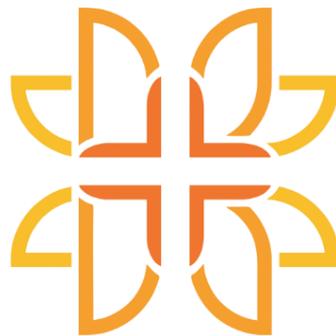


Peran *Short Chain Fatty Acids* (SCFA) terhadap kejadian *Nonalcoholic Fatty Liver Disease* (NAFLD)

ARTIKEL ILMIAH

Laporan Tugas Akhir

**Ida Ayu Komang Anindia Putri
191FF04075**



**Universitas Bhakti Kencana
Fakultas Farmasi
Program Strata I Farmasi
Bandung
2021**

LEMBAR PENGESAHAN

Peran *Short Chain Fatty Acids* (SCFA) terhadap kejadian Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD)

ARTIKEL ILMIAH

Laporan Tugas Akhir

Diajukan untuk memenuhi syarat kelulusan Program Strata I Farmasi

Ida Ayu Komang Anindia Putri
191FF04075

Bandung, 14 Agustus 2021

Menyetujui,

Pembimbing Utama,



(Dr. apt. Agus Sulaeman, M.Si.)
NIDN. [0404106802](#)

Pembimbing Serta,



(apt. Widhya Aligita, M.Si.)
NIDN. [0401018603](#)

ABSTRAK**Peran *Short Chain Fatty Acids* (SCFA) terhadap kejadian *Nonalcoholic Fatty Liver Disease* (NAFLD)**

Oleh :

**Ida Ayu Komang Anindia Putri
191FF04075**

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) merupakan kondisi pada hati karena adanya penumpukan lemak pada hepatosit pasien yang tidak memiliki riwayat mengonsumsi alkohol berlebih. NAFLD dapat menyebabkan kerusakan jaringan hati secara bertahap dari steatosis sederhana menjadi *Non-alcoholic Steatohepatitis* (NASH). Tujuan review artikel untuk dapat melihat mekanisme SCFA terhadap kejadian NAFLD yang kemudian dapat dijadikan acuan dalam pencarian tanaman obat dan bahan obat. Oleh karena itu, dilakukan pengkajian berdasarkan beberapa literatur yang berkaitan dengan mekanisme SCFA dalam penyakit NAFLD melalui artikel-artikel di *database*. *Short chain fatty acid* (SCFA) yaitu asetat, butirat dan propionat memiliki peran penting dalam perkembangan NAFLD melalui pengaktifasian reseptor *G-protein-coupled* (GPR43, GPR41, dan GPR109A) dengan memperbaiki fungsi penghalang usus melalui hormon intestinotropik yang dimediasi oleh GLP-2 atau melalui penekanan obesitas oleh GPR43. *Short chain fatty acid* dengan GPR43 akan memberikan efek berbeda yaitu propionat dapat meningkatkan rasa kenyang dan meningkatkan sensitivitas insulin, asam butirat sebagai antiinflamasi dan asam asetat dapat merangsang motilitas kolon dan aliran darah. Hal ini menunjukkan bahwa SCFA dapat menstimulasi jaringan sistem imun, respon inflamasi, sensitivitas insulin dan keseimbangan energi tubuh.

Kata kunci: Disbiosis, NAFLD, reseptor, SCFA

ABSTRACT***Role of Short Chain Fatty Acids (SCFA) in the incidence of Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD)*****By :****Ida Ayu Komang Anindia Putri
191FF04075**

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a liver condition caused by fat accumulation in the hepatocytes of patients who have no history of excessive alcohol consumption. NAFLD can cause gradual liver tissue damage from simple steatosis to Non-alcoholic Steatohepatitis (NASH). The purpose of the review article is to be able to see the SCFA mechanism for the incidence of NAFLD which can then be used as a reference in the search for medicinal plants and medicinal ingredients. Therefore, an assessment was carried out based on some literature related to the mechanism of SCFA in NAFLD disease through articles in the database. Short chain fatty acids (SCFA) namely acetic, butyric and propionic have an important role in the development of NAFLD through activation of G-protein-coupled receptors (GPR43, GPR41, and GPR109A) by enhancing intestinal barrier function through intestinotropic hormone mediated by GLP-2 or through suppression of obesity by GPR43. Short chain fatty acids with GPR43 will give different effects, namely propionate can increase satiety and increase insulin sensitivity, butyric acid as an anti-inflammatory and acetic acid can stimulate colonic motility and blood flow. This shows that SCFA can stimulate immune system tissue, inflammatory response, insulin sensitivity and body energy balance.

Keywords: *Dysbiosis, NAFLD, receptors, SCFA*

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan kehadiran Tuhan Yang Maha Esa karena berkat Rahmat dan karunia-Nya, penulis dapat menyelesaikan Laporan Tugas Akhir ini yang berjudul “Peran *Short Chain Fatty Acids* (SCFA) terhadap kejadian *Nonalcoholic Fatty Liver Disease* (NAFLD)”. Penulisan tugas akhir ini bertujuan untuk memenuhi salah satu syarat kelulusan program studi Strata I Farmasi Universitas Bhakti Kencana. Penulis sadar bahwa Laporan Tugas Akhir ini masih jauh dari kata sempurna, sehingga penulis bersedia menerima kritik dan saran yang dapat membangun dalam penulisan Laporan Tugas Akhir menjadi lebih baik. Pada kesempatan ini juga penulis ingin mengucapkan terimakasih kepada :

1. Kepada kedua Orang Tua serta keluarga, terimakasih selalu memberikan doa, semangat, motivasi dan dukungan untuk ida sampai diposisi ini.
2. Kepada bapak Dr. apt. Agus Sulaeman, M.Si selaku pembimbing utama dan ibu apt. Widhya Aligita, M.Si selaku pembimbing kedua yang telah memberikan bimbingan, saran dan masukan dalam penyusunan laporan tugas akhir ini.
3. Untuk teman-teman “keluarga Holiday” yang selalu mendampingi, mendorong dan memberikan dukungan selama proses belajar dan menyelesaikan Skripsi ini.
4. Sahabat terdekat saya (yura dan ayu) yang selalu sabar mendengarkan keluh kesah selama menjalankan kuliah, menyusun skripsi, dengan selalu memberikan doa dan dukungannya.
5. Kepada sodara kosan hajra, mia, ellin, mimif, utari, desy, febby yang selalu saling mengingatkan dan membantu dari dekat dalam menyusun laporan skripsi ini dan sampai sekarang masih tetap saling dukung dan menyemangati.
6. Rekan-rekan mahasiswa tingkat akhir khususnya matrikulasi FA-2 yang saling memberikan support dan dukungannya.

Akhir kata penulis berharap semoga Tuhan Yang Maha Esa berkenan membalas segala kebaikan dan bantuan dari semua pihak yang telah ikut membantu dalam menyusun dan menyelesaikan skripsi ini. Penulis berharap skripsi ini dapat bermanfaat dalam perkembangan ilmu farmasi.

Bandung, 14 Agustus 2021

Penulis,

Ida Ayu Komang Anindia Putri

DAFTAR ISI

ABSTRAK	iii
ABSTRACT	iv
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR TABEL	viii
DAFTAR GAMBAR	ix
DAFTAR LAMPIRAN	x
DAFTAR SINGKATAN DAN LAMBANG	xi
BAB I. PENDAHULUAN	1
I.1 Latar belakang.....	1
I.2 Rumusan Masalah.....	3
I.3 Tujuan dan Manfaat Penelitian.....	3
I.4 Hipotesis Penelitian.....	3
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	4
II.1 Hati.....	4
II.1.1 Anatomi Hati.....	4
II.1.2 Fisiologi Hati.....	5
II.2 Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD).....	6
II.2.1 Definisi.....	6
II.2.2 Epidemiologi.....	6
II.2.3 Etiologi.....	7
II.2.4 Patofisiologi.....	7
II.2.5 Diagnosa.....	8
II.2.7 Klasifikasi.....	8
II.2.7 Penatalaksanaan.....	9
II.3 Mikrobiota Usus.....	9
II.4 Short Chain Fatty Acids (SCFA).....	10
II.5 Hubungan Short chain fatty acid (SCFA) dan Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD).....	11
BAB III. METODOLOGI PENELITIAN	12
III.1 Waktu Penelitian.....	12
III.2 Subyek Penelitian.....	12
III.3 Metode Pengumpulan Data:.....	12
III.4 Bahan.....	14

III.5 Analisis Data	14
BAB IV. PROSEDUR PENELITIAN.....	15
BAB V. HASIL ARTIKEL ILMIAH LITERATUR DAN PEMBAHASAN	16
V. 1 Hasil Kajian Literatur Review	16
V. 2 Pembahasan.....	18
BAB VI. SIMPULAN DAN SARAN.....	23
DAFTAR PUSTAKA.....	24

DAFTAR TABEL

Tabel 3.1 Hasil temuan literatur yang diperoleh	14
Tabel 4.1 Hasil kajian literatur review	17

DAFTAR GAMBAR

Gambar II.1 Hati tampak anterior	4
Gambar II.2 Hati tampak permukaan posterior	5
Gambar III.3 Skema tahapan pencarian artikel ilmiah	15
Gambar IV.4 Skema prosedur penelitian	17

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1: Format Surat Pernyataan Bebas Plagiasi	30
Lampiran 2: Format Surat Persetujuan untuk dipublikasi di media online	31

DAFTAR SINGKATAN DAN LAMBANG

SCFA	<i>Short Chain Fatty Acid</i>
NAFLD	<i>Non-alcoholic Fatty Liver Disease</i>
NASH	<i>Non-alcoholic Steatohepatitis</i>
NALF	<i>Non-alcoholic Fatty Liver</i>
USG	<i>Ultrasonografi</i>
LDL	<i>Low Density Lipoprotein</i>
HDL	<i>High Density Lipoprotein</i>
BMI	<i>Body Mass Index</i>
FFA	<i>Free Fatty Acid</i>
ROS	<i>Reactive Oxygen Species</i>
CK	<i>Cytokeratin</i>
ELISA	<i>Enzyme-linked Immunosorbent Assay</i>
LPL	<i>Lipoprotein Lipase</i>
TCA	<i>Trikarboksilat</i>
ATP	<i>Adenosine trifosfat</i>
NADH	<i>Nikotinamida Adenosin Dinukleotida Hidrogen</i>
IBD	<i>Inflammatory Bowel Disease</i>
GPCRs	<i>Reseptor G-protein-coupled</i>
GLP-1	<i>Glucagon Like Peptide-1</i>
PYY	<i>Peptide YY</i>
NCBI	<i>National Center For Biotechnology</i>
NLR	<i>Narrative Literature Review</i>
PSEs	<i>Fitosterol ester</i>
HPLC-MS	<i>High Performance Liquid Chromatography-Mass Spectrometer</i>
FFAR	<i>Free fatty acid receptors</i>

BAB I. PENDAHULUAN

I.1 Latar belakang

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) merupakan suatu kondisi yang terjadi pada hati dengan adanya penumpukan lemak pada hepatosit pasien yang tidak memiliki riwayat mengkonsumsi alkohol berlebih. *Nonalcoholic fatty liver disease* (NAFLD) dapat menyebabkan kerusakan jaringan hati secara bertahap dari steatosis sederhana menjadi *nonalcoholic steatohepatitis* (NASH), dengan melibatkan beberapa proses inflamasi dan dapat menjadi fibrosis hati, sirosis dan *carcinoma hepatocelular* (Juárez-Hernández et al., 2016). *Nonalcoholic fatty liver disease* (NAFLD) dibedakan menjadi dua tipe yaitu *nonalcoholic fatty liver* (NAFL) dan *nonalcoholic steatohepatitis* (NASH) (Houttu et al., 2020).

Populasi NAFLD akan berkembang menjadi NASH dengan prevalensi 6%-13% akan mengalami regresi, 9-20% akan berkembang menjadi sirosis kriptogenik dan 40-60% akan mengalami komplikasi sirosis termasuk kanker hati selama jangka waktu 5-7 tahun (Houttu et al., 2020). Peningkatan prevalensi NAFLD di dunia, khususnya di Amerika Serikat berkisar 15% sampai 25% selama 5 tahun, di Indonesia sendiri prevalensi NAFLD hasil studi Hasan *et al*, secara klinik pada tahun 2002 diketahui bahwa dari 808 subjek di Depok 30,6% mengalami NAFLD dan pada tahun 2015 studi tambahan dilakukan oleh Lesmana *et al*, diketahui sekitar 51% kasus NAFLD dewasa ditemukan pada pemeriksaan USG transabdominal di Rumah sakit (Houttu et al., 2020).

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) dapat disebabkan oleh adanya sindroma metabolik dan kelainan status nutrisi. (Juárez-Hernández et al., 2016). *Nonalcoholic fatty liver disease* (NAFLD) dapat terjadi karena adanya faktor lain yaitu pola makan yang buruk, dan gangguan metabolisme lainnya (Trovato Fm, 2018) dalam (Chen et al., 2020), selain itu karena gaya hidup yang kurang sehat yaitu kurang tidur, asupan makanan yang tidak teratur, kebiasaan tidak banyak bergerak dan penambahan berat badan yang berlebihan (Trovato Fm, 2018) dalam (Chen et al., 2020).

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) dapat terjadi pada pasien dengan BMI normal tanpa obesitas perut, serta pada pasien yang mengalami peningkatan rasio LDL teroksidasi ke HDL, dan adanya resistensi insulin (Bashiardes et al., 2016). Resistensi insulin berdampak besar pada awal terjadinya NAFLD karena, pada kondisi ini akan terjadi peningkatan sintesis dan transpor trigliserida menuju hati dan terjadi peningkatan lipolisis khususnya pada adipose dan bagian sentral tubuh (Labrecque et al., 2014).

Hasil penelitian (Rau et al., 2018) menunjukkan mikrobiota usus merupakan komponen “*multiple hits*” dalam patogenesis dan perkembangan dari *Nonalcoholic fatty liver disease*. Mikrobiota usus dan metabolitnya yaitu asam lemak rantai pendek (SCFA) dapat mempengaruhi NAFLD. Hubungan SCFA yang merupakan salah satu parameter kunci dalam patogenesis NAFLD memiliki beberapa dampak pada jaringan adiposa, metabolit energi, sistem kekebalan tubuh dan sebagai mediator persinyalan yang diturunkan dari mikrobiota usus NAFLD (Houttu et al., 2020).

Short chain fatty acid merupakan hasil fermentasi mikrobiota usus dari serat makanan yang berupa asetat, butirat dan propionat sebagai sumber energi esensial dan molekul transduksi sinyal reseptor berpasangan (Kasubuchi et al., 2015). Terganggunya komposisi mikrobiota usus dapat menyebabkan terjadinya ketidakseimbangan dysbiosis dan menyebabkan terjadinya resistensi insulin yang memiliki hubungan dalam perkembangan NAFLD. Mekanisme SCFA alami pada metabolisme lemak hati yang diatur oleh beberapa aktivitas reseptor seperti GPR 41, GPR43, GPR109A dan OLF78. Reseptor GPR43 memiliki keterkaitan dengan tiga SCFA yaitu asetat, propionat dan butirat, dan telah terbukti mengalami peningkatan pada tikus yang menerima diet tinggi lemak, dimana terbentuknya SCFA yang tinggi menyebabkan terjadinya steatosis hati (Houttu et al., 2020).

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui peran *Short Chain Fatty Acid* (SCFA) pada kejadian penyakit *Nonalcoholic Fatty Liver Disease* (NAFLD) dengan melakukan pencarian dari beberapa sumber artikel secara elektronik untuk menghubungkan peran SCFA pada penyakit hati non alkohol.

I.2 Rumusan Masalah

Bagaimana peran *Short Chain Fatty Acid* terhadap patomekanisme penyakit *Nonalcoholic fatty liver disease* ?

I.3 Tujuan dan Manfaat Penelitian

A. Tujuan penelitian

Tujuan penelitian ini yaitu untuk melihat peranan *Short Chain Fatty Acid* terhadap kejadian penyakit *Nonalcoholic fatty liver disease*

B. Manfaat penelitian

Untuk dapat mencari peluang penggunaan bahan alam untuk mencegah terjadinya *Nonalcoholic fatty liver disease* melalui mekanisme *Short Chain Fatty Acid*

I.4 Hipotesis Penelitian

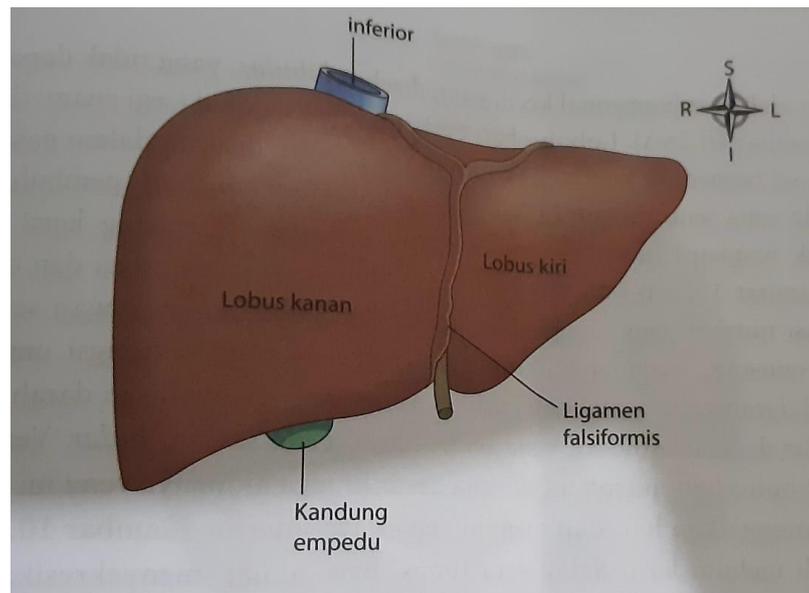
Terdapat peranan *Short Chain Fatty Acid* (SCFA) terhadap kejadian *Nonalcoholic fatty liver disease* (NAFLD)

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Hati

II.1.1 Anatomi Hati

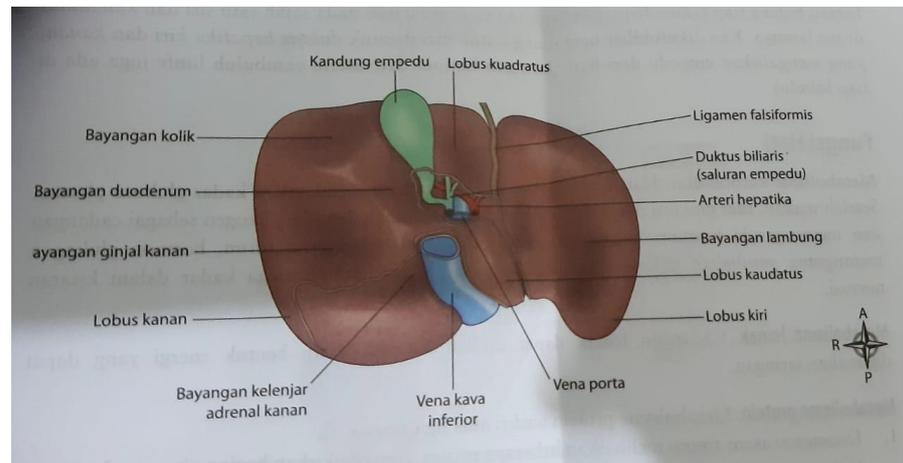
Hati adalah kelenjar terbesar pada tubuh dengan berat sekitar 1-2, 3 kg. Hati manusia berada dibagian atas rongga abdomen pada region hipokondria (Gambar II.1). Bagian atas bersentuhan pada bagian bawah diafragma, permukaan bawah bersentuhan di atas organ-organ abdomen. Hati di fiksasi secara erat oleh tekanan intra abdominal dan dibungkus oleh peritoneum kecuali pada daerah posterior-superior yang berdekatan dengan vena cava inferior dan mengadakan kontak langsung dengan diafragma (Gambar II.2) (Ross and Wilson. 2017).



Gambar II.1 Hati tampak anterior

Sumber : (Ross and Wilson. 2017).

Hati memiliki empat bolus, dimana dua bolus memiliki ukuran paling besar dan terlihat jelas yaitu *bolus kanan* dengan ukuran lebih besar. Sedangkan, bolus kiri berukuran lebih kecil berbentuk baji. Bolus lainnya yaitu *boluskuadratus* dan *kaudatus* pada permukaan posterior.



Gambar II.2 Hati. Tampak permukaan posterior

Sumber : (Ross and Wilson. 2017).

Hati menjadi tempat penyaluran serta pembentukan racun dan penghancuran (degradasi) hormon steroid berupa estrogen. Hal ini karena hati adalah tempat mengatur metabolisme dalam tubuh yaitu metabolisme protein, karbohidrat dan lemak. Serta sebagai tempat pembentukan berbagai komponen kolesterol, pembekuan darah, protein, ureum dan zat lain (Kahar, 2017).

II.1.2 Fisiologi Hati

Hati memiliki beberapa fungsi yaitu metabolisme karbohidrat, metabolisme lemak dan metabolisme protein. Hati berperan penting dalam metabolisme karbohidrat untuk mempertahankan kadar glukosa plasma. Kadar glukosa mengalami peningkatan setelah makan, yang akan diubah menjadi glikogen sebagai cadangan dan dapat mempengaruhi hormon insulin. Namun, saat kadar glukosa turun hormon glukagon bekerja dengan membuat perubahan pada glikogen menjadi glukosa sehingga tetap menjaga kadar pada kisaran normal (Ross and Wilson. 2017).

Pada metabolisme lemak, hati tidak hanya membentuk atau mensintesis lemak tetapi mengadakan katabolisme asam lemak yang kemudian akan dipecah menjadi beberapa komponen yaitu senyawa 4 karbon (*Keton Bodies*); senyawa 2 karbon (*Active Asetat*) yang dipecah menjadi asam lemak dan gliserol; pembentukan kolesterol; pembentukan dan pemecahan *fosfolipid*. Bentuk energi dari cadangan lemak yang diubah dapat digunakan pada jaringan tubuh. Hati merupakan pembentuk utama, sintesis, esterifikasi dan ekskresi kolesterol. Serum kolesterol menjadi standar dalam pemeriksaan metabolisme lipid (Ross and Wilson. 2017).

Fungsi hati sebagai metabolisme protein yaitu, hati mensintesis bermacam-macam protein dari asam amino, dengan tiga proses yaitu deaminasi dimana hati mensintesis

gula dari asam lemak dan asam amino proses ini menghilangkan nitrogen dari asam amino yang tidak diperlukan pada pembentukan protein baru. Selanjutnya pada proses *transaminase* yaitu menghilangkan nitrogen pada asam amino dan menggunakan asam aminodan molekul karbohidrat untuk membentuk asam amino *non-esensial*. Hati memproduksi asam amino dari bahan-bahan *non nitrogen*, dimana hati merupakan satu-satunya organ yang membentuk plasma *albumin* dan β -*globulin* dan organ utama bagi produksi urea. Urea merupakan *end product* metabolisme protein. β -*globulin* selain dibentuk didalam hati juga dibentuk pada limpa dan sumsum tulang belakang. β -*globulin* hanya dibentuk di dalam hati dimana albumin mengandung ± 584 asam amino. Proses ketiga yaitu sintesis protein plasma dan faktor pembekuan darah dari asam amino (Ross and Wilson. 2017).

II.2 Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD)

II.2.1 Definisi

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) merupakan akumulasi asam lemak dalam bentuk trigliserida pada hepatosit yang disebut sebagai steatosis, yang disebabkan tanpa adanya riwayat mengkonsumsi alkohol yang berlebih atau penyakit hati. *Nonalcoholic fatty liver disease* (NAFLD) berhubungan langsung dengan kelainan metabolisme seperti obesitas, resistensi insulin, gangguan mikrobioma atau kecenderungan genetik yang dianggap sebagai manifestasi hati dari sindrom metabolik dan memiliki hubungan dengan faktor nutrisi (DiPiro et al., 2020; Juárez-Hernández et al., 2016; Katsarou et al., 2020).

II.2.2 Epidemiologi

Populasi NAFLD akan berkembang menjadi NASH dengan prevalensi 6%- 13% akan mengalami regresi, 9-20% akan berkembang menjadi sirosis kriptogenik dan 40-60% akan mengalami komplikasi sirosis termasuk kanker hati selama jangka waktu 5-7 tahun (Houttu et al., 2020).

Peningkatan prevalensi NAFLD di dunia, khususnya di Amerika Serikat berkisar 15% sampai 25% selama 5 tahun, di Indonesia sendiri prevalensi NAFLD hasil studi Hasan *et al*, secara klinik pada tahun 2002 diketahui bahwa dari 808 subjek di Depok 30,6% mengalami NAFLD dan pada tahun 2015 studi tambahan dilakukan oleh Lesmana *et al*, diketahui sekitar 51% kasus NAFLD dewasa ditemukan pada pemeriksaan USG transabdominal di Rumah sakit. Selain itu, di Negara Asia Timur prevalensi NAFLD dan NASH berkisar antara 8,7% sampai 32,6% di India dan di Negara Timur Tengah

prevalensi NAFLD berkisar dari 20% sampai 30% (Houttu et al., 2020; You Rossi, 2019).

II.2.3 Etiologi

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) merupakan penyakit hati kronis yang dapat terjadi pada orang dewasa maupun anak-anak. Penyakit ini terjadi oleh adanya penumpukan lemak sederhana pada hati (*steatosis*) hingga peradangan dan fibrosis yaitu mencakup spektrum gangguan hati mulai dari *steatosis* jinak hingga *steatohepatitis* (NASH) yang terkait dengan faktor genetik dan lingkungan (Giorgio et al., 2014; Katsarou et al., 2020; Zhou et al., 2018). *Nonalcoholic fatty liver disease* (NAFLD) berhubungan langsung dengan kelainan metabolisme seperti obesitas, resistensi insulin, gangguan mikrobioma atau kecenderungan genetik yang dianggap sebagai manifestasi hati dari sindrom metabolik dan memiliki hubungan dengan faktor nutrisi. Hal ini dapat terjadi karena predisposisi genetik (umur, jenis kelamin, faktor genetik), kelebihan gizi dan pola diet yang tidak teratur serta kurangnya aktivitas fisik dan perubahan mikrobiota usus (Baumann et al., 2020; Katsarou et al., 2020).

II.2.4 Patofisiologi

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) dikaitkan dengan adanya sindroma metabolik, yang menjadi penyebab utama dalam penyakit kronis hati. *Non-alcoholic steatohepatitis* (NASH) merupakan resiko paling parah dari *nonalcoholic fatty liver disease* (NAFLD) yang ditentukan berdasarkan akumulasi lemak di hati yang melebihi 5% dari beratnya. Terjadinya *steatosis*, *fibrosis* dan *sirosis* dijelaskan dalam teori *two-hit hypothesis* yang memiliki hubungan erat dengan resistensi insulin dimana terjadinya gangguan lipolysis perifer menyebabkan jumlah asam lemak bebas (*free fatty acid* (FFA)) yang terbentuk meningkat. Pathogenesis NAFLD berhubungan dengan terjadinya resistensi insulin yang berkaitan dengan penyakit obesitas, terjadinya stress oksidatif dan sitokin yang merupakan faktor penyumbang terjadinya steatosis dan kerusakan hati yang progresif pada penyakit genetik (Labrecque et al., 2014; Pitchumoni, 2012).

Resistensi insulin berdampak besar pada awal terjadinya NAFLD karena pada kondisi ini terjadi peningkatan sintesis dan transpor trigliserida menuju hati dan terjadi peningkatan lipolisis khususnya pada adipose dan bagian pusat tubuh. Asam lemak bebas (*free fatty acid* (FFA)) hasil *lipolysis* dibawa melalui vena porta ke hati yang kemudian akan diproses sehingga menyebabkan tingginya kadar FFA pada hati.

Lipogenesis dan sintesis trigliserida pada hati yang berlebihan akan menyebabkan terjadinya steatosis hepatic pada sindroma metabolik (Labrecque et al., 2014).

Peningkatan kadar stress oksidatif dan inflamasi pada sindrom metabolik akan menaikkan kadar *reactive oxygen species* (ROS) dan *lipid peroxidase* yang akan mengaktifkan sel-sel stelata sehingga, menyebabkan terjadinya *steatohepatitis* dan *fibrogenesis* yang kemudian akan berkembang dari NAFLD menjadi *non-alcoholic steatohepatitis* (NASH) dan sirosis (Dyson et al., 2014; Labrecque et al., 2014).

II.2.5 Diagnosa

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) merupakan penyakit yang memiliki dampak klinis dan sosial ekonomi. Pathogenesis NAFLD ditandai dengan serangan ganda pada *nonalcoholic fatty liver* (NAFL) yang kemudian berkembang menjadi *non-alcoholic steatohepatitis* (NASH). Perkembangan NAFLD menjadi NASH dapat diketahui dengan melakukan pemeriksaan biopsi hati. Namun untuk mengetahui risiko pasien yang menderita NASH atau fibrosis dapat juga dilakukan dengan teknik *non invasive* yaitu model prediktif yang mana model ini menggabungkan hasil pengujian klinis dan hasil laboratorium. Selanjutnya dapat dilakukan dengan melihat hasil laboratorium, pengujian ini dilihat dari *Cytokeratin* (CK) 18 yang merupakan serum marker terjadinya NASH. Pengukuran CK-18 dapat dilakukan dengan mengukur plasma pada *antibody monoclonal enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) (Adiwinata et al., 2017; Rau et al., 2018).

II.2.7 Klasifikasi

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) dibedakan menjadi dua (2) tipe kondisi yaitu *non-alcoholic fatty liver* (NAFL) dan *non-alcoholic steatohepatitis* (NASH) (Houttu et al., 2020). *Nonalcoholic fatty liver* (NAFL) merupakan kondisi stabil tanpa adanya kerusakan pada hepatoseluler dalam bentuk hepatosit yang berbentuk simple steatosis. Sedangkan *non-alcoholic steatohepatitis* (NASH) merupakan suatu spektrum pada hati kronik yang disertai dengan adanya steatohepatitis dan peradangan pada hepatosit dengan atau tanpa fibrosis, biasanya memiliki perlemakan pada hati 5% dari berat hati. *Nonalcoholic fatty liver disease* (NAFLD) berhubungan juga dengan kondisi medis lain seperti sindrom metabolik, obesitas, penyakit kardiovaskular serta diabetes (Stephanie & Kodariah, 2020).

II.2.7 Penatalaksanaan

Pengobatan *non-alcoholic fatty liver disease* (NAFLD) dilakukan dengan beberapa strategi yaitu dengan melakukan modifikasi gaya hidup, memperbaiki komponen dari sindrom metabolik serta pengobatan terapi farmakologis yang digunakan untuk penyakit hati dengan resiko tinggi dan mengatasi komplikasi dari *sirosis*. Manajemen tersebut dilakukan berdasarkan keparahan penyakit, seperti pada pasien yang mengalami *steatohepatitis* dan *fibrosis*. Pada kondisi tersebut pasien membutuhkan perubahan gaya hidup yang lebih agresif dan dapat diberikan pengobatan terapi dengan *pioglitazone* atau vitamin E (Labrecque et al., 2014).

II.3 Mikrobiota Usus

Mikrobiota usus merupakan kelompok mikroorganisme yang terdiri dari virus, bakteri, *archaea*, *eukarya* dan *protozoa*. Molekul pengikat karbohidrat pada mikrobiota (*carbohydrate-binding molecules*) dan enzim (*glikosida hydrolase*, *glikosiltransferase*, *polisakarida hydrolase*, *glikosiltransferase*, *polisakarida hydrolase*, dan *esteraseI*). Karbohidrat dapat menghidrolisis berbagai serat makanan, sehingga mikrobiota usus dapat mencerna produk makanan yang tidak dapat dicerna pada saluran pencernaan. Ada beberapa faktor yang mempengaruhi mikrobiota usus seperti genetik, pola hidup, fisiologi pejamu (usia, penyakit penyerta, stress dll), pemakaian obat-obatan dan diet. Perubahan komposisi mikrobiota usus maupun metabolismenya dapat mempengaruhi oleh respon imun dan *homeostasis* tubuh (Wangko, 2020).

Mikrobiota usus merupakan komponen “*multiple hits*” dalam patogenesis dan perkembangan dari *Nonalcoholic fatty liver disease*, dengan memfermentasikan karbohidrat yang tidak dapat dicerna (serat makanan) untuk menghasilkan SCFA, dengan mengatur penyimpanan lemak (*lipogenesis*) melalui *carbohydrate Response Element Binding Protein* dan penekanan *fasting induced adipocyte factor* atau *angiopoitein-like protein 4* yang merupakan penghambat lipoprotein lipase LPL yang dapat menyebabkan terjadinya penumpukan lemak pada jaringan perifer (Houttu et al., 2020; Susmiati, 2019). Mikrobiota usus dan metabolitnya (SCFA) dapat mempengaruhi NAFLD. Hubungan SCFA yang merupakan salah satu parameter kunci dalam patogenesis NAFLD memiliki beberapa dampak pada jaringan adiposa, metabolit energi, sistem kekebalan tubuh dan sebagai mediator persinyalan yang diturunkan dari mikrobiota usus NAFLD (Houttu et al., 2020).

II.4 Short Chain Fatty Acids (SCFA)

Short chain fatty acid adalah hasil fermentasi mikrobiota usus dari serat makanan berupa asetat, butirat dan propionat sebagai sumber energi esensial dan molekul transduksi sinyal reseptor berpasangan yang memiliki peran positif dalam kesehatan seperti pada regulasi berat badan, mikromorfologi usus dan *homeostasis* insulin (Christiansen et al., 2018; Kasubuchi et al., 2015). Asetat, butirat dan propionat yang merupakan produk utama dari fermentasi bakteri komersial berperan dalam perkembangan energi. Pada hati, asetat dan butirat akan dimetabolisme menjadi asetil-koA yang kemudian akan memasuki siklus asam *trikarboksilat* (TCA) untuk menghasilkan ATP dan NADH. Sedangkan propionat, berfungsi sebagai prekursor *glukoneogenesis* dalam sel hati (Neis et al., 2016; Rau et al., 2018). Setelah SCFA diproduksi sekitar 90% akan dimetabolisme di dalam koanosit dan 5% akan diekskresikan melalui feses (Neis et al., 2016).

Short-chain fatty acid (SCFA) berperan penting dalam memberikan energi tambahan pada inang yang berperan dalam *lipogenesis* dan *glukoneogenesis*. Selain itu SCFA juga dapat mengurangi keadaan proinflamasi, meningkatkan sensitivitas insulin dan meningkatkan rasa kenyang untuk mengurangi asupan energi dengan adanya aktivasi reseptor asam lemak bebas (Jakobsdottir et al., 2013; Rau et al., 2018).

Dalam pembentukan *short-chain fatty acid* (SCFA) ada beberapa faktor yang mempengaruhi yaitu komposisi mikrobiota kolon, jenis hubungan glikosidik, dan waktu transit melalui usus. Pektin akan membentuk asam asetat dalam jumlah tinggi, sedangkan guar gum akan menghasilkan asam propionat dan b-glukan, frukto-oligosakarida. Serta beberapa jenis pati resisten dan campuran serat makanan membentuk asam butirat dalam jumlah tinggi (Jakobsdottir et al., 2013). Mikrobiota usus merupakan katabolisme serat makanan yang tidak sepenuhnya akan dihidrolisis oleh enzim pencernaan, dimana produk utama fermentasi bakteri dari serat makanan yaitu *Short-chain Fatty Acid* (SCFA) (Rau et al., 2018).

Short-chain fatty acid (SCFA) digunakan dalam mensintesis lipid dan glukosa sebagai sumber energi utama tubuh. Sehingga SCFA tidak hanya mempengaruhi dan memperbaiki kesehatan usus tetapi juga mempengaruhi beberapa fungsi organ. Untuk mengetahui persentase SCFA maka dapat dilihat berdasarkan keseimbangan metabolik dari mikrobiota usus yang berkaitan dengan penyakit lain seperti penyakit kardiovaskular, dislipidemia, sindrom metabolik, NAFLD (*Nonalcoholic Fatty Liver Disease*) dan IBD (*Inflammatory bowel disease*) (Rau et al., 2018).

Penelitian yang dilakukan oleh (Neis et al., 2016), *short-chain fatty acid* (SCFA) usus dapat menghasilkan asetat, propionat dan butirrat dalam jumlah yang signifikan. Produksi asetat usus melebihi produksi pada butirrat, dan lebih tinggi daripada produksi propionate. *Short-chain fatty acid* (SCFA) yang berasal dari usus sebagian besar akan diserap oleh hati, yang dimana serapan hati berupa asetat dan butirrat dapat meningkatkan reseksi hati parsial. *Short-chain fatty acid* (SCFA) dapat mengontrol ekspresi hormon usus pada jalur enteroendokrin. *Short-chain fatty acid* (SCFA) merupakan ligan yang digunakan sebagai reseptor berpasangan G-protein (GPCRs) GPR43 dan GPR41 yang diekspresikan pada sel-L enteroendokrin. Aktivitas SCFA pada GPCR yaitu hormon usus glukagon-like peptide (GLP-1) dan peptide YY (PYY) akan diekspresikan, dimana PYY akan mengatur motilitas usus dan penyerapan nutrisi dari usus, sementara GLP-1 akan mempengaruhi rasa kenyang (Christiansen et al., 2018).

II.5 Hubungan Short chain fatty acid (SCFA) dan Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD)

Short chain fatty acid adalah hasil fermentasi mikrobiota usus dari serat makanan berupa asetat, butirrat dan propionat sebagai sumber energi esensial dan molekul transduksi sinyal reseptor (Christiansen et al., 2018; Kasubuchi et al., 2015). *Short-chain fatty acid* (SCFA) digunakan dalam mensintesis lipid dan glukosa sebagai sumber energi utama tubuh. *Persentase* SCFA dapat dilihat berdasarkan keseimbangan metabolik dari mikrobiota usus yang berkaitan dengan penyakit lain seperti penyakit kardiovaskular, dislipidemia, sindrom metabolik, NAFLD (*Nonalcoholic Fatty Liver Disease*) dan IBD (*Inflammatory bowel disease*) (Rau et al., 2018).

Terjadinya perubahan mikrobiota usus dapat menyebabkan terjadinya gangguan pada metabolisme yang menyebabkan timbulnya efek negatif karena produksi energi yang berlebihan dan obesitas serta meningkatkan steatosis hati. Sehingga terganggunya komposisi mikrobiota usus dapat menyebabkan terjadinya ketidakseimbangan dysbiosis dan menyebabkan terjadinya resistensi insulin yang memiliki hubungan dalam perkembangan NAFLD. Berdasarkan mekanisme SCFA alami pada lemak hati yang diatur oleh beberapa aktivitas reseptor seperti GPR41, GPR43, GPR109A dan OLF78, diketahui bahwa reseptor GPR43 memiliki keterkaitan pada tiga SCFA yaitu asetat, propionat dan butirrat (Houttu et al., 2020).

BAB III. METODOLOGI PENELITIAN

Penelitian peran Peran *Short chain fatty acid* (SCFA) terhadap kejadian *Nonalcoholic fatty liver disease* (NAFLD) dilakukan dengan metodologi penelitian yaitu :

III.1 Waktu Penelitian : Februari – April 2021

III.2 Subyek Penelitian : Review Peran *Short Chain Fatty Acids* (SCFA) terhadap kejadian *Nonalcoholic Fatty Liver Disease* (NAFLD)

III.3 Metode Pengumpulan Data:

1. Rancangan Strategi Pencarian Literatur Review

Penelitian review ini menggunakan pendekatan literatur review pada mekanisme dari berbagai hasil penelitian yang telah dilakukan, berkaitan dengan peran *Short chain fatty acid* (SCFA) terhadap kejadian *Nonalcoholic fatty liver disease* (NAFLD).

Review jurnal yang dilakukan menggunakan metode studi literatur, dimana jurnal penelitian dikumpulkan untuk dijadikan sebagai sumber primer dalam penulisan review peran *short chain fatty acids* (SCFA) terhadap kejadian *non-alcoholic fatty liver disease* (NAFLD). Jurnal yang digunakan diakses melalui situs penyedia jurnal ilmiah terpublikasi nasional dan internasional melalui Google Scholar, pubmed, *national center of biotechnology* (NCBI) dan lain-lain. Pencarian jurnal dilakukan dengan menggunakan kata kunci (SCFA, NAFLD, pdf), (*short chain fatty acid*, hati, pdf), (Mekanisme, *short chain fatty acid*, NAFLD pdf), (*mechanism*, SCFA against NAFLD) dan (hubungan SCFA dan NAFLD pdf).

2. Kriteria Literatur Review

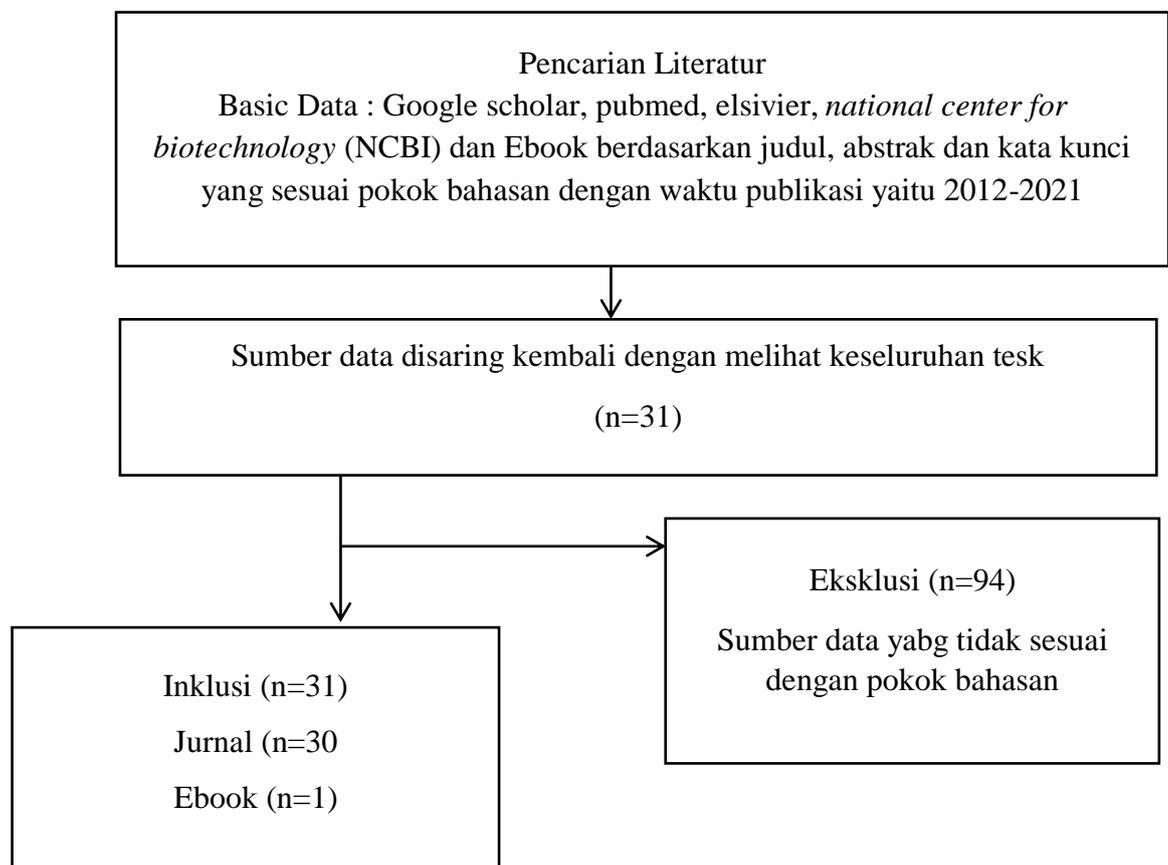
Kriteria literatur review yaitu ebook untuk mencari prevalensi dan anatomi hati, serta jurnal-jurnal yang berkaitan dengan review jurnal, baik jurnal nasional dan internasional dengan literatur yang diambil sebanyak 30 jurnal dari tahun 2012-2021 yang kemudian dari jurnal-jurnal tersebut akan dipilih kembali dan ada jurnal yang akan dijadikan jurnal utama dan ada juga jurnal yang dijadikan sebagai jurnal pendukung.

Tabel 3.1 Hasil temuan literatur yang diperoleh

Data Base	Temuan	Literatur terpilih
Google Scholar	90	25
PubMed	25	2
Elsivier	5	2
NCBI	4	1
Ebook	1	1
Jumlah	125	31

3. Tahapan Artikel Ilmiah

Hasil Pencarian diperoleh sebanyak 125 literatur yang kemudian diseleksi berdasarkan keseluruhan teks menjadi sebanyak 31 literatur dan literatur yang tidak sesuai topik bahasan sebanyak 94 literatur. Hasil pencarian yang sesuai pokok bahasan sebanyak 30 literatur yang memuat informasi terkait topik bahasan dan 1 *ebook*. Proses tahapan dalam pencarian literatur yang diuraikan pada gambar III.3.



Gambar III.3. Skema tahapan pencarian Artikel Ilmiah