



Peranan *Gut* Mikrobiota dalam Patogenesis *Inflammatory Bowel Disease* dan Pendekatan Terapi Probiotik

Sigit Triyus Priyantoro, * Syifa Mustika **

*PPDS1 Ilmu Penyakit Dalam, **Supervisor Divisi Gastroentero Hepatologi,
Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya,
RS Saiful Anwar Malang, Jawa Timur, Indonesia

ABSTRAK

Mikrobiota merupakan sekumpulan mikroorganisme (bakteri, *archae*, *eukaryote*, dan virus) yang hidup pada *host* atau tempat khusus pada *host*, seperti saluran cerna manusia. Mikrobiota atau mikroorganisme sangat penting pada hewan dan manusia untuk melindungi permukaan mukosa, khususnya saluran cerna. Terdapat kurang lebih 500-1000 spesies mikrobiota di dalam saluran pencernaan, didominasi oleh bakteri anaerobik. Mikroorganisme atau mikrobiota sangat penting untuk melindungi permukaan mukosa hewan dan manusia, terutama saluran cerna. Penyakit yang dikaitkan dengan kondisi *dysbiosis* mikrobiota saluran cerna antara lain *inflammatory bowel disease* (IBD), dan penyakit alergi atau atopi. Konsep ini yang mendasari penggunaan probiotik dalam penatalaksanaan penyakit.

Kata kunci: Mikrobiota, *dysbiosis*, *inflammatory bowel disease* (IBD)

ABSTRACT

Microbiota are microorganisms (bacteria, archae, viruses, eukaryote) living in host or special location such as in human gastrointestinal tract. Microbiota microorganism is very important in animal and human to protect mucosal surfaces, especially digestive tract. There are approximately 500-1000 microbiota species in the gastrointestinal tract, dominated by anaerobic bacteria. Microorganism or microbiota are very important to protect mucosal surface, especially in gastrointestinal tract. Various diseases associated with gastrointestinal microbiota dysbiosis conditions are inflammatory bowel disease (IBD) and allergic or atopic disease. This concept underlies the use of probiotics in management of diseases like in Inflammatory bowel disease. **Sigit Triyus Priyantoro, Syifa Mustika. Role of Gut Microbiota in the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease and Use of Probiotics.**

Keywords: Microbiota, *dysbiosis*, *inflammatory bowel disease* (IBD)

PENDAHULUAN

Mikrobiota

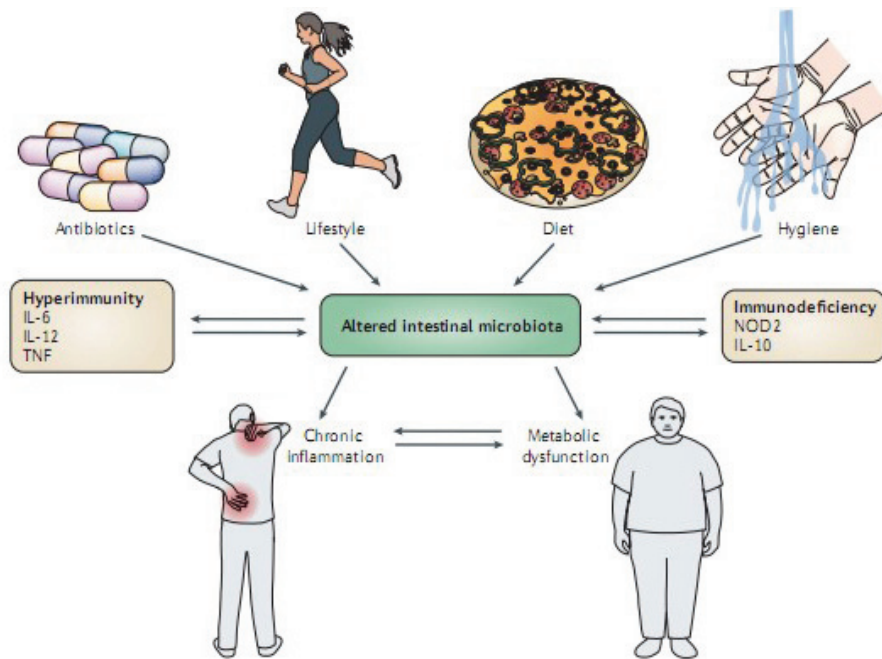
Mikrobiota merupakan sekumpulan mikroorganisme termasuk bakteri, *archae*, *eukaryote*, dan virus yang hidup pada *host* atau tempat khusus, seperti saluran cerna pada manusia. Pada hewan dan manusia, mikroorganisme atau mikrobiota sangat penting untuk melindungi permukaan mukosa terutama pada saluran pencernaan. Mikrobiota normal saluran pencernaan didominasi oleh bakteri anaerobik,¹ terdapat kurang lebih 500-1000 spesies mikrobiota yang hanya terdiri dari beberapa *phyla* bakteri.^{2,3} Jumlah mikrobiota meningkat dari proksimal ke distal saluran pencernaan, di dalam lambung terdapat kurang lebih 10^1 sel mikroba per gram

jaringan, di duodenum 10^3 , jejunum 10^4 , ileum 10^7 , dan di kolon mencapai 10^{12} . Mikroba ini sebagian kecil menempel di jaringan dan mukosa, terbanyak di dalam lumen.⁴ *Proteobacteria* dan *Akkermansia muciniphila* menempel dan hidup di dalam lapisan mukosa saluran pencernaan yang dekat dengan jaringan.^{5,6} Kolonisasi mikrobiota pada *host* berawal sejak proses kelahiran berlanjut seiring perkembangan *host*.

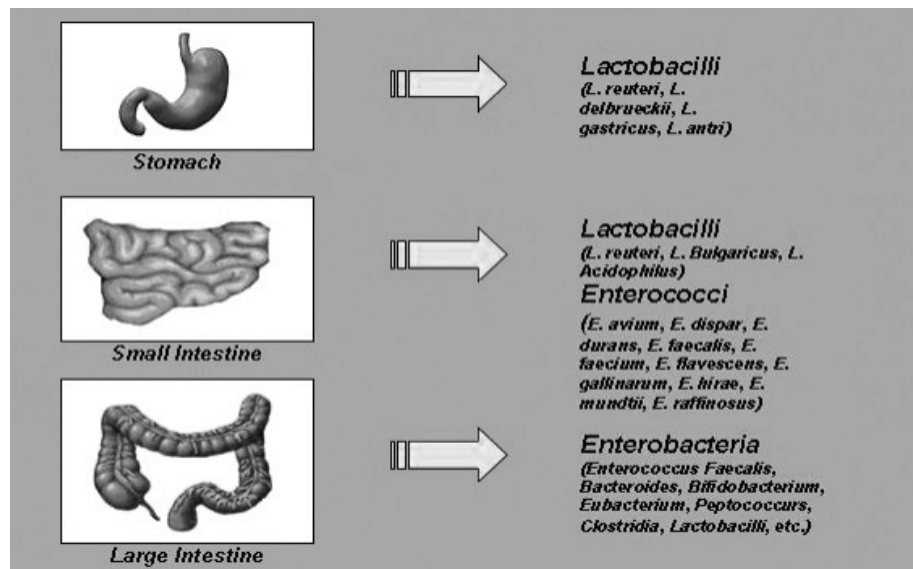
Mikrobiota dalam saluran cerna terdiri dari 10^{13-14} mikroorganisme dengan komposisi berbeda antar individu dan selama kehidupan individu. Banyak faktor yang berperan dalam komposisi mikrobiota di saluran pencernaan, antara lain diet, usia,

obat-obatan, penyakit penyerta, stres, dan gaya hidup (**Gambar 1**).

Di dalam saluran cerna terdapat dua kelompok besar mikroorganisme, yaitu mikroorganisme menguntungkan (*friendly bugs*), seperti gram positif *Lactobacili* dan *Bifidobacteria* (>85% total bakteri saluran pencernaan), kelompok kedua yaitu bakteri atau mikroorganisme potensial patogen yang berada dalam simbiosis. Data menunjukkan bahwa mikrobiota intestinal memberikan energi untuk metabolisme imunitas sel *host*. Dalam konsep ini, keadaan *disequilibrium* mikrobiota dapat mengakibatkan penyakit baik gastrointestinal maupun ekstra-intestinal.



Gambar 1. Faktor yang mempengaruhi komposisi dan efek *dysbiosis* pada *host*⁷



Gambar 2. Komposisi dan distribusi mikrobiota saluran pencernaan⁸

Peranan Mikrobiota

Mikrobiota berperan dalam banyak kondisi fisiologis *host*, antara lain terhadap perkembangan mukosa saluran pencernaan, *innate immune system*, *adaptive immune system*, penyakit atopi, dan *inflammatory bowel disease*.

PEMBAHASAN

Mikrobiota Saluran Cerna dan *Inflammatory Bowel Disease*

Inflammatory bowel disease (IBD) terbagi menjadi dua kelainan intestinal kronis,

yaitu *crohn disease* (CD) dan *ulcerative colitis* (UC). CD ditandai dengan inflamasi dalam dengan gambaran granuloma, bisa terjadi pada semua saluran pencernaan, paling sering pada ileum dan *caecum*; UC sebagian besar hanya terjadi di kolon, terutama kolon distal dan rektum dengan ulserasi lebih superfisial.⁹ Pencetus IBD belum jelas, dikatakan melibatkan banyak faktor dan kompleks antara lain sistem imunitas, faktor lingkungan (stres, diet), infeksi patogen saluran cerna (*Mycobacterium avium* subspesies *paratuberculosis*, *Clostridium*

difficile, *Enterotoxigenic bacterioides fragilis*, invasive *E. coli*, *Campylobacter* spp, *Salmonella* spp) dan genotip *host*. Berbagai data menunjukkan kejadian IBD disebabkan oleh respons inflamasi yang tidak tepat terhadap mikroba intestinal pada *host* yang sesuai. Berbagai studi yang mencoba menjelaskan peran mikrobiota terhadap kejadian IBD menghasilkan simpulan bahwa IBD merupakan interaksi mikrobial dan sel imun *host*. Terdapat interaksi antara mikroba saluran pencernaan dan sel *host*. Molekul mikroba, seperti *lipopolisaccharide*, *peptidoglycan*, *flagellins*, dan DNA bakteri dikenali oleh reseptor spesifik intestinal yang disebut TLRs dan *nucleotide oligomerisation binding domains* (NOD)-like receptor. Polimorfisme yang terjadi pada beberapa reseptor (NOD2, TLR4, CARD15) dikatakan berhubungan dengan peningkatan risiko kejadian IBD pada hewan coba atau pada manusia.¹⁰ Beberapa studi menunjukkan penurunan ekspresi α -defensins pada ileum *crohn disease* dan β -defensins. Kolon pada pasien IBD, CD, dan UC menunjukkan deplesi peptida normal yang disekresikan usus yang mempunyai efek anti-mikroba, seperti *defensins*, *lysozyme*, *cathelicidins*, dan *secretory immunoglobulin*. Selain itu, pada pasien IBD ditemukan kurangnya keragaman mikrobiota *phyla* pada mukosa maupun pada feses, yaitu *Bacteroidetes* dan *Firmicutes*, yang berfungsi menjaga kesehatan saluran cerna.¹¹ Secara *in vitro*, sel mononuklear di perifer distimulasi oleh *Firmicutes prausnitzii*. Selain itu, *F. prausnitzii* juga menurunkan produksi IL-2 dan IFN- γ , dan menstimulasi sekresi IL-10. Pemberian oral *F. prausnitzii* hidup menurunkan ekspresi TNBS (2,4,6-trinitrobenzenesulfonic acid) pada UC dan memperbaiki *dysbiosis*. Pertumbuhan *E. coli* meningkat pada IBD; *E. coli* pada CD mengekspresikan *uropathic-like virulence* yang memfasilitasi invasi mukosa saluran cerna. Perubahan susunan mikrobiota (*dysbiosis*) disimpulkan mempunyai kontribusi terhadap keparahan IBD.¹²

Probiotik sebagai Bagian suatu Terapi

Adanya peranan mikrobiota *dysbiosis* terhadap patogenesis berbagai penyakit seperti IBD dan atopi, menjadikan koreksi *dysbiosis* mikrobiota sebagai salah satu cara mengatasi atau mengurangi keparahan penyakit, antara lain dengan pendekatan terapi probiotik. Probiotik merupakan bakteri





yang sengaja diberikan untuk memberikan manfaat bagi kesehatan, seperti golongan *Lactobacilli spp.* dan *Bifidobacteria spp.* Probiotik mempunyai manfaat terhadap

mukosa saluran cerna melalui beberapa mekanisme antara lain supresi pertumbuhan bakteri patogen, memperbaiki sawar mukosa, dan menstimulasi sistem imun sel *host*.

Probiotik menghasilkan asam lemak rantai pendek yang akan menurunkan pH saluran cerna dan menghasilkan protein bakterisidal. Hasil fermentasi bakteri terhadap makanan mengandung serat akan menghasilkan asam butirat (*butyric acid*) yang menyuburkan koloni *enterocytes* yang akan mempertahankan integritas mukosa.¹⁴⁻¹⁶ Selain itu, DNA probiotik juga bisa menghambat apoptosis sel ECs, probiotik juga memperbaiki gejala dismotilitas saluran cerna.

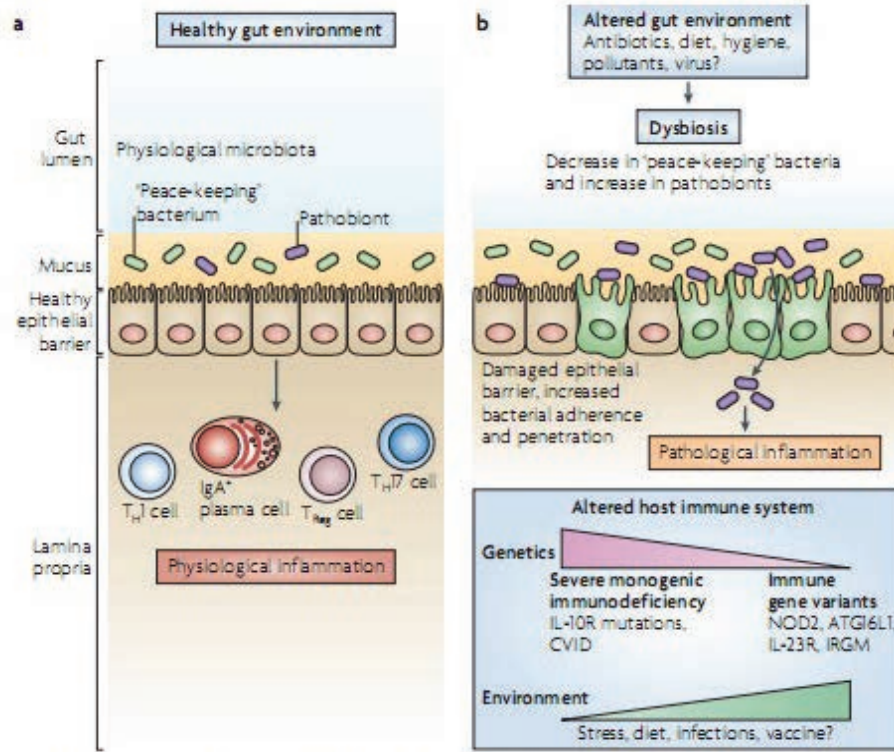
Probiotik sebagai Bagian Terapi Inflammatory Bowel Disease (IBD)

Peranan probiotik dalam pengobatan IBD adalah sebagai *ecological treatment*. Rasionalisasi penggunaannya antara lain:

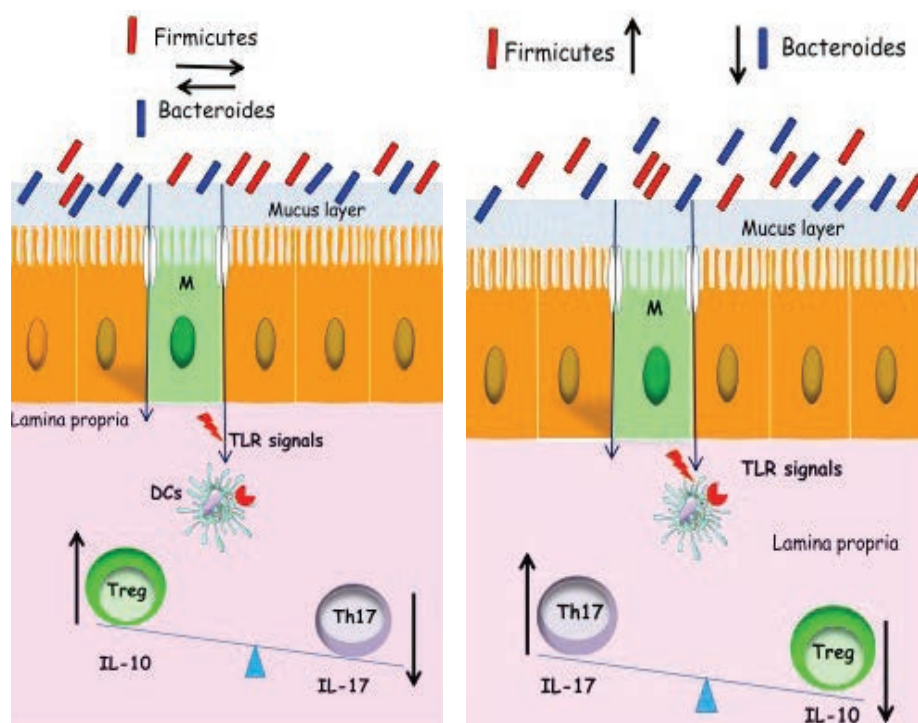
1. Beberapa *strain* probiotik dapat menginduksi sekresi peptida bersifat antimikroba oleh sel saluran pencernaan. Peptida antimikroba ini bisa disekresi langsung oleh bakteri (*bacteriocin*) atau sel epitel *Paneth* (*defensing*) dan dapat mengatur jumlah bakteri di mukosa saluran cerna. Pada CD tampak kekurangan *defensing factor* dan probiotik.
2. Probiotik juga dapat memperbaiki integritas pertahanan saluran cerna. Pada patogenesis IBD diketahui bahwa peningkatan permeabilitas saluran cerna berperan penting, sehingga pemakaian probiotik dapat menormalkan permeabilitas saluran cerna, selain itu golongan *Lactobacilli* dapat menghambat adhesi bakteri patogen di saluran cerna dengan menghasilkan musin yang bersifat protektif.
3. Beberapa golongan probiotik dapat berperan sebagai imunomodulator, sehingga akan menstimulasi imunitas *innate* dan memberi respons toleransi terhadap imunitas adaptif pada Th1, Th2 atau Th3.

Pada penelitian hewan coba model IBD (*Inflammatory Bowel Disease*), pemberian VSL#3 probiotik menunjukkan normalisasi fungsi pertahanan pada IL-10, VSL#3 merupakan komposisi delapan organisme gram positif, antara lain: *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium breve*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus delbrueckii spp. Bulgaricus*, *Lactobacillus plantarum* dan *Streptococcus salivarius spp. Thermophiles*.

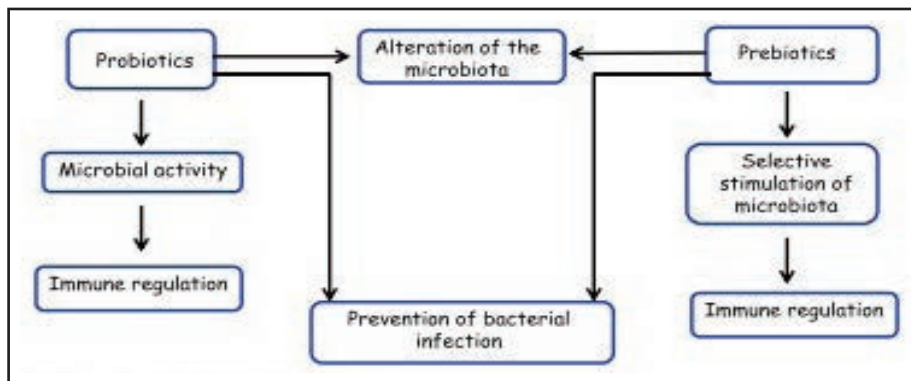
Berdasarkan data studi, probiotik mempunyai peran penting dalam pengobatan



Gambar 3. Perbedaan interaksi mikrobiota pada saluran cerna sehat (a), dan saluran cerna dengan *dysbiosis* mikrobiota (b)¹³



Gambar 4. Homeostasis imun dan gangguan keseimbangan mikrobiota saluran pencernaan¹⁷



Gambar 5. Peranan probiotik dan prebiotik dalam imunitas dan pertahanan infeksi.¹⁷

IBD. Meskipun hasil percobaan klinis secara statistik kurang mendukung, mungkin karena keterbatasan jumlah, akan tetapi pemberian probiotik masih dapat dipertimbangkan berdasarkan kondisi individu dan ketidakseimbangan mikrobiota saluran cerna.

Simpulan

Mikrobiota dalam saluran pencernaan banyak yang bermanfaat bagi *host* (manusia), yang bisa dijadikan landasan terapi penyakit yang sudah diketahui akibat *dysbiosis* mikrobiota, antara lain IBD.

DAFTAR PUSTAKA

1. Clemente JC, Ursell LK, Parfrey LW, Knight R. The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view. *Cell* 2012;148(6):1258-70.
2. Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature* 2012;486(7402):207-14.
3. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2012;464(7285):59-65. doi:10.1038/nature08821.
4. Sekirov I, Russell SL, Antunes LC, Finlay BB. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev*. 2010;90(3):859-904.
5. Sina C, Lipinski S, Gavrilova O, Aden K, Rehman A, Till A, et al. Extracellular cathepsin K exerts antimicrobial activity and is protective against chronic intestinal inflammation in mice. *Gut* 2013;62(4):520-30. doi: 10.1136/gutjnl-2011-300076. [Epub 2012 Mar 22].
6. Swidsinski A, Loening-Baucke V, Lochs H, Hale LP. Spatial organization of bacterial flora in normal and inflamed intestine: A fluorescence in situ hybridization study in mice. *World J Gastroenterol*. 2005;11(8):1131-40.
7. Sommer F, Backhed F. The gut microbiota masters of host development and physiology. *Nature Reviews Microbiology* 2013;11(4):227-38.
8. Purchiaroni F, Tortora A, Gabrielli M, Bertucci F, Gigante G, Ianiro G, et al. The role of intestinal microbiota and the immune system. *Eur Rev for Med Pharmacol Sci*. 2013;17(3):323-33.
9. Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med*. 2002;347:417-29.
10. Noomen CG, Hommes DW, Fidder HH. Update on genetics in inflammatory disease. *Best Pract ResClin Gastroenterol*. 2009;23(2):233-43.
11. Swidsinski A, Loening-Baucke V, Vaneechoutte M, Doerffel Y. Active crohn's disease and ulcerative colitis can be specifically diagnosed and monitored based on the biostructure of the fecal flora. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14(1):147-61.
12. Collins SM. A case for an immunological basis for irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002;122:2078-80.
13. Cerf-Bensussan N, Gaboriau-Routhiau V. The immune system and the gut microbiota: Friends or foes? *Nat Rev Immunol*. 2010;10(10):735-44.
14. O'Mahony L, McCarthy J, Kelly P, Hurley G, Luo F, Chen K, et al. *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* in irritable bowel syndrome: Symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology* 2005;128(3):541-51.
15. Guyonnet D, Chassany O, Ducrotte P, Picard C, Mouret M, Mercier CH, et al. Effect of a fermented milk containing *Bifidobacterium animalis* DN-173 010 on the health related quality of life and symptoms in irritable bowel syndrome in adults in primary care: A multicentre, randomized, double-blind, controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26(3):475-86.
16. Moayyedi P, Ford AC, Talley NJ, Cremonini F, Foxx-Orenstein AE, Brande LJ, et al. The efficacy of probiotics in the therapy of irritable bowel syndrome: A systematic review. *Gut* 2010;59(3):325-32.
17. Magrone T, Jirillo E. The interaction between gut microbiota and age-related changes in immune function and inflammation. *Immun Ageing* 2013;10(1):31.