

## “Leaky gut” mengawali terjadinya berbagai penyakit. Bagaimana dengan gambaran “healthy gut”?

Ika Fidianingsih<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup>Departemen Histologi dan Biologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Indonesia, Yogyakarta, Indonesia

Artikel Tinjauan Pustaka

### ABSTRAK

#### Kata Kunci:

*Leaky gut*, *Healthy gut*, barier usus, penyakit

#### Riwayat Artikel:

Dikirim: 23 Juli 2024

Diterima: 31 Juli 2024

Terbit: 31 Juli 2024

#### Korespondensi Penulis:

Ika\_fidianingsih@uii.ac.id

Terjadinya penyakit sangat dipengaruhi faktor lingkungan yang dapat masuk ke tubuh salah satunya melalui barier usus. Integritas barier usus terutama mikrobiota saat ini banyak dihubungkan dengan terjadinya berbagai penyakit seperti dispepsia, obesitas, diabetes melitus, penyakit kardiovaskuler, autoimun, gangguan psikiatri maupun kanker. Gangguan integritas dan peningkatan permeabilitas barier usus dikenal sebagai *leaky gut*. Namun diagnosis dan terapi *leaky gut* belum jelas. Tinjauan ini membahas bagaimana komponen normal barier usus (*healthy gut*) yaitu mikrobiota, lapisan mukus, berbagai macam sel epitel seperti enterosit, sel goblet, sel stem, sel panet, sel mikrofoid, produk sel tersebut, berbagai macam sel imun serta kemungkinan masing-masing komponen untuk pengembangan diagnosis dan terapi *leaky gut*.



### ABSTRACT

*The disease's occurrence is greatly influenced by the environment, which can enter the body through the intestinal barrier. The integrity of the intestinal barrier, especially the microbiota, is currently linked to the occurrence of various diseases such as dyspepsia, obesity, diabetes mellitus, cardiovascular disease, autoimmune disease, psychiatric disorders, and cancer. Disruption of the integrity and increased intestinal barrier permeability is known as a leaky gut. However, the diagnosis and therapy of leaky gut is not yet precise. This review discusses the normal picture of the intestinal barrier in a healthy adult, namely the microbiota, mucus layer, various types of epithelial cells such as enterocytes, goblet cells, stem cells, paneth cells, microfold cells, and various types of immune cells as well as the possibility of each component for developing a diagnosis of leaky gut.*

**Keywords:** *leaky gut; microbiota; barrier intestinal; healthy gut*

## 1. PENDAHULUAN

Terjadinya penyakit sangat dipengaruhi oleh faktor lingkungan. Usus yang panjangnya dapat mencapai delapan meter dengan luas permukaan sekitar 200-400 meter persegi setiap hari terpapar oleh berbagai macam hal yang berasal dari lingkungan baik makanan, obat, mikroorganisme, polusi dan bahan lainnya. Bahan-bahan tersebut dapat mengubah baik jumlah maupun kualitas barier biologi, kimia maupun fisik dari usus. Perubahan barier tersebut akhirnya dapat mempengaruhi

berbagai macam bahan dari lingkungan dalam berkontak langsung dengan usus dan bahkan memungkinkan terserap dan masuk ke dalam tubuh sehingga dapat mempengaruhi kesehatan.<sup>1</sup>

Saat ini banyak penyakit dihubungkan dengan perubahan dan kesehatan saluran cerna, seperti dispepsia, obesitas, diabetes melitus, penyakit kardiovaskular, autoimun, ansietas, depresi alzheimer dan juga kanker. Meta-analisis dari 24 studi sebanyak 2600 anak menunjukkan ada hubungan antara DM tipe 1 dengan ketidakseimbangan jumlah mikroorganisme dalam saluran pencernaan manusia (disbiosis mikrobiota usus).<sup>2</sup> Hasil studi meta-analisis juga menunjukkan pasien Alzheimer tanpa gangguan kognitif menunjukkan penurunan keragaman (diversitas) mikrobiota usus dibandingkan orang sehat.<sup>3</sup> Peningkatan disbiosis usus berkorelasi dengan beratnya penyakit mental dan *fatigue* atau kelelahan kronis.<sup>4</sup> Sebaliknya, pemberian bakteri baik untuk usus (probiotik) dapat memperbaiki kondisi depresi.<sup>5</sup> Penggunaan probiotik disertai makanan pendukung keseimbangan mikrobiota usus (prebiotik) pada pasien kanker payudara menunjukkan manfaat potensial dalam melawan obesitas dan dislipidemia, menurunkan TNF- $\alpha$  pro-inflamasi dan meningkatkan kualitas hidup.<sup>6</sup>

Penelitian tentang mikrobiota usus, disbiosis dan probiotik untuk kesehatan hampir terus mengalami peningkatan sejak 2007 sampai dengan 2022. Akhir-akhir ini *leaky gut* juga banyak dibahas dalam literatur ilmiah karena pada literatur awam pembahasan ini menjadi sangat *booming*.<sup>7,8</sup> *Leaky gut* atau kebocoran usus adalah peningkatan permeabilitas usus. Kebocoran usus dapat menyebabkan terjadinya inflamasi dan komponen yang belum terdigesti sempurna maupun antigen bakteri dapat masuk ke dalam tubuh. Kebocoran ini digambarkan sebagai hilangnya barrier usus. Barrier usus secara umum terdiri dari lapisan paling luar adalah mikrobiota komensal, lapisan musin, lapisan yang terdiri dari berbagai macam sel epitel dengan berbagai macam molekul adesi, serta lapisan paling dalam dibawah epitel yaitu sel-sel imun. Perubahan struktur dan komposisi keempat lapisan tersebut dapat menyebabkan peningkatan permeabilitas usus. Yang telah banyak diteliti selain perubahan komposisi mikrobiota adalah hilangnya molekul sambungan antar sel epitel (*tight junction*) yang merupakan komponen adesi penting pembatas epitel saluran cerna. Namun demikian, *leaky gut* masih menjadi masalah yang kontroversial dikalangan peneliti baik dari segi diagnosis maupun terapi.<sup>9</sup> Seseorang dengan *leaky gut* mengeluh diare kronis, kembung, ketidaknyamanan di daerah perut, mual, masalah kulit seperti jerawat atau eksim dan nyeri sendi.<sup>10</sup> Berbagai marker penanda masih terus dilakukan penelitian. Beberapa marker yang telah diketahui antara lain penurunan ekspresi protein adesi zonulin dan okludin, peningkatan inflamasi dan penurunan bakteri Laktobasilus.<sup>11</sup>

Untuk mempersiapkan paparan beragam dari lingkungan, Allah telah menciptakan sedemikain rupa usus dengan struktur berlapis untuk dapat memilah dan mempersiapkan molekul

yang dapat terabsorpsi serta untuk melindungi integritas permukaan epitel itu sendiri. Berbagai komponen baik mikrobiota, lapisan mukus, sel-sel epitel dan komponen sistem pertahanan tubuh dapat dipelajari kembali untuk mengembangkan ide penelitian terkait marker diagnosis. Selain itu, peningkatan pengetahuan terkait patogenesis terjadinya kebocoran usus dalam upaya pengembangan tatalaksana kebocoran usus dapat dilakukan dengan pengembalian fungsi dan keseimbangan barrier usus. Tinjauan pustaka ini bertujuan untuk meninjau kembali bagaimana gambaran usus yang normal terutama komponen barrier mukosa usus.

## **2. BARIER MIKROBIOTA MEMPERTAHANKAN PERMEABILITAS USUS**

Mikrobiota komensal atau flora normal dalam usus mempunyai peran yang sangat penting. Mikrobiota juga dapat menghasilkan beberapa jenis vitamin B dan vitamin K. Mikrobiota ini menyediakan kebutuhan kalori tubuh kurang lebih 10% dari makanan yang dikonsumsi yaitu dengan melakukan fermentasi karbohidrat yang tidak dapat dicerna untuk membentuk asam lemak rantai pendek (ALRP) yaitu asetat, butirat dan propionat. ALRP ini akan digunakan sebagai sumber energi mikrobiota tersebut dan juga energi bagi sel epitel permukaan usus sehingga dapat menjalankan fungsi dengan baik termasuk meningkatkan sekresi mukus yang juga merupakan barrier usus. Cukupnya ALRP yang dihasilkan oleh mikrobiota ini berhubungan dengan integritas dan kesehatan sel epitel usus serta keutuhan hubungan antar sel epitel. Dilaporkan bahwa manipulasi kadar ALRP di saluran usus melalui perubahan struktur mikrobiota berpotensi untuk pengobatan/pencegahan kanker.<sup>12</sup>

Jumlah dan komposisi mikrobiota yang berubah dikenal sebagai disbiosis mempengaruhi integritas barrier usus tersebut. Mikrobiota terbanyak (90%) dalam saluran cerna adalah Bakteriodes dan Firmicutes. Pada orang dewasa sehat komposisi Bakteriodes lebih banyak dibanding Firmicutes. Bakteri lain yang baik untuk integritas epitel misalnya Bifidobacterium dan Laktobasilus. Sebaliknya hasil tinjauan sistematis dari 60 studi bahwa obesitas dan kelebihan masa lemak menunjukkan penurunan kadar filum Bacteroidetes dan taksanya, serta peningkatan kadar filum Firmicutes dan taksanya dibandingkan dengan responden dengan berat badan normal.<sup>13</sup> Komposisi yang baik dari mikrobiota ini dapat merangsang ekspresi *Glucagon like peptide-1* (GLP1). GLP1 dapat menurunkan inflamasi, membantu meningkatkan integritas epitel dan meningkatkan produk dari sel panet yang bersifat antimikroba. Oleh karena itu, banyak bukti menunjukkan konsumsi bakteri baik (probiotik) maupun makanan yang mengandung serat yang penting bagi kehidupan probiotik (prebiotik) untuk menjaga keseimbangan jumlah dan variasi mikrobiota (atau disebut eubiosis) membantu pengobatan berbagai penyakit menular, disfungsi saluran pencernaan, gangguan inflamasi serta mengendalikan obesitas dan diabetes.<sup>14</sup>

### 3. KOMPOSISI BARIER MUKUS

#### 3.1 Mukus dari sel goblet

Mukus membentuk lapisan gel yang akan menutupi dan melindungi seluruh permukaan sel epitel supaya sel epitel terhindar dari abrasi mekanik maupun invasi atau melekatnya bakteri. Mukus ini dihasilkan oleh sel goblet yaitu sel yang terletak diantara sel-sel epitel absorptif. Mukus berisi glikoprotein dengan 80% karbohidrat dan 20% protein. Mukus utama dalam bentuk gel adalah *mucin 2, oligomeric mucus/gel-forming* (MUC2). Beberapa musin menempel pada permukaan apikal epitel seperti MUC1, MUC3, MUC4, MUC 13 dan MUC17 membentuk lapisan kaya karbohidrat yang disebut glikokalik. Hilangnya sel goblet maupun produksi musin yang berkurang menyebabkan peradangan saluran cerna. Studi menunjukkan bahwa suplementasi makanan tinggi lemak dan tinggi kolesterol disertai serat galakto-oligosakarida meningkatkan ekspresi Muc-2 dan menjaga kesinambungan lapisan musin. Sebaliknya, pada kasus kolitis ulseratif dan kanker kolon sering kali terjadi penurunan MUC2.<sup>15</sup>

#### 3.2 Immunoglobulin A

Pada mukus ini, juga terdapat imunoglobulin A yang dihasilkan oleh sel plasma yang terletak di lamina propria mukosa usus. Imunoglobulin A dapat mengalami transitis masuk ke enterosit untuk kemudian berada di permukaan enterosit. Penurunan level Ig A dihubungkan dengan penurunan barrier usus karena dapat meningkatkan kemampuan antigen untuk invasi ke gastrointestinal yang sehat.<sup>16</sup>

#### 3.3 Produk dari sel panet

Pada lapisan mukus ini, juga terdapat produk dari sel panet yaitu lisozim dan defensin atau kriptidin yang bersifat antimikroba. Defensin produknya meningkat jika ada mikroba dan merangsang rekrutmen sel dendritik ke lokasi infeksi. Sel panet terletak di dasar kript liuberkuhn dan mengalami regenerasi tiap 20 hari. Berkurangnya sel panet sering terjadi pada penyakit *irritable bowel disease* dan psoriasis.<sup>17</sup>

### 4. KOMPONEN BARIER EPITEL

#### 4.1 Enterosit

Pada permukaan usus halus terdapat beberapa sel permukaan yaitu sel enterosit, sel goblet, sel neuroendokrin, sel stem, sel panet, sel mikrofoid/membranous (M) dan sel limfosit intraepitelial. Terdapat juga sel Tuft yang berfungsi merangsang proliferasi sel goblet dan produksi musin. Sel yang paling banyak adalah sel enterosit yang merupakan sel epitel absorptif. Membran sel enterosit mempunyai protein transport dan energi yang memungkinkan absorpsi transeluler nutrien seperti asam amino, elektrolit, asam lemak rantai pendek, dan glukosa. Sel ini mempunyai tonjolan

sitoplasma atau disebut mikrovili/*brush border*. Brush border tidak hanya berfungsi untuk meningkatkan luas permukaan usus namun juga menyediakan enzim pencernaan yang membantu memecah nutrisi menjadi molekul yang lebih kecil untuk dapat diabsorpsi. Permukaan mikrovili juga ditutupi glikokaliks yang merupakan oleh glikoprotein yang penting untuk mencegah abrasi sel epitel itu sendiri. Permukaan sel ini tentunya juga menyediakan protein karier untuk membawa asam amino dan glukosa masuk ke dalam sel.<sup>18</sup> Di dalam sel absorpsi juga terdapat *fatty acid binding protein* (FABP) yang akan mengikat asam lemak dan monogliserida. Penelitian sebelumnya menunjukkan FABP merupakan biomarker barrier usus dihubungkan dengan beratnya psoriasis.<sup>19</sup>

Alkali fosfatase usus (IAP) adalah isozim yang diproduksi oleh enterosit di usus halus terutama usus bagian proksimal kemudian berada di brush border. IAP berfungsi membuang fosfat dari endotoksin bakteri patogen dan mencegah penetrasi bakteri. Dalam beberapa tahun terakhir, semakin banyak patologi yang diidentifikasi terkait dengan defisiensi IAP. Defisiensi IAP dapat meningkatkan permeabilitas usus, disbiosis mikrobiota, penurunan kemampuan defosforilasi, meningkatnya absorpsi endotoksin bakteri, inflamasi sistemik kronik dan menyebabkan injuri pankreas (Diabetes), dislipidemia dan steatosis hepar, injuri endotel (aterosklerosis dan penyakit jantung koroner), dan inflamasi ginjal.<sup>20</sup>

#### 4.2 Sel stem intestinal

Sel stem atau *intestinal stem cell* (ISC) adalah sel yang senantiasa dapat bermitosis dan berdiferensiasi menjadi berbagai sel di usus baik enterosit, sel goblet, sel panet, sel enteroendokrin, maupun sel M. Sel stem ini memainkan peran penting dalam menjaga kesehatan usus dengan terus memperbarui sel epitel atau beregenerasi secara berkala. Sel enterosit akan selalu digantikan setiap 3-5 hari. ISC berada di dasar kriptus usus. Proses pembaharuan yang konstan ini memastikan lapisan usus sehat dan berfungsi untuk penyerapan nutrisi dan pertahanan kekebalan tubuh. Tinjauan komprehensif menunjukkan fungsi dan metabolisme ISC dapat dikontrol dengan berbagai pola makan termasuk pembatasan kalori, puasa, diet tinggi lemak, ketogenik, dan tinggi gula, serta nutrisi berbeda termasuk vitamin, asam amino, serat makanan, dan probiotik. Oleh karena itu, intervensi pola makan yang menargetkan ISC dapat mencegah dan mengobati gangguan usus seperti kanker usus besar, penyakit radang usus, dan enteritis radiasi.<sup>21</sup>

#### 4.3 Sel enteroendokrin

Sel neuroendokrin terletak di bagian kriptus Lieberkuhn, dapat mensekresikan hormon seperti kolesistokinin, sekretin, GLP1, GLP2, dan *gastric inhibitory peptide* (GIP). Produk dari sel-sel ini misalnya sekretin dapat menstimulasi sekresi bikarbonat yang penting untuk proteksi sel-sel epitel usus. Hormon yang lain berfungsi mengontrol aktivitas pencernaan, peristaltik, dan penyerapan

makanan supaya berjalan dengan baik. GLP-2 menginduksi protein *tight junction* seperti ZO-1 dan okludin. GLP1 yang dihasilkan oleh Sel L neuroendokrin dilaporkan penting untuk meningkatkan integritas epitel intestinal, menurunkan peningkatan permeabilitas saluran cerna, mengaktifkan kelenjar brunner, merangsang sekresi musin dan menurunkan inflamasi.<sup>22</sup> Penurunan jumlah sel L dan produk GLP1 ditemukan pada individu dengan obesitas dan Diabetes melitus tipe 2.<sup>23</sup>

#### 4.4 Sel limfosit intraepitelial

Sel limfosit intraepitelial (IEL) terletak diantara enterosit. Jumlahnya cukup besar yaitu diantara 10 enterosit. IEL ada yang bersifat alami ada yang sudah spesifik terhadap antigen tertentu. IEL mempunyai kemampuan sitolitik terhadap antigen dan dapat menghasilkan sitokin pro inflamasi. Penelitian menunjukkan bahwa populasi IEL dipengaruhi oleh komposisi mikrobiota usus. Mikrobioma usus yang seimbang mendorong perkembangan regulasi IEL, sedangkan mikrobioma yang tidak seimbang dapat memicu perluasan IEL inflamasi, yang berkontribusi terhadap gangguan usus. Memahami interaksi kompleks antara IEL dan mikrobioma usus menjanjikan pengembangan strategi terapi baru untuk penyakit radang usus dan kondisi terkait usus lainnya.<sup>24</sup>

#### 4.5 Hubungan antar sel

Setidaknya terdapat tiga macam ikatan adesi antar sel epitel usus yaitu *tight junction*, *adherens junction*, dan desmosom. Ikatan *tight junction* berada pada posisi paling apikal dan merupakan taut ketat yang difasilitasi oleh protein kladin, *zonula occludens 1* (ZO1), *occludin* dan F-aktin. Taut ini memisahkan antara lumen usus dengan bagian dalam epitel. Apabila taut ini menghilang misalnya karena peningkatan sitokin pro inflamasi dapat menyebabkan protein yang berukuran cukup besar atau lipopolisakarida (LPS) bakteri dapat melewati celah antar epitel dan masuk ke lamina propia usus. Kondisi patologi yang berhubungan dengan defek *tight junction* ini antara lain *including inflammatory bowel disease* (IBD), obesitas, dan steatohepatitis non alkohol.<sup>25</sup>

*Adherens junction* melibatkan protein *E-cadherin*,  $\alpha$ -*catenin*,  $\beta$ -*catenin* yang berikatan dengan filamen aktin. Hubungan ini diperlukan untuk memperkuat ikatan antar epitel. Hilangnya ekspresi *E-cadherin* menyebabkan hilangnya integritas jaringan epitel dan berhubungan dengan kejadian IBD. Penelitian pada tikus yang mengalami delesi *E-cadherin* menunjukkan diare berdarah. Pada kasus kanker, penurunan ekspresi *E-cadherin* menunjukkan progresivitas kanker.<sup>26</sup>

Desmosom, terletak di bawah kompleks persimpangan apikal, dibentuk oleh interaksi antara filamen intermedia dengan desmoglein, *desmocollin*, desmoplakin dan keratin. Desmoglein mengatur ekspresi p38MAPK yang berperan dalam stabilitas barrier dan integritas *tight junction*.<sup>27</sup>

## 5. Gut Associated Lymphoid Tissue (GALT)

Untuk mendukung sistem imunitas saluran cerna, diantara sel sel enterosit terdapat sel epitel limfoid intraepitelial (IEL) dan sel M sedangkan di lamina propia terdapat *Innate Lymphoid Cells* (ILC), sel makrofag, sel dendritik, sel-sel imun alami (sel mast, netrofil, eosinofil) serta folikel limfoid yang tersusun atas sel-sel limfosit T CD4, sel limfosit B, dan sel plasma. Tidak seperti IEL, yang terletak diantara enterosit, ILC tersebar di lamina propia. ILC berkontribusi dalam mengatur integritas epitel, menjaga homeostasis dan mempertahankan kapasitas respons pro-inflamasi. Namun demikian, saat ini belum dapat dilaporkan bahwa defisiensi ILC dapat memiliki efek klinis yang nyata.<sup>24</sup>

Folikel limfoid utama dalam saluran cerna penyusun GALT disebut *Peyer's patches* (PP). PP adalah struktur limfoid oval yang tertanam dalam submukosa usus kecil, terutama ditemukan di ileum distal. Mereka tidak terdistribusi secara seragam tetapi lebih banyak dikelompokkan dalam kelompok 20-40, dengan panjang rata-rata 2-20 mm. Setiap PP menyerupai struktur berbentuk kubah dengan epitel khusus pada permukaan diantara enterosit yang dikenal sebagai sel M yang bertindak sebagai penjaga garis depan sistem kekebalan tubuh. Sel-sel M memiliki kantong apikal unik yang berisi sel limfosit B (sel limfosit intraepitelial) yang memfasilitasi pengambilan antigen (zat asing) dari lumen usus, sehingga akan mempercepat penangkapan antigen untuk dipresentasikan ke sel limfosit T CD4. Antigen dalam permukaan sel M juga dapat mengalami endositosis masuk ke vesikel yang berisi protease (katepsin-E). Sel dendritik didekat Sel M mempunyai prosesus sitoplasmik yang panjang *menembus tight junction* untuk dapat menangkap antigen di permukaan usus.<sup>18</sup>

Di bawah sel M ini, terdapat kompleks sel-sel kekebalan yaitu pada pusat germinal dan daerah interfolikular. Pusat germinal berisi sel B yang mengalami perubahan menjadi sel plasma. Sel B naif terletak disekitar pusat germinal yang siap bertemu antigen yang disajikan oleh sel penyaji antigen (APC) dan mengalami ekspansi klonal untuk berdiferensiasi menjadi sel plasma penghasil imunoglobulin (Ig) atau sel B memori. Ig A spesifik akan segera mengalami transitis melewati enterosit sehingga berada dalam permukaan epitel. Wilayah interfolikular, di sisi lain, adalah area padat yang dihuni oleh sel limfosit T, sel dendritik, dan makrofag. Sel limfosit T juga siap berkontak dengan APC untuk membentuk sel limfosit T memori yang sebagian akan berada diantara enterosit menjadi sel limfosit intraepitelial dan sebagian lain akan masuk sirkulasi sistemik. Sel intraepitelial spesifik dan Ig A mencegah invasi mikroba yang dapat merusak integritas epitel dan tentunya mempengaruhi komposisi dan jumlah mikrobiota komensal.<sup>18</sup>

Pada penyakit autoimun tertentu, GALT, seperti PP, dapat berkontribusi pada pengembangan sel Th17 autoimun serta produksi autoantibodi. Oleh karena itu, PP tidak hanya berfungsi sebagai tempat induktif untuk respon imun mukosa, tetapi juga sebagai penguat respon autoimun. Transportasi bakteri yang bergantung pada sel M ke PP dapat memulai respon autoimun tersebut.

Namun, penelitian untuk pengembangan terapi yang melibatkan sel M untuk autoimun masih diperlukan.<sup>28</sup>

## 6. Faktor yang mempengaruhi *healthy gut* menjadi *leaky gut*

*Leaky gut* dapat terjadi karena perubahan keseimbangan komponen barrier usus. Disbiosis yaitu ketidakseimbangan komunitas mikroba, dapat berkontribusi terhadap peningkatan permeabilitas usus. Misalnya, akibat berkurangnya bakteri baik seperti Laktobasilus dan Bifidobakterium yang berkontribusi terhadap produksi ALRP serta metabolit lain yang penting untuk kesehatan usus. Ketidakseimbangan mikrobiota ini dilaporkan berhubungan dengan kurangnya aktivitas fisik, makanan tinggi lemak jenuh, kurangnya konsumsi serat, konsumsi alkohol, antibiotik dan tinggi karbohidrat murni.<sup>29</sup>

Konsumsi alkohol kronis telah terbukti berhubungan dengan peningkatan permeabilitas usus, penghambatan transportasi vitamin dan nutrisi, serta penurunan penyerapan natrium dan air. Penelitian pada hewan coba juga menunjukkan bahwa pemberian alkohol secara akut menyebabkan kerusakan mukosa di usus kecil bagian atas termasuk ulserasi vili, pengikisan submukosa dan erosi hemoragik serta disfungsi *tight junction*. Peningkatan permeabilitas usus yang diinduksi alkohol memfasilitasi peningkatan translokasi endotoksin ke organ jauh menyebabkan peradangan dan kerusakan jaringan.<sup>29</sup>

Kekurangan mikronutrien tertentu, seperti zinc, vitamin A, dan vitamin D, dapat mengganggu fungsi barrier intestinal dan meningkatkan permeabilitas. Obat-obatan seperti antiinflamasi nonsteroid (NSAID) juga dapat dapat merusak keseimbangan mukus dan *tight junction*. Pengobatan kronis NSAID dapat mengubah komposisi bakteri usus dan memperburuk sitotoksitas asam empedu. NSAID menghambat siklooksigenase dan menghancurkan mitokondria, sehingga bakteri usus bertranslokasi ke dalam mukosa, kemudian lipopolisakarida yang dilepaskan dari mikrobiota usus bergabung dengan reseptor mirip Toll 4 dan menginduksi produksi oksida nitrat yang berlebihan dan sitokin pro-inflamasi.<sup>30</sup>

Faktor genetik seperti alergi terhadap makanan tertentu misalnya gluten dapat merangsang pelepasan protein zonulin sehingga mengganggu taut ketat. Kondisi stress baik fisik maupun psikologi dapat menyebabkan perubahan fungsi normal gastrointestinal seperti gangguan motilitas, permeabilitas, absorpsi ion, nutrisi maupun sekresi mukus. Stres psikologis telah terbukti mempengaruhi perjalanan klinis gangguan usus kronis seperti *Inflammatory bowel syndrome* (IBD) dan sindrom iritasi usus besar. Stres jangka panjang telah dikaitkan dengan peningkatan risiko dan jumlah kekambuhan pasien dengan kolitis ulseratif. Selain itu, penelitian yang menggunakan model hewan kolitis menemukan bahwa stres menyebabkan kolitis memburuk, meningkatkan reaktivasi



penyakit, mengurangi produksi lendir kolon, dan meningkatkan permeabilitas kolon. Peradangan kronis pada saluran pencernaan, seperti pada kasus IBD dapat menyebabkan kerusakan epitel dan aktivasi sistem imun, yang selanjutnya meningkatkan permeabilitas barrier. Peradangan di usus menyebabkan pelepasan sitokin seperti *tumor necrosis factor-alpha* (TNF- $\alpha$ ) dan *interleukin-13* (IL-13), yang secara langsung dapat mengganggu struktur dan fungsi *tight junction*.<sup>31</sup>

Infeksi usus oleh patogen seperti bakteri, virus, dan parasit dapat merusak sel epitel secara langsung atau merusak molekul adesi epitel usus dan meningkatkan permeabilitas barrier. Patogen dapat menghasilkan racun dan protease, yang dapat meningkatkan kerusakan sel dan apoptosis, mengubah transportasi ion melalui epitel dan mengganggu *tight junction* dan sitoskeleton.<sup>32</sup>

Kurangnya aliran darah ke usus, misalnya pada kasus syok hipovolemik atau dehidrasi, pasien yang sakit kritis, luka parah atau septik, dirawat di unit perawatan intensif dapat menyebabkan kerusakan sel dan disfungsi barrier. Peningkatan permeabilitas usus dikaitkan dengan perkembangan respon inflamasi sistemik karena adanya sindrom disfungsi organ multipel. Hal ini karena adanya sitokin proinflamasi dan *Damage-associated molecular patterns* (DAMPs) dilepaskan ke sirkulasi sistemik sehingga menstimulasi reseptor seperti Toll-4 dan mungkin reseptor pengenalan pola lainnya di usus dan mirip dengan bakteri, sehingga pada akhirnya menimbulkan efek merugikan pada berbagai organ termasuk usus.<sup>32</sup>

Pada seseorang dengan penyakit kronis seperti HIV, sirosis hati, virus hepatitis B atau C, steatohepatitis non-alkohol atau penyakit hati berlemak non-alkohol, pasien dengan penyakit radang usus, penyakit celiac, sindrom iritasi usus besar, obesitas dan beragam penyakit autoimun dapat terjadi tranlokasi mikroba enterik dari lumen usus ke lamina propia kemudian ke sirkulasi sistemik yang mendorong aktivasi sistem imun termasuk di saluran cerna.<sup>32</sup>

## 7. SIMPULAN

Barrier usus terdiri atas mikrobiota instestinal, mukus, sel-sel epitel instestinal dan produk yang dihasilkan, molekul yang terlibat dalam hubungan antar sel epitel, serta beragam sel-sel imun dalam lamina propia. Masing-masing komponen barrier usus tersebut saling berinteraksi dan bekerjasama untuk mendukung integritas satu sama lain. Semua berperan penting dalam mengatur keseimbangan mikrobiota, permeabilitas usus, mencegah antigen berbahaya masuk ke lingkungan internal, mencegah kebocoran usus, dan mencegah terjadinya inflamasi. Usaha mempertahankan integritas masing-masing komponen (*healthy gut*) dapat mencegah *leaky gut* dan berbagai penyakit lainnya.

## Deklarasi Konflik Kepentingan

Tidak ada konflik kepentingan terkait penulisan artikel ini.

## Ucapan Terima Kasih

Ucapan terima kasih disampaikan kepada dr. Aini atas kuliahnya yang menginspirasi, kepada panitia Workshop Writing Camp Artifisial Intelegence 2024 dan Lomba Penulisan Karya Ilmiah BIKKM yang telah mendorong selesainya tulisan ini.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Fasano A. All disease begins in the (leaky) gut: Role of zonulin-mediated gut permeability in the pathogenesis of some chronic inflammatory diseases. *F1000Res*. 2020;9(69):1–12.
2. Jamshidi P, Hasanzadeh S, Tahvildari A, Farsi Y, Arbabi M, Mota JF, et al. Is there any association between gut microbiota and type 1 diabetes? A systematic review. *Gut Pathog*. 2019;11(1):1–10. Available from: <https://link.springer.com/articles/10.1186/s13099-019-0332-7>
3. Hung CC, Chang CC, Huang CW, Nouchi R, Cheng CH. Gut microbiota in patients with Alzheimer's disease spectrum: a systematic review and meta-analysis. 2022;14(1): 477-96. Available from: [www.aging-us.com](http://www.aging-us.com)
4. Safadi JM, Quinton AMG, Lennox BR, Burnet PWJ, Minichino A. Gut dysbiosis in severe mental illness and chronic fatigue: a novel trans-diagnostic construct? A systematic review and meta-analysis. *Molecular Psychiatry*. 2022;27:141–53.
5. Ferrari S, Mulè S, Parini F, Galla R, Ruga S, Rosso G, et al. The influence of the gut-brain axis on anxiety and depression: A review of the literature on the use of probiotics. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*. 2024;14: 237–55.
6. Thu MS, Ondee T, Nopsopon T, Farzana IAK, Fothergill JL, Hirankarn N, et al. Effect of Probiotics in Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biology*. 2023;12.
7. Pezzino S, Sofia M, Mazzone C, Litrico G, Agosta M, La Greca G, et al. Exploring public interest in gut microbiome dysbiosis, NAFLD, and probiotics using Google Trends. *Sci Rep*. 2024 Dec 1;14(1).
8. Eske J. What to know about leaky gut syndrome [Internet]. *Medical News Today*. 2024 [cited 2024 May 25]. Available from: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/326117>
9. Liang L, Saunders C, Sanossian N. Food, gut barrier dysfunction, and related diseases: A new target for future individualized disease prevention and management. *Food Science and Nutrition*. 2023;11:1671–704.
10. Lacy BE, Wise JL, Cangemi DJ. Leaky Gut Syndrome: Myths and management *l e a k y g u t s y n d r o m e : m y t h s a n d m a n a g e m e n t*. *Gastroenterology & Hepatology*. 2024;20.
11. Al-Ayadhi L, Zayed N, Bhat RS, Moubayed NMS, Al-Muammar MN, El-Ansary A. The use of biomarkers associated with leaky gut as a diagnostic tool for early intervention in autism spectrum disorder: a systematic review. *Gut Pathogens*. 2021;13.
12. Al-Qadami GH, Secombe KR, Subramaniam CB, Wardill HR, Bowen JM. Gut Microbiota-Derived Short-Chain Fatty Acids: Impact on Cancer Treatment Response and Toxicities. *Microorganisms*. 2022;10.
13. Komodromou I, Andreou E, Vlahoyiannis A, Christofidou M, Felekkis K, Pieri M, et al. Exploring the Dynamic Relationship between the Gut Microbiome and Body Composition across the Human Lifespan: A Systematic Review. *Nutrients*. 2024;16.
14. Afzaal M, Saeed F, Shah YA, Hussain M, Rabail R, Socol CT, et al. Human gut microbiota in health and disease: Unveiling the relationship. *Frontiers in Microbiology*2022;13.

15. Grondin JA, Kwon YH, Far PM, Haq S, Khan WI. Mucins in Intestinal Mucosal Defense and Inflammation: Learning From Clinical and Experimental Studies. *Frontiers in Immunology*. 2020;11.
16. MacPherson AJ, McCoy KD, Johansen FE, Brandtzaeg P. The immune geography of IgA induction and function. *Mucosal Immunology*. 2008;1: 11–22.
17. Constantin C, Surcel M, Munteanu A, Neagu M. Insights into Nutritional Strategies in Psoriasis. *Nutrients*. 2023;15.
18. Kierszenbaum AL, Tres LL. *Histology and cell biology : an introduction to pathology*. 787 p.
19. Sikora M, Stec A, Chrabaszcz M, Waskiel-Burnat A, Zaremba M, Olszewska M, et al. Intestinal fatty acid binding protein, a biomarker of intestinal barrier, is associated with severity of psoriasis. *J Clin Med*. 2019;8(7).
20. Kühn F, Duan R, Ilmer M, Wirth U, Adiliaghdam F, Schiergens TS, et al. Targeting the Intestinal Barrier to Prevent Gut-Derived Inflammation and Disease: A Role for Intestinal Alkaline Phosphatase. *Visceral Medicine*. 2021;37: 383–93.
21. Fan H, Wu J, Yang K, Xiong C, Xiong S, Wu X, et al. Dietary regulation of intestinal stem cells in health and disease. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*. 2023;74: 730–45.
22. Abdalqadir N, Adeli K. GLP-1 and GLP-2 Orchestrate Intestine Integrity, Gut Microbiota, and Immune System Crosstalk. *Microorganisms*. 2022;10..
23. Osinski C, Le Gléau L, Poitou C, de Toro-Martin J, Genser L, Fradet M, et al. Type 2 diabetes is associated with impaired jejunal enteroendocrine GLP-1 cell lineage in human obesity. *Int J Obes*. 2021;45(1):170–83.
24. Montalban-Arques A, Chaparro M, Gisbert JP, Bernardo D. The Innate Immune System in the Gastrointestinal Tract: Role of Intraepithelial Lymphocytes and Lamina Propria Innate Lymphoid Cells in Intestinal Inflammation. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2018;24:1649–59.
25. Lee B, Moon KM, Kim CY. Tight junction in the intestinal epithelium: Its association with diseases and regulation by phytochemicals. *J Immunol Res*. 2018;2018(ID 2645465).
26. Kaszak I, Witkowska-Piłaszewicz O, Niewiadomska Z, Dworecka-Kaszak B, Toka FN, Jurka P. Role of cadherins in cancer—a review. *International Journal of Molecular Sciences*. AG; 2020;20: 1–17.
27. Schlegel N, Boerner K, Waschke J. Targeting desmosomal adhesion and signalling for intestinal barrier stabilization in inflammatory bowel diseases—Lessons from experimental models and patients. *Acta Physiologica*. 2021;231(1).
28. Kobayashi N, Takahashi D, Takano S, Kimura S, Hase K. The Roles of Peyer’s Patches and Microfold Cells in the Gut Immune System: Relevance to Autoimmune Diseases. *Front Immunol*. 2019;10.
29. Aleman RS, Moncada M, Aryana KJ. Leaky Gut and the Ingredients That Help Treat It: A Review. *Molecules*. 2023;28.
30. Wang X, Tang Q, Hou H, Zhang W, Li M, Chen D, et al. Gut Microbiota in NSAID Enteropathy: New Insights From Inside. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2021;11.
31. Ghosh SS, Wang J, Yannie PJ, Ghosh S. Intestinal barrier dysfunction, LPS translocation, and disease development. *J Endocr Soc*. 2020;4(2).
32. Assimakopoulos SF, Triantos C, Maroulis I, Gogos C. The Role of the Gut Barrier Function in Health and Disease. *Gastroenterology Res*. 2018;11(4):261–3.