. The gut microbiota regulates white adipose tissue inflammation and obesity via a family of microRNAs. *Sci Transl Med.* 2019;11(496):eaav1892. doi:10.1126/scitranslmed.aav1892
13. Boulangé CL, Neves AL, Chilloux J, Nicholson JK, Dumas M-E. Impact of the gut microbiota on inflammation, obesity, and metabolic disease. *Genome Med.* 2016;8(1):42. doi:10.1186/s13073-016-0303-2
14. Irfannuddin I, Sarahdeaz SFP, Murti K, Santoso B, Koibuchi N. The effect of ketogenic diets on neurogenesis and apoptosis in the dentate gyrus of the male rat hippocampus. *J Physiol Sci.* 2021;71(1):3. doi:10.1186/s12576-020-00786-7
15. Conterno L, Fava F, Viola R, Tuohy KM. Obesity and the gut microbiota: does up-regulating colonic fermentation protect against obesity and metabolic disease? *Genes Nutr.* 2011;6(3):241-260. doi:10.1007/s12263-011-0230-1

16. Umu ÖCO, Rudi K, Diep DB. Modulation of the gut microbiota by prebiotic fibres and bacteriocins. *Microb Ecol Health Dis.* 2017;28(1):1348886. doi:10.1080/16512235.2017.1348886
17. Vandeputte D, Falony G, Vieira-Silva S, et al. Prebiotic inulin-type fructans induce specific changes in the human gut microbiota. *Gut.* 2017;66(11):1968-1974. doi:10.1136/gutjnl-2016-313271
18. Khalili L, Alipour B, Asghari Jafarabadi M, Hassanallou T, Mesgari Abbasi M, Faraji I. Probiotic assisted weight management as a main factor for glycemic control in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetol Metab Syndr.* 2019;11:5. doi:10.1186/s13098-019-0400-7
19. Wieërs G, Belkhir L, Enaud R, et al. How Probiotics Affect the Microbiota. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;9:454. doi:10.3389/fcimb.2019.00454
20. Markowiak P, Śliżewska K. Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics on Human Health. *Nutrients.* 2017;9(9):1021. doi:10.3390/nu9091021
21. Chen C, Ai L, Zhou F, et al. Complete genome sequence of the probiotic bacterium *Lactobacillus casei* LC2W. *J Bacteriol.* 2011;193(13):3419-3420. doi:10.1128/JB.05017-11
22. Perna S, Ilyas Z, Giacosa A, et al. Is Probiotic Supplementation Useful for the Management of Body Weight and Other Anthropometric Measures in Adults Affected by Overweight and Obesity with Metabolic Related Diseases? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2021;13(2):666. doi:10.3390/nu13020666
23. Ruan Y, Sun J, He J, Chen F, Chen R, Chen H. Effect of Probiotics on Glycemic Control: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials. *PLoS One.* 2015;10(7):e0132121-e0132121. doi:10.1371/journal.pone.0132121