



## Efektivitas Pemberian Probiotik dalam Memperbaiki Fungsi Hati pada Pasien Dengan Fatty Liver Non Alkoholik

Dyah Eka Andayani<sup>1</sup>, Christina Mariani<sup>2\*</sup>

Departemen Ilmu Gizi Klinik Fakultas kedokteran Universitas Indonesia<sup>1,2</sup>  
Email: [diyahekaandayani@gmail.com](mailto:diyahekaandayani@gmail.com)<sup>1</sup>, [mariachristina0403@gmail.com](mailto:mariachristina0403@gmail.com)<sup>2</sup>

### ABSTRAK

**Kata Kunci:** *Fatty Liver Non Alkohol*; NAFLD; Probiotik.

Meningkatnya angka kejadian obesitas belakangan ini secara tidak langsung berhubungan langsung dengan angka kejadian NAFLD. Penyebab NAFLD yang mendasari adalah adanya resistensi insulin akibat obesitas. Kejadian NAFLD mulai meningkat secara keseluruhan global. NAFLD adalah gangguan hati yang ditandai dengan perlemakan hati makrovesikular, fibrosis, sirosis yang tidak berhubungan dengan konsumsi alkohol. Prevalensi NAFLD telah meningkat dengan pandemi obesitas. Peningkatan asam lemak bebas (FFA) oksidasi akan menginduksi stres retikulum endoplasma yang menyebabkan disfungsi mitokondria dan menyebabkan peningkatan produksi spesies oksigen reaktif (ROS) yang menyebabkan apoptosis sel hati. Literatur review ini bertujuan untuk melihat efektivitas pemberian probiotik dalam memperbaiki fungsi hati pada penderita dengan perlemakan hati non alkoholik. Pencarian literatur dilakukan pada database PubMed, Cochrane, dan Scopus dan menghasilkan 3 artikel yang relevan untuk selanjutnya dilakukan telaah kritis oleh satu orang reviewer independen. Seluruh artikel secara valid menunjukkan bahwa suplementasi probiotik dapat menjadi salah satu terapi adjuvan dalam memperbaiki fungsi hati pada keadaan NAFLD. Pemberian terapi probiotik dapat meningkatkan kualitas hidup yang lebih baik pada penderita NAFLD dengan adanya perbaikan dari fungsi hati.

**Corresponden Author: Dyah Eka Andayani**

Email: [diyahekaandayani@gmail.com](mailto:diyahekaandayani@gmail.com)

Artikel dengan akses terbuka dibawah lisensi



### Pendahuluan

*Non-Alcoholic Fatty Liver Disease* (NAFLD) adalah gangguan hati yang ditandai dengan perlemakan hati makrovesikular, fibrosis, sirosis yang tidak berhubungan dengan konsumsi alkohol (Anjaniah et al., 2019). Prevalensi NAFLD telah meningkat dengan pandemi obesitas (Amal, 2022). Peningkatan asam lemak bebas (FFA) oksidasi akan menginduksi stres retikulum endoplasma yang menyebabkan disfungsi mitokondria dan menyebabkan peningkatan produksi spesies oksigen reaktif (ROS) yang menyebabkan apoptosis sel hati. Sesuai dengan namanya, ciri utama NAFLD adalah terlalu banyak lemak yang tersimpan di sel hati. NAFLD semakin umum di seluruh dunia, terutama di

negara-negara Barat, Amerika Serikat, ini adalah bentuk paling umum dari penyakit hati kronis, mempengaruhi sekitar seperempat dari populasi (M. E. Rinella, 2015). Prevalensi global NAFLD adalah 25,24% dengan prevalensi tertinggi di Timur Tengah dan Amerika Selatan dan terendah di Afrika. Epidemiologi NAFLD secara global semakin meningkat, di Amerika Serikat, 1 dari 3 orang dewasa mengalami *fatty liver*. Kemudian di Eropa, sebuah studi menemukan bahwa *fatty liver* terjadi pada 41% populasi di Italia, 34% populasi di Belanda, 23% populasi di Hungaria, serta 41% populasi di Finlandia. Populasi Asia pun mengalami peningkatan, sebuah studi di Korea Selatan menemukan bahwa 40% populasi studi mengalami *fatty liver*, kemudian di Jepang *fatty liver* ditemukan pada 18% populasi. Sehingga secara global, NAFLD merupakan masalah yang serius dan banyak ditemukan (M. E. Rinella, 2015). Hasil studi luar biasa yang memperkirakan prevalensi global, insiden, perkembangan, dan hasil penyakit hati berlemak nonalkohol (NAFLD) dan steatohepatitis nonalkohol (NASH), membawa bersama-sama lebih dari 700 laporan individu dari sekitar dunia diterbitkan antara 1989 dan 2015. Prevalensi NAFLD cukup tinggi, di Indonesia prevalensi nya adalah 30,6% (Le et al., 2022). saat ini merupakan penyakit hati kronik tersering yang terjadi akibat meluasnya kejadian obesitas, diabetes melitus, dan dislipidemia (Younossi et al., 2016). Dilaporkan bahwa 60% populasi yang obesitas mengalami perlemakan hati.

Perkembangan fibrosis di NAFLD dengan kematian meningkat >50 kali lipat daripada kematian terkait hati pasien dengan NAFLD. Menarik untuk pengamatan adalah bahwa, berdasarkan analisis *longitudinal*, rata-rata tingkat perkembangan tahunan di NASH adalah 0,09 tahap fibrosis per tahun (kisaran 0,06-0,12) (Le et al., 2022). Risiko kematian terkait hati meningkat secara eksponensial dengan peningkatan tahap fibrosis. Dengan usia rata-rata pasien saat diagnosis biasanya antara 40 dan 50 tahun, berkembang menjadi sirosis akan terjadi jauh melampaui harapan hidup sebagian besar pasien dengan NASH (Younossi et al., 2016). Beberapa individu dengan NAFLD dapat mengembangkan *steatohepatitis nonalkohol* (NASH), suatu bentuk agresif penyakit hati berlemak, yang ditandai dengan peradangan hati dan dapat berkembang menjadi jaringan parut lanjut (sirosis) dan gagal hati. Pasien dengan NAFLD memiliki 93 % peningkatan risiko penyebab kematian, tetapi jumlahnya bervariasi dengan tingkat keparahan penyakit. Risiko meningkat secara progresif dari bentuk NAFLD yang paling ringan (steatosis), ke steatohepatitis non-fibrotik (NASH), ke fibrosis non-sirosis dan ke NAFLD parah dengan sirosis hati (M. Rinella & Charlton, 2016).

Penatalaksanaan NAFLD dilakukan dengan pemberian medika mentosa, memodifikasi gaya hidup hingga belakangan ini disinggung adanya peran probiotik pada pengobatan NAFLD. Sebuah meta analisis yang dilakukan oleh (Komolafe et al., 2021). Bahwa prebiotik, probiotik maupun synbiotik mampu memperbaiki fungsi hepar dan menurunkan kadar mediator inflamasi pada NASH. Modulasi mikrobiota saluran cerna dapat dengan pemberian probiotik dan prebiotik. Sedangkan untuk farmakoterapi pada kasus NFALD ditargetkan untuk memperbaiki kondisi infeksi dan perbaikan pada fibrosis. Pada kondisi yang ringan, normalisasi enzim hati, lipid serum, ataupun glukosa darah dapat digunakan sebagai target dari tatalaksana pengobatan (Komolafe et al., 2021). Banyak penelitian telah membuktikan antara adanya flora bakteri usus yang berubah

dengan penyakit NAFLD, tetapi efek yang diduga tidak meyakinkan. Tujuan dari meta-analisis ini adalah untuk mengevaluasi efek probiotik pada penyakit hati melalui pencarian literatur dilakukan dari tahun 2017 hingga tahun 2021. Namun, karena kurangnya uji acak berkualitas tinggi, penelitian ini juga memiliki beberapa keterbatasan.

Pasien laki-laki 59 tahun datang ke IGD dengan keluhan nyeri perut kanan sejak 1 bulan SMRS. Dikatakan bahwa nyeri perut dirasakan hilang timbul kemudian makin lama makin memberat. 3 hari SMRS, pasien merasa perutnya agak membesar, semakin nyeri dan menjadi mengeras. Pasien merasakan mual tetapi tidak ada muntah. Nafsu makan pasien menurun, sehingga pasien tampak lemas dan kesakitan. Maka dengan itu, keluarga pasien memutuskan membawa pasien ke IGD. Saat di IGD, pasien dilakukan pemeriksaan tanda vital dan pemeriksaan fisik. Pada pemeriksaan didapatkan tekanan darahnya 135/80 mmHg, Napas 20x per menit, nadi 84x per menit. Pasien juga dilakukan pemeriksaan antropometri. Berat Badan pasien 85 kg, Tinggi badan 165cm, sehingga didapatkan hasil IMT 31,2 kg/m<sup>2</sup>. Pasien kemudian dilakukan pemeriksaan penunjang laboratorium, dan dikatakan bahwa gula darahnya meningkat, sebesar 218g/dL, dan hasil fungsi hati AST dan ALTnya meningkat 2x lipat dari angka normal. Pasien kemudian dianjurkan untuk dirawat inap guna penatalaksanaan selanjutnya. Keesokan harinya, pasien direncanakan untuk pemeriksaan USG abdomen. Dari hasil pemeriksaan, dikatakan bahwa pasien menderita perlemakan hati.

Pasien mengatakan, kakak dari pasien pernah mengalami gejala yang sama seperti pasien. Tetapi beberapa tahun kemudian, kakak pasien dikatakan menderita keganasan pada hati. Selama ini kebiasaan makanan pasien adalah makanan yang digoreng, bersantan dan berlemak.

Istri pasien mengetahui bahwa suaminya mengalami mengalamiperlemakan hati non alkoholik. Dan takut suaminya akan mengalami keadaan yang sama seperti kakak iparnya, kemudian istri pasien menanyakan kepada dokter mengenai efektifitas pemberian probiotik dalam memperbaiki fungsi hati pada penderita dengan perlemakan hati non alkoholik.

Target populasi pada studi ini adalah penderita sirosis hepar. Faktor yang diteliti sebagai intervensi adalah suplementasi probiotik terhadap luaran klinis berupa perbaikan fungsi hati dan gejala klinis. Pertanyaan klinis yang kami susun adalah “Pada laki-laki dengan diagnosis perlemakan hati non alkoholik, bagaimana efektifitas pemberian probiotik dalam memperbaiki fungsi hati pada penderita dengan perlemakan hati non alkoholik ?

Berdasarkan pertanyaan klinis di atas, maka dapat dibuat PICO sebagai berikut:

P : laki-laki dengan diagnosis NAFLD

I : suplementasi probiotik

C : plasebo

O : fungsi hati dan gejala klinis

## **Metode Penelitian**

Pencarian literatur dilakukan tanggal 15 Januari 2022 dengan menggunakan fasilitas *advanced searching* pada situs *database* PubMed, Scopus, dan *Cochrane Library*. Pencarian dilakukan berdasarkan MeSH *term*, judul, abstrak, dan kata kunci.

Kata kunci yang digunakan yaitu “”, “fatty liver”, “non Alcoholic hepatic cirrhosis”, “alcoholic liver cirrhosis”, “cirrhosis hepatic”, “liver cirrhosis”, “probiotic”, “synbiotic”, “supplementation probiotic”, “liver function improvement”, “survival rate”, “clinical outcome”, “quality of life”.

Artikel dipilih berdasarkan kriteria eligibilitas meliputi kriteria inklusi dan kriteria eksklusi yang sesuai dengan pertanyaan klinis. Kriteria inklusi meliputi subjek penelitian berusia 18 tahun ke atas, penelitian dengan desain *systematic review/meta-analysis of randomized controlled trial*, penelitian berlangsung pada tahun 2017 ke atas, dan artikel dipublikasi dalam bahasa Inggris. Kriteria eksklusi meliputi penelitian pada hewan, penelitian *randomized controlled trial* dengan besar sampel kurang dari 500 orang, subjek penelitian wanita hamil, artikel publikasi dalam bentuk *pre-print*, dan artikel tidak dapat diakses bebas dalam bentuk *full-text*. Pencarian literatur dilakukan secara independen pada tiga database *Pubmed, Cochrane Library, Scopus*. Pencarian dilakukan menggunakan *advanced searching* pada tanggal 16 Januari 2022 dengan menggabungkan *MesH Terms* dan abstrak/judul dari masing-masing komponen PICO serta menggunakan boolean operator “OR” untuk meningkatkan sensitivitas dan “AND” untuk meningkatkan spesifisitas (Tabel 1).

**Tabel 1. Metode strategi pencarian literatur**

<i>Data Base</i>	<i>Strategies</i>	<i>Hint</i>
<i>PubMed</i>	<i>((((alcoholic liver cirrhosis[MeSH Terms]) OR (alcoholic hepatic cirrhosis[MeSH Terms])) OR (fatty liver[MeSH Terms])) OR (fatty liver with encephalopathy[MeSH Terms])) AND (((probiotic[Title/Abstract]) OR (probiotic consumption[Title/Abstract])) OR (daily take probiotic[Title/Abstract])) OR (probiotic supplement[Title/Abstract])) OR (("liver cirrhosis, alcoholic"[MeSH Terms] OR "liver cirrhosis, alcoholic"[MeSH Terms] OR "fatty liver"[MeSH Terms] OR "reye syndrome"[MeSH Terms]) AND ("probiotic"[Title/Abstract] OR "probiotic consumption"[Title/Abstract] OR (("dailies"[All Fields] OR "daily"[All Fields]) AND "take"[All Fields]) AND "probiotic"[Title/Abstract]) OR "probiotic supplement"[Title/Abstract])) AND ((randomizedcontrolledtrial[Filter] OR systematicreview[Filter]) AND (2017:2022[pdat])) Filters: Randomized Controlled Trial, Systematic Review, from 2017 - 2022</i>	18
<i>Cochrane Library</i>	<i>#1MeSH descriptor: [Liver Cirrhosis, Alcoholic] explode all trees #2(liver NEXT cirrhosis):ti,ab,kw (Word variations have been searched) #3MeSH descriptor: [Probiotics] explode all trees #4(probiotics):ti,ab,kw (Word variations have been searched) #5MeSH descriptor: [Hepatic Encephalopathy] explode all trees #6(Hepatic NEXT encephalopathy):ti,ab,kw (Word variations have been searched) #7#1 OR #2 #8#3 OR #4 #9#5 OR #6 #10#7 AND #8 AND #9</i>	10
<i>Scopus</i>	<i>(alcohol AND cirrhosis OR cirrhosis AND hepatic OR liver AND cirrhosis OR hepatic AND cirrhosis) AND (probiotic OR</i>	112

<i>Data Base</i>	<i>Strategies</i>	<i>Hint</i>
	<p><i>synbiotic) AND (clinical improvement AND liver function improvement AND prevent encephalopathy) AND (randomized AND controlled AND trial OR rct) AND (systematic AND review OR meta AND analysis) AND (LIMIT-TO (SRCTYPE, "j")) AND (LIMIT-TO (DOCTYPE, "re") OR LIMIT-TO (DOCTYPE, "ar")) AND (LIMIT-TO (SUBJAREA, "MEDI")) AND (LIMIT-TO (PUBYEAR, 2022) OR LIMIT-TO (PUBYEAR, 2021) OR LIMIT-TO (PUBYEAR, 2020) OR LIMIT-TO (PUBYEAR, 2019) OR LIMIT-TO (PUBYEAR, 2018) OR LIMIT-TO (PUBYEAR, 2017)) AND (LIMIT-TO (LANGUAGE, "English")) AND (LIMIT-TO (EXACTKEYWORD, "Human"))</i></p>	

**Kriteria inklusi:**

1. Pria dengan diagnosis sirosis hepatitis
2. Penelitian menggunakan desain *Randomized Controlled Trial* (RCT) dan *Systematic Review/Meta-analysis* yang menggunakan RCT.
3. Pada kelompok intervensi diberikan suplementasi probiotik, sedangkan kelompok kontrol diberikan plasebo.
4. Penelitian yang menampilkan luaran berupa perbaikan fungsi hati dan gejala klinis.
5. Artikel yang menggunakan bahasa Inggris.

**Kriteria eksklusi:**

1. Penelitian yang tidak dilakukan pada manusia.
2. Penelitian yang tidak mencantumkan dosis dan lama pemberian probiotik.
3. Subjek dengan diagnosa encephalopathy hepatic

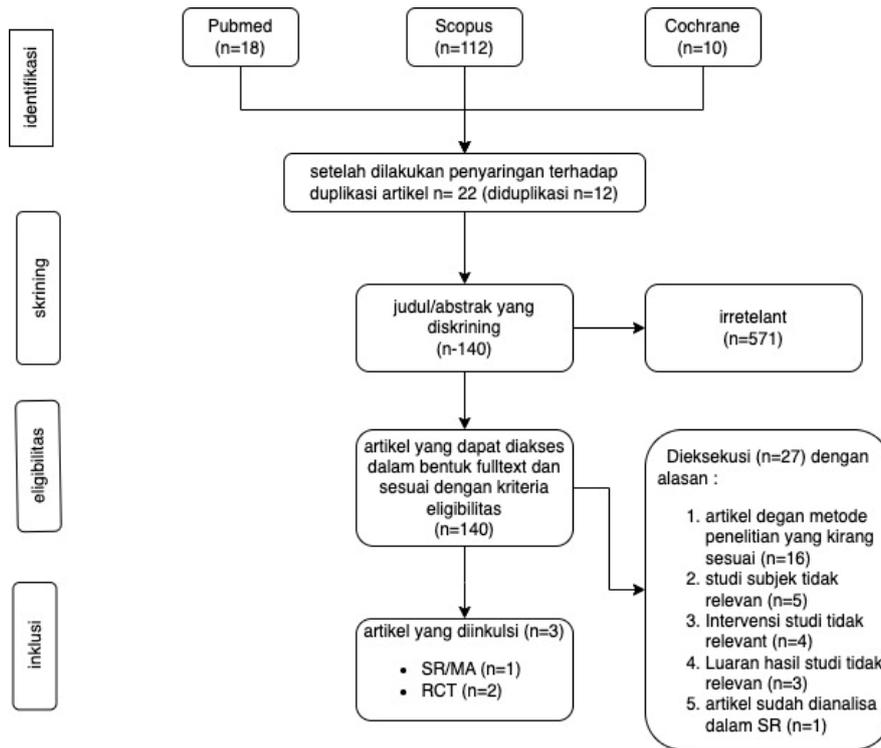
Telaah kritis terhadap artikel yang diinklusi menggunakan *critical appraisal sheets* dari *Oxford Center for Evidence-Based Medicine* (OCEBM) untuk menilai *validity*, *importance*, dan *applicability*. Penetapan *level of evidence* pada masing-masing artikel juga berdasarkan OCEBM.

**Hasil dan Pembahasan**

Penelusuran literatur menghasilkan 18 artikel dari *database* PubMed, 10 artikel dari *database* Cochrane Library, dan 112 artikel dari *database* Scopus, sehingga jumlah keseluruhan literatur yang diperoleh adalah 140 artikel. Seperti yang terlihat pada Gambar 1, terdapat 1 SR/MA serta 2 RCT yang terpilih untuk masuk kedalam *Evidence Based Case Report*. Berdasarkan kriteria dari *Oxford Centre for Evidence Based Medicine*, *level of evidence* dari 1 artikel dengan studi SR/MA dari RCT termasuk level 1, sementara 2 artikel dengan studi RCT termasuk level 2.

Subjek pada 3 artikel penelitian adalah wanita hamil dengan diagnosis NAFLD dan menerima suplementasi probiotik peroral pada kelompok intervensi yang dibandingkan dengan plasebo pada kelompok kontrol untuk menilai keberhasilan terapi terhadap hasil pemeriksaan fungsi hati dan parameter yang lainnya.

**Gambar 1. Diagram pencarian artikel**



Berdasarkan hasil penelusuran literatur dari seluruh *database*, diperoleh 140 artikel yang sesuai dengan kata kunci dan 38 artikel di antaranya merupakan duplikat sehingga jumlah artikel yang akan dilakukan penapisan judul dan abstrak hanya 102 artikel. Setelah dilakukan penapisan judul dan abstrak, terdapat artikel yang tidak relevan dan 31 artikel diteruskan untuk penilaian eligibilitas. Berdasarkan hasil penilaian eligibilitas, sebanyak 28 artikel dieksklusi dengan alasan desain studi yang tidak sesuai, penelitian tidak dilakukan pada manusia, penelitian tidak mencantumkan dosis dan lama pemberian suplementasi probiotik, artikel tidak dapat diakses secara bebas dalam bentuk *full-text*, duplikat, artikel tidak berbahasa Inggris, dan artikel dalam bentuk pre-printed sehingga hanya 3 artikel yang diinklusi untuk dilakukan telaah kritis.

**Tabel 2. Pengkajian karakteristik literatur**

Artikel	Desain Studi	Populasi	Intervensi	Luaran
(Behrouz et al., 2020)	<i>Randomized controlled trial</i>	Subjek adalah: <ul style="list-style-type: none"> <li>111 orang usia 20-40 tahun</li> <li>terdiagnosis NFADL dengan hasil SGPT meningkat 1.5x dari normal</li> <li>IMT 25 - 40</li> </ul>	Kelompok intervensi dibagi menjadi tiga kelompok = <ul style="list-style-type: none"> <li>Kelompok A (kapsul probiotik dan plasebo prebiotik, n = 30)</li> <li>Kelompok B (bubuk prebiotic dan plasebo probiotik, n = 29)</li> <li>Kelompok C (plasebo probiotik dan plasebo prebiotik, n = 30).</li> </ul>	SGPT dan SGOT menurun secara signifikan pada ketiga kelompok dibandingkan dengan nilai sebelum pengobatan

Artikel	Desain Studi	Populasi	Intervensi	Luaran
(Ahn et al., 2019)	<i>Randomized controlled trial</i>	Subjek adalah: • Usia rata-rata 43 tahun, • Total populasi 32 pria dan 33 wanita • Diagnosis NAFLD	Pemilihan kelompok diacak menjadi : • Kelompok A diberikan probiotik • Kelompok B diberikan plasebo	IHF meningkat dibandingkan dengan baseline di 13,3% dari kelompok probiotik dan 31,4% dari kelompok plasebo.
(Komolafe et al., 2021)	<i>Systematic Review dan Meta-Analysis</i>	• Total percobaan (14.200 peserta). • Percobaan ini membandingkan total 32 intervensi. • Sebanyak 115 percobaan termasuk 7732 peserta dimasukkan untuk satu atau lebih perbandingan dalam penelitian ini	Membandingkan 18 jenis perawatan, dengan pemberian : asam amino ditambah vitamin C, estrogen, antioksidan, suplemen : fosfolipid, polisakarida, prebiotik/probiotik/si nbiotik,	• Hasil utama: tingkat kematian menurun • Hasil sekunder: kualitas hidup meningkat, sirosis hati dekompensasi, transplantasi hati, sumber daya langkah-langkah pemanfaatan termasuk biaya intervensi, penurunan parameter hasil lab : AST/ALT dan profil lemak

### Telaah Kritis

Artikel dengan desain SR/MA yang terpilih ditelaah menggunakan *FAITH tools* sedangkan artikel dengan desain RCT ditelaah menggunakan *therapy worksheet* yang berasal dari *CEBM University of Oxford*. Sebelum dilakukan telaah kritis dilakukan penilaian relevansi dari ketiga artikel yang didapatkan dengan PICO dari pertanyaan klinis yang sudah ditetapkan. ketiga artikel yang diperoleh memiliki relevansi yang baik dengan PICO dari pertanyaan klinis yang sudah ditetapkan. Hal ini dapat dilihat pada tabel 3.

**Tabel 3. Kriteria relevansi**

	Kesamaan populasi	Kesamaan faktor penentu	Kesamaan luaran
(Behrouz et al., 2020)	+	+	+
(Ahn et al., 2019)	+	+	+
(Komolafe et al., 2021)	+	+	+

Berdasarkan hasil telaah kritis terhadap satu artikel *Systematic Review/Meta-Analysis* (SR/MA) dan dua artikel *Randomized Controlled Trial* (RCT). tiga artikel yang diperoleh menunjukkan validitas yang baik, hasil penelitian yang didapatkan memiliki pengaruh klinis yang besar terhadap perbaikan parameter fungsi hati, dan signifikan secara statistik. Selain itu yang tidak kalah penting hasil penelitian pada ketiga artikel tersebut dapat diaplikasikan pada *setting* klinis yang sesuai dengan skenario klinis yang sudah disampaikan diawal. Hal ini dapat dilihat pada tabel 4, tabel 5, dan tabel 6.

**Tabel 4. Ringkasan telaah kritis kriteria *validity, importance, applicability* dan *level of evidence (SR/MA)***

	<b>Pertanyaan</b>	<b>(Zhong et al., 2020)</b>
<i>Validity</i>	Apakah SR menjelaskan pertanyaan klinis (PICO) dan digunakan dalam pencarian dan seleksi artikel?	+
	Apakah pencarian menemukan semua bukti yang relevan?	+
	Apakah studi-studi yang dipilih sudah dilakukan telaah kritis?	+
	Apakah hanya mengikutsertakan studi-studi yang berkualitas tinggi?	+
	Apakah hasil studi dirangkum dalam tabel dan diagram serta heterogenitas antar studi dinilai?	+
<i>Importance</i>	Apakah hasil penelitian memiliki pengaruh besar, dan bukan karena faktor kebetulan?	+
	Apakah hasil-hasil yang secara klinis penting secara statistika bermakna?	+
<i>Applicability</i>	Apakah karakteristik pasien yang akan kita hadapi menyerupai dengan karakteristik pasien penelitian?	+
	Apakah exposure di dalam studi menyerupai dengan yang terjadi pada pasien kita?	+
	<i>Level of evidence</i>	1

Literatur 1 oleh (Komolafe et al., 2021). *Nutritional supplementation for nonalcohol-related fatty liver disease: a network meta-analysis. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2021(7).*

Penelitian ini menggunakan *level of evidence* 1 berdasarkan *Oxford Centre of Evidence-based Medicine*.

**Tabel 5. Validitas**

<b>Pertanyaan Apakah systematic review menjawab pertanyaan terfokus (PICO)?</b>
Apakah yang terbaik?
Artikel ini: <b>Ya</b> <input checked="" type="checkbox"/> Tidak <input type="checkbox"/> Tak jelas <input type="checkbox"/>
Komentar: Dalam judul, abstrak, dan pendahuluan artikel ini menjelaskan mengenai fokus pertanyaan yang diteliti yaitu P: pasien dengan <i>non alcoholic fatty liver disease</i> (NAFLD) , I: probiotik suplementasi, C: placebo, O: perbaikan klinis
<b>... dan menggunakannya untuk mengarahkan pencarian dan memilih artikel untuk dimasukkan?</b>
Apakah yang terbaik?
Artikel ini: <b>Ya</b> <input checked="" type="checkbox"/> Tidak <input type="checkbox"/> Tak jelas <input type="checkbox"/>
Komentar : Dalam metode penelitian dijelaskan, kriteria inklusi sesuai dengan PICO yang telah ditetapkan yaitu : populasi pasien dengan NAFLD , intervensi menggunakan : <i>vitamin E, prebiotics/probiotics/synbiotics, PUFAs</i> . Kelompok kontrol diberikan placebo, dan jenis penelitian yang dipilih adalah penelitian RCT.
<b>F Apakah pencarian menemukan semua bukti yang relevan?</b>
Apakah yang terbaik?
Artikel ini: <b>Ya</b> <input checked="" type="checkbox"/> Tidak <input type="checkbox"/> Tak jelas <input type="checkbox"/>
Komentar: Dalam metode disebutkan bagaimana cara peneliti melakukan pencarian pada <i>database</i> besar, dan dijelaskan juga bahwa peneliti mencari pada daftar referensi untuk menemukan penelitian-penelitian yang relevan, selain itu bagaimana proses pemilihan artikel yang digunakan dijelaskan dalam bentuk <i>flowchart</i> . Tetapi tidak dijelaskan mengenai ada atau tidaknya pembatasan bahasa dalam pencarian artikel, dan apakah pada strategi pencarian memasukkan <i>mesh term</i> atau <i>textwords</i> ., selain itu bagaimana pencarian pada hasil penelitian yang tidak terpublikasi juga tidak dijelaskan.
<b>Apakah penelitian telah dinilai secara kritis?</b>

---

Apakah yang terbaik?

Artikel ini: Ya  Tidak  Tak jelas

Komentar: Peneliti menilai kualitas studi menggunakan Model fixed-effect digunakan karena memiliki kecocokan dan memberikan hasil yang setara sebagai model efek acak. Varians antara studi adalah 0,09 (95% CrI 0,00 hingga 1,04).

---

**I Apakah mereka hanya memasukkan studi berkualitas tinggi?**

Apakah yang terbaik?

Artikel ini: Ya  Tidak  Tak jelas

Komentar: Peneliti hanya memilih studi *Randomized Controlled Trial* (RCT) yang dinilai paling baik untuk penelitian terapi.

---

**T Apakah hasilnya dijumlahkan dengan tabel ringkasan dan plot yang sesuai?**

Apakah yang terbaik?

Artikel ini: Ya  Tidak  Tak jelas

Komentar: Studi ini menampilkan hasil dalam menampilkan hasil dalam bentuk tabel.

---

**H ... dan heterogenitas antara studi apakah dinilai dan dijelaskan?**

Apakah yang terbaik?

Artikel ini: Ya  Tidak  Tak jelas

Komentar:

Untuk hasil yang didapatkan dalam menilai heterogenitas, terdapat bukti heterogenitas untuk setiap efek samping (jumlah kejadian); oleh karena itu, penulis menurunkan satu tingkat lagi untuk heterogenitas terhadap hasil efek samping ini. Secara keseluruhan, penurunan bukti efek samping menghasilkan kepastian bukti yang sangat rendah untuk semua perbandingan hasil klinis.

---

### **Tabel 6. Importance**

---

**Apa ukuran yang digunakan, seberapa besar pengaruhnya (mungkinkah karena kebetulan)?**

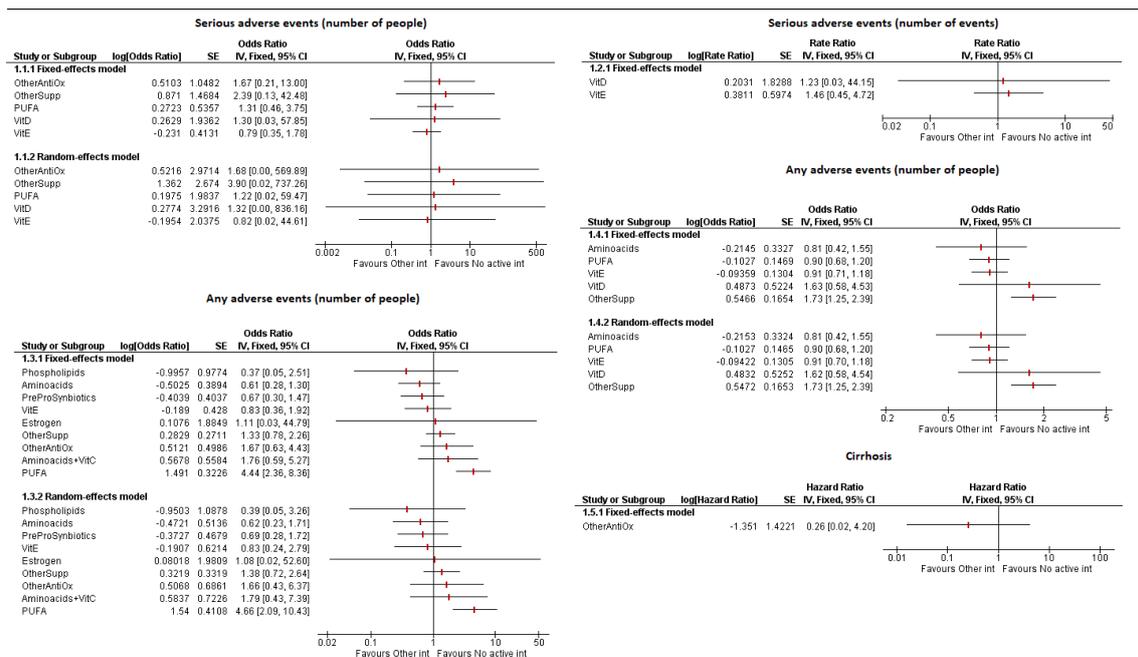
Dua penulis ulasan (KG dan OK, LB, DR, atau AL) secara independen mengidentifikasi percobaan untuk dimasukkan dengan menyaring judul dan abstrak artikel yang diidentifikasi oleh pencarian literatur, dan mencari artikel teks lengkap dari setiap catatan yang diidentifikasi oleh setidaknya satu penulis ulasan untuk inklusi potensial. Penulis memilih uji coba untuk dimasukkan berdasarkan tinjauan artikel teks lengkap. Penulis juga mencantumkan catatan yang dikecualikan dan alasan pengecualiannya dalam tabel Karakteristik studi yang dikecualikan. Penulis membuat daftar percobaan yang sedang berlangsung yang diidentifikasi terutama melalui pencarian daftar percobaan klinis untuk tindak lanjut lebih lanjut. Penulis menyelesaikan perbedaan melalui diskusi dan mengilustrasikan proses pemilihan studi dalam diagram PRISMA

---

**Bagaimana hasilnya disajikan?**

Artikel ini menyajikan tabel yang menjelaskan efek pemberian probiotik terhadap penurunan enzim hati (dalam bentuk *forrest plots*)

---



**Interpretasi :**

1. Suplemen lain versus tanpa intervensi aktif: HR 3.03, 95% CrI 2,02 hingga 4,74; 12 percobaan, 715 peserta; bukti langsung: 3.00, 95% CrI 2,12 hingga 4,74.
2. Prebiotik/Probiotik/Sinbiotik versus tanpa intervensi aktif: HR 4,64, 95% CrI 2,58 hingga 9,09; 5 percobaan, 319 peserta; langsung bukti: 4,50, 95% CrI 2,76 hingga 7,70.
3. PUFA versus tanpa intervensi aktif: HR 3,31, 95% CrI 1,67 hingga 7,58; 5 percobaan, 343 peserta; bukti langsung: 4,78, 95% CrI 0,99 hingga 23,72.
4. Vitamin E versus tanpa intervensi aktif: HR 2,15, 95% CrI 1,15 to 4.39; 3 percobaan, 325 peserta; bukti langsung: 0,55, 95% CrI 0,08 ke 1,51.
5. Antioksidan lain versus tanpa intervensi aktif: HR 3,43, 95% KRI 1,37 sampai 9,63; 5 percobaan, 309 peserta; bukti langsung: 3.19, 95% CrI 0,44 hingga 15,50.

**Tabel 7. Hasil-Hasil Yang Secara Klinis Penting Juga Memiliki Signifikansi Statistika**

**Apakah hasil-hasil yang secara klinis penting secara statistika bermakna?**

Ya, ditemukan  $p < 0.05$ . Pada hasil penurunan kadar SGPT  $p < 0,001$ , dan SGOT  $p < 0,001$ . Hasil bermakna secara statistik.

**Tabel 8. Ringkasan telaah kritis kriteria *validity, importance, applicability* dan *level of evidence* (RCT)**

	Pertanyaan	(Behrouz et al., 2020)	(Ahn et al., 2019)
<i>Validity</i>	Randomisasi	+	+
	Kesamaan karakteristik	+	+
	Perlakuan yang sama	+	+
	<i>Intention to treat</i>	-	-
<i>Importance</i>	<i>Blinded/objective</i>	+	+
	Apakah perlakuan memiliki efek yang besar?	+	+
	Apakah perlakuan memiliki perkiraan efek yang akurat?	+	+
<i>Applicability</i>	Apakah hasil penelitian dapat diaplikasikan kepada pasien?	+	+

Pertanyaan	(Behrouz et al., 2020)	(Ahn et al., 2019)
Apakah semua luaran yang penting dilaporkan?	+	+
Apakah kemungkinan keuntungan dari perlakuan lebih besar dari bahaya dan biaya?	+	+
<i>Level of evidence</i>	2	2

Literatur 2 oleh (Behrouz et al., 2020) *Effects of probiotic and prebiotic supplementation on metabolic parameters, liver aminotransferases, and systemic inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: A randomized clinical trial. Journal of Food Science.*

Literatur 3 oleh (Ahn et al., 2019) *Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study of a Multispecies Probiotic Mixture in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Scientific Reports, 9(1).*

Kedua penelitian ini menggunakan *level of evidence* 2 berdasarkan *Oxford Centre of Evidence-based Medicine*

**Table 9. Hasil Telaah Kritis, Seluruh Artikel SR/MA dan RCT**

Kriteria Telaah Kritis	(Behrouz et al., 2020)	(Ahn et al., 2019)
<b>VALIDITY</b>		
Apakah alokasi subjek terhadap perlakuan dirandomisasi? Dan apakah daftar randomisasi disembunyikan?	Y Dilakukan randomisasi pada 111 partisipan dengan menggunakan komputer dalam menempatkan pasien kedalam kelompok intervensi dan kelompok kontrol, serta daftar randomisasi disembunyikan dari peneliti dan subjek penelitian sampai analisis data selesai dilakukan.	Studi ini melibatkan pria dan wanita berusia antara 19 dan 75 tahun, dengan BMI $\geq 25$ kg/m <sup>2</sup> . Pengacakan digunakan untuk membuat rasio kelompok probiotik: plasebo 1: 1, sedangkan kode alokasi acak dibuat menggunakan program komputer
Apakah semua subjek yang diikuti didalam penelitian diperhitungkan secara benar sampai dengan akhir penelitian? Dan apakah subjek tersebut dianalisis sesuai dengan kelompok dimana mereka dirandomisasi?	Y Dilakukan <i>per protocol analysis</i> . Subjek penelitian dianalisis sesuai dengan kelompok awal mereka ditempatkan. Dengan <i>loss to follow-up</i> pada kelompok probiotik, enam pasien hilang, karena ketidakpatuhan (n = 1) dan mangkir (n = 5). Pada kelompok prebiotik, dua dikeluarkan karena perjalanan (n = 2), mangkir (n = 6), operasi rinoplasti (n = 1), dan dua pasien menolak untuk memberikan sampel darah setelah intervensi (n = Di kelompok kontrol, satu pasien dikeluarkan karena kehamilan (n = 1) dan empat mangkir (n = 4).	Dilakukan <i>per protocol analysis</i> . Subjek penelitian dianalisis sesuai dengan kelompok awal mereka ditempatkan. Dengan <i>loss to follow-up</i> sebanyak 2%.
Apakah dilakukan penyamaran pada penelitian?	Y Penelitian <i>double blinding</i> , dimana pasien dan peneliti tidak mengetahui subjek yang mendapatkan : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kelompok A (kapsul probiotik dan plasebo prebiotik, n = 30)</li> <li>• Kelompok B (bubuk prebiotic dan plasebo probiotik, n = 29)</li> </ul>	Penelitian <i>double blinding</i> , dimana pasien dan peneliti tidak mengetahui subjek yang mendapatkan menjadi kelompok A yang diberikan probiotik dan kelompok B yang diberikan placebo.

Kriteria Telaah Kritis	(Behrouz et al., 2020)	(Ahn et al., 2019)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kelompok C (plasebo probiotik dan plasebo prebiotik, n = 30).</li> </ul>	<p>Penelitian ini memberikan campuran 6 jenis probiotik (<i>Lactobacillus acidophilus</i>, <i>L. rhamnosus</i>, <i>L. paracasei</i>, <i>Pediococcus pentosaceus</i>, <i>Bifidobacterium lactis</i>, dan <i>B. breve</i>)</p>
<p>Diluar dari perlakuan didalam penelitian, apakah kedua kelompok diperlakukan sama?</p>	<p>Y Dalam penelitian kedua kelompok A diberi perlakuan yang sama. Subjek pada kedua kelompok diminta untuk tidak merubah aktivitas harian rutin, pola asupan makanan, dan tidak menggunakan obat antiperadangan, antioksidan, serta suplemen yang dapat mempengaruhi status nutrisi subjek selama 12 minggu penelitian dilakukan</p>	<p>Dalam penelitian ini kedua kelompok diperlakukan sama, yaitu dilakukan pemantauan selama 12 minggu pemberian prebiotik bersama dengan probiotik, dan yang double-blind, studi terkontrol secara acak yang mengeksplorasi efek probiotik pada pasien NAFLD</p>
<p>Apakah kedua kelompok seragam pada awal penelitian?</p>	<p>Y <i>Baseline characteristics</i> sama pada A kedua kelompok, dapat dilihat dari tabel <i>baseline characteristics</i>.</p>	<p><i>Baseline characteristics</i> sama pada kedua kelompok, dapat dilihat dari tabel <i>baseline characteristics</i>.</p>
<b>IMPORTANCE</b>		
<p>Seberapa besar efek perlakuan?</p>	<p>Y Pengukuran biokimia peserta di setiap A kelompok diawal dan akhir penelitian. FBS tidak menunjukkan perubahan yang signifikan antara kelompok dan dalam kelompok kecuali kelompok prebiotik (P = 0,026) pada akhir penelitian. TG berkurang secara signifikan pada kedua kelompok perlakuan, sedangkan tidak perubahan dalam kelompok kontrol. Pengurangan ini secara signifikan lebih tinggi pada kelompok probiotik dan prebiotik daripada kelompok kontrol (P = 0,012). Tidak ada peningkatan yang signifikan dalam konsentrasi rasio TC, LDL-C, LDL:HDL, dan rasio HDL:TC dalam probiotik kelompok dibandingkan dengan kelompok kontrol; Namun, tingkat TC dan LDL-C menurun secara signifikan pada kelompok prebiotik dibandingkan dengan plasebo. Kadar rasio TC, LDL-C, dan LDL:HDL meningkat dan rasio HDL:TC pada kelompok kontrol menurun secara signifikan pada akhir intervensi. HDL-C tidak berubah antara dan dalam kelompok. ALT dan AST menurun secara signifikan pada ketiga kelompok</p>	<p>Perbaikan nilai enzim hati, profil lipid, penilaian model homeostatik resistensi insulin (HOMA-IR), dan nilai sitokin. Kolesterol total (p &lt;0,001), trigliserida (p = 0,02), dan faktor nekrosis tumor (TNF) - (p=0,007) tingkat menurun relatif terhadap baseline pada kelompok probiotik. Perubahan variabel biokimia antara probiotik dan pasien yang diobati dengan plasebo. Data diungkapkan sebagai median (rentang interkuartil) dengan nilai p dari uji peringkat bertanda Wilcoxon atau perbedaan rata-rata dengan nilai p dalam kurung. HDL-CROL, kolesterol lipoprotein densitas tinggi; AST, aspartat transaminase; ALT, alanine transaminase; HOMA-IR, penilaian model homeostasis – resistensi insulin; IL-6, interleukin-6; TNF-<math>\alpha</math>, faktor nekrosis tumor-<math>\alpha</math>; LPS, lipopolisakarida; p&lt;0,05 dengan uji t berpasangan.</p>

Kriteria Telaah Kritis	(Behrouz et al., 2020)	(Ahn et al., 2019)
	<p>dibandingkan dengan nilai sebelum pengobatan; pengurangan ini juga signifikan dalam kelompok probiotik dan prebiotik dibandingkan dengan kelompok kontrol (P &lt;0,001). Demikian pula, GGT menurun pada kedua kelompok intervensi, dan juga berbeda secara signifikan dari kelompok kontrol. ALP hanya menurun secara signifikan pada kelompok probiotik, dan pengurangan ini menciptakan perubahan yang signifikan dibandingkan dengan kelompok kontrol. hs-CRP menurun pada ketiga kelompok pada akhir penelitian tanpa perubahan antara dua kelompok intervensi dan plasebo.</p>	
Seberapa akurat perkiraan terhadap efek perlakuan?	<p>Y Hasil menunjukkan bahwa pemberian probiotik selama 3 bulan secara signifikan mengurangi kadar serum TG, ALT, AST, GGT, dan ALP dibandingkan dengan kelompok kontrol; namun tidak menemukan perubahan signifikan pada tingkat TC, HDL-C, LDL-C, LDL:HDL rasio, rasio HDL:TC, dan glukosa di antara pasien dengan NAFLD. Selain itu, TG, ALT, AST, GGT, ALP, PBF, dan berat badan berbeda pada akhir penelitian. Studi mengkonfirmasi, menunjukkan probiotik menurunkan AST, ALT, GGT, dan TG, tanpa perubahan BMI, tumor faktor nekrosis-<math>\alpha</math>, LDL-C, TC, dan HDL-C. Selain itu, yang lain studi cross-over acak menunjukkan bahwa intervensi 16 minggu dengan produk susu yang mengandung probiotik memiliki efek yang sama pada liverenzyme, profil lipid, dan berat badan jika dibandingkan dengan hasil penelitian ini.</p>	<p>Perubahan variabel biokimia antara probiotik dan pasien yang diobati dengan plasebo. Data diungkapkan sebagai median (rentang interkuartil) dengan nilai p dari uji peringkat bertanda Wilcoxon atau perbedaan rata-rata dengan nilai p dalam kurung. HDL-CROL, kolesterol lipoprotein densitas tinggi; AST, aspartat transaminase; ALT, alanine transaminase; HOMA-IR, penilaian model homeostasis – resistensi insulin; IL-6, interleukin-6; TNF-<math>\alpha</math>, faktor nekrosis tumor-<math>\alpha</math>; LPS, lipopolisakarida; *p&lt;0,05 dengan uji t berpasangan. Setelah dilakukan penyesuaian terhadap faktor perancu, hasil analisis statistik tetap signifikan, hal tersebut membuktikan bahwa pemberian probiotik akan memberikan perbaikan dari nilai yang dievaluasi. Berdasarkan hasil tersebut interval kepercayaan cukup sempit, sehingga dinilai cukup akurat</p>
<b>APPLICABILITY</b>		
Dapatkah hasil penelitian diaplikasikan kepada pasien?	<p>Y Pada skenario klinis, pasien adalah pria dengan menderita NAFLD. Studi ini mendapatkan hasil yang bermakna secara statistik pada efek</p>	<p>Pada skenario klinis, pasien adalah pria dengan menderita NAFLD. Studi ini mendapatkan hasil yang bermakna secara</p>

Kriteria Telaah Kritis	(Behrouz et al., 2020)	(Ahn et al., 2019)
	suplementasi probiotik terhadap tingkat TC, HDL-C, LDL-C, LDL:HDL rasio, rasio HDL:TC, dan glukosa di antara pasien dengan NAFLD. Selain itu, TG, ALT, AST, GGT, ALP, PBF, dan berat badan.	statistik pada efek suplementasi probiotik terhadap HDL-CROL, kolesterol lipoprotein densitas tinggi; AST, aspartat transaminase; ALT, alanine transaminase; HOMA-IR, penilaian model homeostasis – resistensi insulin; IL-6, interleukin-6; TNF- $\alpha$ , faktor nekrosis tumor- $\alpha$ ;
Apakah semua luaran yang penting dilaporkan?	Y Studi ini mendapatkan hasil yang bermakna secara statistik pada efek suplementasi probiotik terhadap perbaikan fungsi hati, SGPT dan SGOT	
Apakah kemungkinan keuntungan dari perlakuan lebih besar dari bahaya dan biaya?	Y Pada penelitian ini tidak dicantumkan hasil pengamatan efek samping merugikan dari suplementasi probiotik dan prebiotic yang diberikan	Pada penelitian ini tidak dicantumkan hasil pengamatan efek samping merugikan dari suplementasi probiotik yang diberikan

**Table 10. Applicability**

<b>Apakah hasil klinis dapat diterapkan pada pasien kita?</b>	
Apakah karakteristik pasien yang akan kita hadapi menyerupai dengan karakteristik pasien penelitian?	Ya, pada skenario pasien adalah pria dengan penderia NAFLD sama dengan karakteristik pada studi yang diteliti.
Apakah exposure di dalam studi menyerupai dengan yang terjadi pada pasien kita?	Ya, pasien diberikan intervensi probiotik Sama dengan studi yang diteliti.

Berdasarkan hasil telaah kritis, seluruh artikel SR/MA dan RCT menunjukkan hasil yang signifikan pada pengaruh pemberian probiotik terhadap penurunan kadar fungsi hati. Satu artikel RCT juga menunjukkan hasil yang signifikan pada pengaruh pemberian probiotik terhadap perbaikan nilai dari profil lemak yang membungkus hati. Perlemakan hati atau yang dikenal dengan steatosis merupakan penumpukan lemak (biasanya trigliserida) di sel parenkim hati yang tidak berhubungan dengan alkohol. Biasanya disebut juga dengan penyakit hati berlemak non-alkohol atau NAFLD (Loman et al., 2018). NAFLD adalah steatosis hati tanpa adanya konsumsi alkohol yang signifikan. NAFLD dimulai gangguan mulai dari steatosis atau perlemakan hati non-alkohol (NAFL), hingga *Steatohepatitis Non-Alkohol* (NASH) hingga dapat menjadi predisposisi sirosis hati dan karsinoma hepatoseluler (HCC) (Loman et al., 2018). Namun, pada pemeriksaan tes non-invasif yang ada untuk membedakan NAFLD dari penyakit hati terkait alkohol (ALD) hanya sekitar 75% hingga 90% akurat, dan beberapa individu dengan ALD mungkin salah diklasifikasikan sebagai gejala NAFLD.

Prevalensi NAFLD bervariasi antara 19% dan 33% pada populasi yang berbeda, tergantung pada etnis, daerah asal, pasien dengan overweight obesitas, dan adanya gangguan lain seperti diabetes mellitus atau hipertensi. Faktor risiko utama yang terkait dengan prevalensi angka kejadian NAFLD adalah obesitas, laki-laki, bertambahnya usia,

etnis (misalnya orang Meksiko-Amerika memiliki prevalensi perlemakan hati yang lebih tinggi daripada kelompok etnis lain), dan genetik (Loman et al., 2018) (Horvath et al., 2016). Usia rata-rata penderita NAFLD bervariasi antara 40 sampai dengan 60 tahun (Horvath et al., 2016).

Etiologi spesifik NAFLD sampai dengan saat ini menjadi pertanyaan yang belum terselesaikan. Namun banyak hal yang mendukung untuk menjadi teori utama dalam patogenesis NAFLD. Menurut teori, resistensi insulin dapat menyebabkan steatosis hati. Resistensi insulin membuat sel hati rentan terhadap stres oksidatif yang kemudian akan mengakibatkan kerusakan sel hepatosit, sehingga mengakumulasi sel-sel inflamasi dan akan memperburuk kondisi yang berkontribusi pada terjadinya *Steatohepatitis Non-Alkohol* (NASH). Setelah bertahun-tahun mengalami peradangan hati kronis, beberapa pasien NASH akan mengalami respons fibrogenik lebih lanjut dan dapat berkembang menjadi sirosis. Resistensi Insulin dan kombinasi faktor genetik dan lingkungan berkontribusi terhadap resistensi insulin. Resistensi insulin memainkan peran utama dalam patogenesis NAFLD (Horvath et al., 2016). Resistensi insulin menyebabkan gangguan metabolisme lipid, yang meliputi akumulasi trigliserida di hepatosit sebagai akibat lebih banyak asam lemak yang disintesis, lebih banyak asam lemak bebas yang dikirim ke hati, lebih sedikit asam lemak yang terdegradasi, dan lebih sedikit trigliserida yang dilepaskan dari hati. Jumlah asam lemak bebas yang berlebihan dapat merusak hati melalui berbagai mekanisme, termasuk sintesis *de novo* ceramides, yang dapat menyebabkan apoptosis, yang selanjutnya berkontribusi pada resistensi insulin dengan mengganggu proses fosforilasi intraseluler dan perodiksasi lipid. Hiperinsulinemia kronis juga mendorong lipogenesis hati melalui regulasi faktor transkripsi lipogenik dan mengaktifkan sitokin profibrotik seperti faktor pertumbuhan jaringan ikat, yang akhirnya berkontribusi pada fibrosis hati. Sampai saat ini, belum ada intervensi terapeutik yang tersedia untuk pencegahan dan manajemen NAFLD, kecuali untuk modifikasi gaya hidup, diet dan latihan fisik (Wang et al., 2018).

Faktanya, hubungan antara flora usus dan penyakit hati telah lama diketahui. Asosiasi ini tidak terbatas hanya pada NAFLD. Penggunaan laktulosa untuk pengobatan ensefalopati hepatic menunjukkan adanya efek terhadap flora usus dalam penyakit hati. Karena bakteri usus memainkan peran penting dalam NAFLD, salah satu cara yang jelas untuk mengontrol perkembangan NAFLD adalah dengan memanipulasi bakteri usus. Saat ini, manipulasi bakteri usus dapat dilakukan dengan pemberian antibiotik dan probiotik. Antibiotik tampaknya merupakan pilihan yang logis karena agen ini dapat mendekontaminasi bakteri usus. Manfaat penggunaan antibiotik telah dibuktikan pada beberapa model percobaan. Pemberian metronidazol dan tetrasiklin mengurangi cedera hati seperti yang ditunjukkan oleh penurunan aminotransferase hati. Namun, penggunaan antibiotik jangka panjang dapat menyebabkan resistensi bakteri. Belum lagi efek samping jika antibiotik ini dikonsumsi dalam jangka panjang. Penghambatan kompetitif patogen oleh probiotik mengubah efek inflamasi pada pertumbuhan bakteri usus yang berlebihan. Efek menguntungkan dari pemberian probiotik di NAFLD telah didokumentasikan dalam beberapa penelitian pada hewan. Menurut (Jin et al., 2021) pemberian probiotik meningkatkan resistensi insulin dan steatosis pada tikus dengan steatosis yang diinduksi diet. Pada penelitian (Jin et al., 2021) melakukan penelitian pada model tikus NAFLD dan mereka juga mendokumentasikan efek menguntungkan dari probiotik dalam mengurangi akumulasi lemak hati. Li dkk. juga menyimpulkan bahwa pemberian probiotik bernama VSL#3 (campuran bifidobacteria, lactobacilli dan streptococcus thermophilus) secara signifikan mengurangi peradangan hati dan sedikit mengurangi steatosis hati. VSL#3 juga menurunkan aktivitas pengikatan DNA faktor nuklear B (NF- $\kappa$ B), target IKK $\beta$ , enzim pengatur TNF lain yang menyebabkan resistensi insulin. (Jin et

al., 2021) juga menemukan bahwa VSL#3 menurunkan kadar TNF- $\alpha$  pada tikus NAFLD. Semua penelitian pada hewan ini setuju bahwa probiotik bermanfaat untuk NAFLD. Probiotik mengurangi peradangan hati, mengurangi steatosis hati dan meningkatkan resistensi insulin. Ada beberapa jalur di mana probiotik mengubah perkembangan NAFLD. Probiotik dapat membasmi langsung bakteri patogen di usus. Probiotik juga mengurangi produksi etanol bakteri dan mengurangi efek inflamasi bakteri usus melalui perubahan sinyal sitokin.

Efek menguntungkan probiotik pada penyakit pencernaan lainnya seperti diare dan penyakit inflamasi telah dipelajari dalam banyak percobaan pada manusia. Pada telaah jurnal yang dilakukan, didapatkan hasil yang menggambarkan bahwa pemberian probiotik pada penderita NAFLD sangat signifikan dalam perbaikan klinis dan perbaikan dari enzim hati (Jin et al., 2021). Efek protektif ini adalah hasil dari berkurangnya pajanan dihati terhadap produk usus, seperti LPS, yang menginduksi pelepasan TNF- $\alpha$  dari makrofag hepatik. Seperti yang telah dijelaskan sebelumnya, TNF- $\alpha$  adalah sitokin yang memicu kematian sel di hati (Basra & Anand, 2011). Adalah logis untuk mengasumsikan bahwa efek yang sama dari flora usus dan NAFLD juga ada, karena TNF- juga merupakan mediator kunci pada penyakit ini. Saat ini ada dua mekanisme dimana flora usus dapat meningkatkan stres oksidatif hati. Pertama adalah peningkatan produksi etanol endogen, dan yang kedua adalah aktivasi langsung sitokin inflamasi di sel epitel luminal, sel hati non-parenkim (makrofag), atau keduanya melalui pelepasan lipopolisakarida (LPS). Baik etanol dan LPS bakteri dapat mengaktifkan produksi TNF- $\alpha$  dalam sel Kupffer dan dengan demikian menginduksi peradangan hati, stres oksidatif dan fibrosis (Basra & Anand, 2011; Jin et al., 2021). Peran produksi etanol endogen di NAFLD awalnya dipelajari dalam percobaan dengan tikus. Pemberian neomisin secara signifikan mengurangi produksi etanol endogen. Temuan ini menunjukkan hubungan langsung antara bakteri usus dengan produksi etanol, dan menyarankan bahwa pengobatan pertumbuhan bakteri yang berlebihan dapat mengurangi efek berbahaya dari etanol endogen di NAFLD.

Pada penelitian (Behrouz et al., 2020) didapatkan hasil menunjukkan bahwa pemberian probiotik selama 3 bulan secara signifikan mengurangi kadar serum TG, ALT, AST, GGT, dan ALP dibandingkan dengan kelompok kontrol; namun tidak menemukan perubahan signifikan pada tingkat TC, HDL-C, LDL-C, LDL: HDL rasio, rasio HDL:TC, dan glukosa di antara pasien dengan NAFLD. Selain itu, TG, ALT, AST, GGT, ALP, PBF, dan berat badan berbeda pada akhir penelitian. Studi mengkonfirmasi, menunjukkan probiotik menurunkan AST, ALT, GGT, dan TG, tanpa perubahan BMI, tumor faktor nekrosis- $\alpha$ , LDL-C, TC, dan HDL-C. Selain itu, yang lain studi cross-over acak menunjukkan bahwa intervensi 16 minggu dengan produk susu yang mengandung probiotik memiliki efek yang sama pada *liverenzyme*, profil lipid, dan berat badan jika dibandingkan dengan hasil penelitian ini.

Pada penelitian (Ahn et al., 2019) Perubahan variabel biokimia antara probiotik dan pasien yang diobati dengan plasebo. Data diungkapkan sebagai median (rentang interkuartil) dengan nilai p dari uji peringkat bertanda Wilcoxon atau perbedaan rata-rata dengan nilai p dalam kurung. HDL-CROL, kolesterol lipoprotein densitas tinggi; AST, aspartat *transaminase*; ALT, alanine *transaminase*, HOMA-IR, penilaian model homeostasis – resistensi insulin; IL-6, interleukin-6, TNF- $\alpha$ , faktor nekrosis tumor- $\alpha$ ; LPS, lipopolisakarida; \* $p < 0,05$  dengan uji t berpasangan. Setelah dilakukan penyesuaian terhadap faktor perancu, hasil analisis statistik tetap signifikan, hal tersebut membuktikan bahwa pemberian probiotik akan memberikan perbaikan dari nilai yang dievaluasi. Berdasarkan hasil tersebut interval kepercayaan cukup sempit, sehingga dinilai cukup akurat

*Systematic review* yang dilakukan oleh (Komolafe et al., 2021) didapatkan hasil Suplemen lain versus tanpa intervensi aktif: HR 3.03, 95% CrI 2,02 hingga 4,74; 12 percobaan, 715 peserta; bukti langsung: 3.00, 95% CrI 2,12 hingga 4,74. Sedangkan pada Prebiotik/Probiotik/Sinbiotik versus tanpa intervensi aktif: HR 4,64, 95% CrI 2,58 hingga 9,09; 5 percobaan, 319 peserta; langsung bukti: 4,50, 95% CrI 2,76 hingga 7,70. Pemberian PUFA versus tanpa intervensi aktif: HR 3,31, 95% CrI 1,67 hingga 7,58; 5 percobaan, 343 peserta; bukti langsung: 4,78, 95% CrI 0,99 hingga 23,72. Vitamin E versus tanpa intervensi aktif: HR 2,15, 95% CrI 1,15 to 4.39; 3 percobaan, 325 peserta; bukti langsung: 0,55, 95% CrI 0,08 ke 1,51. Dan antioksidan lain versus tanpa intervensi aktif: HR 3,43, 95% KRI 1,37 sampai 9,63; 5 percobaan, 309 peserta; bukti langsung: 3.19, 95% CrI 0,44 hingga 15,50.

### **Kesimpulan**

Dengan pemahaman tentang patogenesis kemajuan NAFLD, wawasan baru tentang pengobatan potensial untuk penyakit ini pada akhirnya akan muncul. Ada akumulasi bukti bahwa probiotik adalah pendekatan baru dalam pengobatan NAFLD. Sifat probiotik cocok untuk pengobatan NAFLD. Semua penelitian yang ada memberikan hasil yang menguntungkan untuk penggunaan probiotik dalam pengobatan NAFLD. Namun hingga saat ini, data tentang penggunaan probiotik untuk NAFLD pada manusia masih terbatas. Jadi, rekomendasi berbasis bukti belum bisa diputuskan. Ulasan ini diharapkan memberikan informasi baru dan memicu penelitian mendatang yang pada akhirnya akan menjadi bukti kuat untuk implementasi luas dalam praktik klinis.

## Bibliografi

- Ahn, S. B., Jun, D. W., Kang, B.-K., Lim, J. H., Lim, S., & Chung, M.-J. (2019). Randomized, double-blind, placebo-controlled study of a multispecies probiotic mixture in nonalcoholic fatty liver disease. *Scientific Reports*, 9(1), 5688.
- Amal, M. I. (2022). *Kejadian Obesitas dan Gemuk pada Siswa Sekolah SMU Berdasarkan Kabupaten/Kota di Daerah Istimewa Yogyakarta saat Pandemi COVID-19*. Universitas Islam Indonesia.
- Anjaniah, D. L., Nurhayati, E., Garna, H., Furqaani, A. R., & Tejasari, M. (2019). Perubahan Mikrostruktur Jaringan Hati pada Mencit Model Sindrom Metabolik yang Diberi Fraksi Zingiber officinale. *Jurnal Integrasi Kesehatan & Sains*, 1(1), 25–31.
- Basra, S., & Anand, B. S. (2011). Definition, epidemiology and magnitude of alcoholic hepatitis. *World Journal of Hepatology*, 3(5), 108.
- Behrouz, V., Aryaeian, N., Zahedi, M. J., & Jazayeri, S. (2020). Effects of probiotic and prebiotic supplementation on metabolic parameters, liver aminotransferases, and systemic inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: A randomized clinical trial. *Journal of Food Science*, 85(10), 3611–3617.
- Horvath, A., Leber, B., Schmerboeck, B., Tawdrous, M., Zettel, G., Hartl, A., Madl, T., Stryeck, S., Fuchs, D., & Lemesch, S. (2016). Randomised clinical trial: the effects of a multispecies probiotic vs. placebo on innate immune function, bacterial translocation and gut permeability in patients with cirrhosis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 44(9), 926–935.
- Jin, H., Xu, X., Pang, B., Yang, R., Sun, H., Jiang, C., Shao, D., & Shi, J. (2021). Probiotic and prebiotic interventions for non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and network meta-analysis. *Beneficial Microbes*, 12(6), 517–529.
- Komolafe, O., Buzzetti, E., Linden, A., Best, L. M. J., Madden, A. M., Roberts, D., Chase, T. J. G., Fritche, D., Freeman, S. C., & Cooper, N. J. (2021). Nutritional supplementation for nonalcohol-related fatty liver disease: a network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 7.
- Le, M. H., Yeo, Y. H., Li, X., Li, J., Zou, B., Wu, Y., Ye, Q., Huang, D. Q., Zhao, C., & Zhang, J. (2022). 2019 Global NAFLD prevalence: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 20(12), 2809–2817.
- Loman, B. R., Hernández-Saavedra, D., An, R., & Rector, R. S. (2018). Prebiotic and probiotic treatment of nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Nutrition Reviews*, 76(11), 822–839.
- Rinella, M., & Charlton, M. (2016). The globalization of nonalcoholic fatty liver disease: prevalence and impact on world health. *Hepatology*, 64(1), 19–22.
- Rinella, M. E. (2015). Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review. *Jama*,

313(22), 2263–2273.

Wang, W., Shi, L. P., Shi, L., & Xu, L. (2018). Efficacy of probiotics on the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*, *57*(2), 101–106.

Younossi, Z. M., Koenig, A. B., Abdelatif, D., Fazel, Y., Henry, L., & Wymer, M. (2016). Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*, *64*(1), 73–84.

Zhong, D., Listmann, L., Santelia, M.-E., & Schaum, C.-E. (2020). Functional redundancy in natural pico-phytoplankton communities depends on temperature and biogeography. *Biology Letters*, *16*(8), 20200330.