

# Peran Probiotik Terhadap Kadar Zonulin pada Penderita Obesitas

**Chaula Putri Rizkia**

*Departemen Ilmu Gizi, Fakultas Kedokteran,  
Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia*

## Pendahuluan

Obesitas merupakan penyakit kronis dengan angka penderita yang semakin meningkat sehingga menjadi sebuah epidemi di dunia.<sup>1</sup> Data Riset Kesehatan Dasar tahun 2018 menunjukkan kenaikan dua kali lipat prevalensi obesitas pada orang dewasa di Indonesia dibandingkan data tahun 2007.<sup>2</sup> Obesitas menjadi faktor risiko terjadinya penyakit-penyakit metabolik karena adanya peningkatan sitokin pro inflamasi yang menyebabkan kondisi inflamasi kronik.<sup>3</sup> Inflamasi kronik pada penderita obesitas berkaitan dengan disfungsi barier usus akibat terjadi peningkatan permeabilitas dinding usus. Meningkatnya permeabilitas ini memudahkan translokasi mikroorganisme ke dalam lumen sehingga terjadi ketidakseimbangan mikrobiota usus atau disbiosis.<sup>4</sup> Salah satu penanda terjadinya peningkatan permeabilitas usus adalah kadar zonulin serum. Berbagai penelitian menunjukkan bahwa zonulin berperan dalam etiopatogenesis obesitas dan komplikasi metabolik yang berkaitan.

## Obesitas dan Mikrobiota usus

*World Health Organization (WHO)* untuk Asia-Pasifik mendefinisikan obesitas sebagai Indeks Massa Tubuh (IMT)  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>. Selain IMT, obesitas didefinisikan dengan lingkaran pinggang  $> 90$  cm untuk pria dan  $> 80$  cm untuk wanita.<sup>5</sup> Gaya hidup sedentari, diet tinggi gula dan tinggi lemak, faktor genetik, endokrin, metabolik hingga faktor lingkungan berkontribusi terhadap peningkatan prevalensi obesitas.<sup>1</sup> Obesitas terjadi karena adanya ketidakseimbangan antara kalori yang masuk dan yang dikeluarkan sehingga energi berlebih disimpan sebagai cadangan lemak. Namun, saat ini diketahui terdapat keterkaitan antara diet, mikrobiota usus, dan faktor imunitas dengan obesitas. Adanya hubungan erat antara faktor-faktor tersebut menimbulkan kesulitan menentukan mekanisme pertama yang mendasari patofisiologi obesitas. Belum dapat disimpulkan apakah perubahan mikrobiota usus mendahului terjadinya obesitas atau komposisi mikrobiota usus yang berubah merupakan cerminan dari fenotipe obesitas.<sup>6</sup> Fungsi utama mikrobiota usus yang baik meliputi degradasi polisakarida, produk-

---

Korespondensi: Chaula Putri Rizkia

E-mail: [chaulaputri@gmail.com](mailto:chaulaputri@gmail.com)

si asam lemak rantai pendek dan lipopolisakarida, serta memproduksi vitamin dan asam amino esensial. Ketidakseimbangan mikrobiota usus atau disbiosis diketahui menjadi faktor yang mempengaruhi terjadinya obesitas.<sup>7</sup> Komponen mikrobiota usus normal manusia di dominasi oleh filum *Bacteroidetes* dan *Firmicutes*. Beberapa penelitian menunjukkan adanya peningkatan bakteri filum tertentu pada penderita obesitas yang disebut dengan “mikrobiota obesogenik”.<sup>6,8</sup> Adanya penurunan bakteri filum *Bacteroidetes* diikuti peningkatan dari filum *Firmicutes* berhubungan dengan kondisi obesitas baik pada anak maupun dewasa.<sup>9,10</sup> Perbedaan komponen mikrobiota usus yang berkaitan dengan obesitas juga ditemui pada filum *Lactobacillus*, *Bifidobacteria*, *Akkermansia* dan *Methanobacteriales*.<sup>6,7</sup> Faktor genetik dan lingkungan juga dapat menyebabkan disbiosis mikrobiota usus. Meningkatnya risiko obesitas akibat disbiosis terjadi melalui mekanisme berikut:<sup>6-8</sup>

- Terjadinya peningkatan penyerapan energi melalui perubahan ekspresi gen dan akumulasi berlebihan asam lemak rantai pendek (*short chain fatty acid/SCFA*)
- Mempengaruhi perilaku dengan menstimulasi pusat nafsu makan melalui sumbu usus-otak (*gut-brain axis*), hormon saluran cerna, dan neuromodulator
- Mengatur penyimpanan lemak melalui faktor transkripsi dan lipoprotein lipase
- Menyebabkan inflamasi kronis melalui pengaturan ekspresi gen inflamasi dan lipopolisakarida
- Mengganggu ritme sirkadian dengan memengaruhi faktor transkripsi sirkadian, modifikasi epigenetik, dan pengaturan sintesis empedu dan SCFA.

### Hubungan Obesitas dengan Peningkatan Kadar Zonulin Serum

Fungsi barrier proteksi dari usus diperankan oleh *tight junctions*. *Tight junctions* adalah struktur yang terdapat pada permukaan lateral sel epitel yang berfungsi memperkuat perlekatan diantara sel-sel epitel. Salah satu modulornya adalah zonula occludens yang berfungsi mengikat sel-sel epitel dan menjadikannya suatu barrier impermeabel. Zonulin merupakan sebuah protein kelompok haptoglobin yang dilepaskan oleh sel epitel hati dan usus. Zonulin menyebabkan fosforilasi dari kompleks zonulin occluden-1 dan miosin 1c. Mekanisme ini mengakibatkan pergeseran dari kompleks zonulin occluden-1.<sup>11</sup> Kerusakan yang berlangsung terus-menerus

meningkatkan permeabilitas antar sel sehingga terjadi translokasi bakteri. Translokasi bakteri, diet tinggi lemak, dan jaringan adiposit pada individu obesitas menginduksi respon imun dan pelepasan sitokin inflamasi termasuk diantaranya *C-reactive protein* (CRP), interleukin-6 (IL-6), dan *tumor necrosis factor alpha* (TNF $\alpha$ ). Kondisi inflamasi dan kerusakan lebih lanjut dari *tight junction* menciptakan siklus translokasi bakteri lebih besar dan menimbulkan inflamasi yang lebih berat.<sup>11,12</sup> IL-6 diketahui meregulasi ekspresi gen haptoglobin-2 (HP-2) yang mengkode protein zonulin. Hal ini membuktikan bahwa ekspresi zonulin dipengaruhi oleh peradangan sistemik maupun peradangan lokal di usus.<sup>3</sup> Zonulin serum menjadi sebuah marker yang berguna dalam menilai permeabilitas usus.<sup>13</sup> Penelitian telah membuktikan bahwa peningkatan kadar zonulin berkaitan dengan meningkatnya IMT dan berat badan. Penelitian Aasbrenn dkk menunjukkan terjadinya penurunan kadar zonulin serum pada subjek dengan obesitas morbid yang telah menjalani program penurunan berat badan selama 6 bulan. Intervensi dilanjutkan dengan operasi bariatric pada kelompok tersebut dan didapatkan kadar zonulin yang semakin menurun.<sup>14</sup> Ohlsson menemukan kadar zonulin yang lebih tinggi pada subjek dengan berat badan lebih dan obesitas dibanding dengan subjek dengan IMT normal. Pada penelitian tersebut juga didapatkan kadar zonulin yang lebih tinggi pada subjek yang menderita hipertensi dan dislipidemia.<sup>15</sup> Temuan serupa juga dilaporkan oleh Moreno-Navarrete dkk dan Kume dkk, bahwa kadar serum zonulin lebih tinggi pada subjek obesitas dibandingkan dengan subjek normal.<sup>3,13</sup> Hasil ini menunjukkan bahwa zonulin, yang diketahui dapat meningkatkan permeabilitas usus, dapat berperan dalam patogenesis obesitas dan gangguan metabolisme terkait.

### Peran Probiotik Terhadap Perubahan Kadar Zonulin

Penelitian mengenai efek probiotik terhadap kadar zonulin pada subjek obesitas masih terbatas. Sebuah uji klinis yang dilakukan oleh Stenman dkk menggunakan strain *Bifidobacterium animalis ssp. lactis* 420 menemukan penurunan kadar zonulin setelah 6 bulan intervensi pada kelompok yang diberikan probiotik saja dan kelompok yang diberikan probiotik dikombinasikan dengan serat pangan. Penurunan kadar zonulin tidak ditemukan pada kelompok plasebo dan

kelompok yang hanya diberikan serat pangan saja. Penurunan kadar zonulin pada kelompok intervensi yang diberikan kombinasi probiotik dan serat pangan berhubungan signifikan dengan perubahan massa lemak tubuh.<sup>16</sup> Lamprecht dkk melakukan intervensi terhadap subjek sehat dan mendapatkan kadar zonulin yang menurun setelah suplementasi probiotik selama 14 minggu.<sup>17</sup> Beberapa penelitian lain mendapatkan penurunan kadar zonulin menggunakan strain *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus acidophilus-11*, *Bifidobacterium longum-88*, *Lactobacillus rhamnosus HN001*, *Bacillus subtilis DE111*.<sup>18-20</sup> Pada obesitas, kerja probiotik bergantung pada strain dan spesies tertentu. Berdasarkan tinjauan sistematis oleh Perna dkk, strain yang menunjukkan efek yang paling menjanjikan terhadap kegemukan adalah *Lactobacillus* (*L. Casei strain Shirota (LAB13)*, *L. Gasseri*, *L. Rhamnosus*, *L. Plantarum*) dan *Bifidobacterium* (*B. Infantis*, *B. Longum*, dan *B. Breve B3*).<sup>21</sup> Rahayu dkk melakukan uji klinis terhadap 60 subjek *overweight*-obesitas menggunakan *L. Plantarum* DAD-13 dan mendapatkan penurunan berat badan dan IMT pada kelompok obesitas dibandingkan dengan kelompok plasebo.<sup>22</sup>

## Ringkasan

Kondisi inflamasi kronis pada obesitas berkaitan dengan disbiosis dan peningkatan permeabilitas usus. Pemberian probiotik strain tertentu dapat menurunkan kadar zonulin serum sehingga memperbaiki integritas lapisan dinding usus dan kondisi disbiosis.

## Daftar Pustaka

1. Boutari C, Mantzoros CS. A 2022 update on the epidemiology of obesity and a call to action: as its twin COVID-19 pandemic appears to be receding, the obesity and dysmetabolism pandemic continues to rage on. *Metabolism*. 2022 Aug;133:155217. (Diunduh dari: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2022.155217>)
2. Kementerian Kesehatan RI. Hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2018. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian RI. 2018.
3. Küme T, Acar S, Tuhan H, Çatlı G, Anık A, Çalan ÖG, et al. The Relationship between Serum Zonulin Level and Clinical and Laboratory Parameters of Childhood Obesity. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2017 Mar;9(1):31-8. (Diunduh dari: <https://doi.org/10.4274/jcrpe.3682>)
4. Aasbrenn M, Lydersen S, Farup PG. Changes in serum zonulin in individuals with morbid obesity after weight-loss interventions: a prospective cohort study. *BMC Endocr Disord*. 2020 Jul; 20:108. (Diunduh dari: <https://doi.org/10.1186/s12902-020-00594-5>)
5. WHO Expert Consultation. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention. *Lancet*. 2004;363(9403):157-63.
6. Sanmiguel C, Gupta A, Mayer EA. Gut Microbiome and Obesity: A Plausible Explanation for Obesity. *Current obesity reports*. 2015 Apr;4(2): 250. (Diunduh dari: <https://doi.org/10.1007/s13679-015-0152-0>)
7. Liu N, Liu T, Liang H, Wang H. Gut microbiota in obesity. *World Journal of Gastroenterology*, 2021 Jul;27(25):3837-50. (Diunduh dari: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8291023/>)
8. Magne F, Gotteland M, Gauthier L, Zazuetta A, Pesoa S, Navarrete P, et al. The Firmicutes/Bacteroidetes Ratio: A Relevant Marker of Gut Dysbiosis in Obese Patients? *Nutrients*. 2020 May;12(5). (Diunduh dari: <https://doi.org/10.3390/nu12051474>)
9. Indiani CMDSP, Rizzardi KF, Castelo PM, Ferraz LFC, Darrieux M, Parisotto TM. Childhood Obesity and Firmicutes/Bacteroidetes Ratio in the Gut Microbiota: A Systematic Review. *Child Obes*. 2018 Nov/Dec;14(8):501-09.
10. Koliada A, Syzenko G, Moseiko V, Budovska L, Puchkov K, Perederiy V, et al. Association between body mass index and Firmicutes/Bacteroidetes ratio in an adult Ukrainian population. *BMC Microbiol*. 2017 May 22;17(1):120.
11. Ahmadi AR, Sadeghian M, Alipour M, Taheri SA, Rahmani S, Abbasnezhad A. The Effects of Probiotic/Synbiotic on Serum Level of Zonulin as a Biomarker of Intestinal Permeability: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Iranian Journal of Public Health*. 2020 Jul; 49(7), 1222-31. (Diunduh dari: <https://doi.org/10.18502/ijph.v49i7.3575>)
12. Riviere AJ, Smith KS, Schaberg MN, Greene MW, Frugé AD. Plasma and fecal zonulin are not altered by a high green leafy vegetable dietary intervention: secondary analysis of a randomized control crossover trial. *BMC Gastroenterol*. 2022 Apr; (22)184. (Diunduh dari: <https://doi.org/10.1186/s12902-020-00594-5>)

- org/10.1186/s12876-022-02248-3)
13. Moreno-Navarrete JM, Sabater M, Ortega F, Ricart W, Fernández-Real JM. Circulating Zonulin, a Marker of Intestinal Permeability, Is Increased in Association with Obesity-Associated Insulin Resistance. *PLoS ONE*. 2012; 7(5). (Diunduh dari: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0037160>)
  14. Aasbrenn M, Lydersen S, Farup PG. Changes in serum zonulin in individuals with morbid obesity after weight-loss interventions: a prospective cohort study. *BMC Endocr Disord*. 2020 Jul 22;20(1):108.
  15. Ohlsson B, Orho-Melander M, Nilsson PM. Higher Levels of Serum Zonulin May Rather Be Associated with Increased Risk of Obesity and Hyperlipidemia, Than with Gastrointestinal Symptoms or Disease Manifestations. *Int J Mol Sci*. 2017 Mar;18(3):582.
  16. Stenman LK, Lehtinen MJ, Meland N, Christensen JE, Yeung N, Saarinen MT, et al. Probiotic With or Without Fiber Controls Body Fat Mass, Associated With Serum Zonulin, in Overweight and Obese Adults—Randomized Controlled Trial. *EbioMedicine*. 2016;13:190-200. (Diunduh dari: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2016.10.036>)
  17. Lamprecht M, Bogner S, Schippinger G, Steinbauer K, Fankhauser F, Hallstroem S, et al. Probiotic supplementation affects markers of intestinal barrier, oxidation, and inflammation in trained men; a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *J Int Soc Sports Nutr*. 2012; 9:45.
  18. Morkkala K, Röytiö H, Munukka E, Pitilä S, Ekblad U, Rönnemaa T, et al. Gut Microbiota Richness and Composition and Dietary Intake of Overweight Pregnant Women Are Related to Serum Zonulin Concentration, a Marker for Intestinal Permeability. *J Nutr*. 2016 Sept; 146(9):694–1700. (Diunduh dari: <https://doi.org/10.3945/jn.116.235358>)
  19. Townsend JR, Bender D, Vantrease WC, Sapp PA, Toy AM, Woods CA, et al. Effects of Probiotic (*Bacillus subtilis* DE111) Supplementation on Immune Function, Hormonal Status, and Physical Performance in Division I Baseball Players. *Sports*. 2018;6(3). (Diunduh dari: <https://doi.org/10.3390/sports6030070>)
  20. Liu ZH, Huang MJ, Zhang XW, Wang L, Huang NQ, Peng H, et al. Perioperative probiotic treatment on serum zonulin concentration and subsequent postoperative infectious complications after colorectal cancer surgery: a double-center and double-blind randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr*. 2013 Jan; 97(1):117-26.
  21. Perna S, Ilyas Z, Giacosa A, Gasparri C, Peroni G, Faliva MA, 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). (Diunduh dari: <https://doi.org/10.3390/nu13020666>)
  22. Rahayu ES, Mariyatun M, Putri Manurung NE, Hasan PN, Therdtatha P, Mishima R, et al. Effect of probiotic *Lactobacillus plantarum* Dad-13 powder consumption on the gut microbiota and intestinal health of overweight adults. *World J Gastroenterol*. 2021;27(1):107-28.

