

# 1. PENDAHULUAN

## 1.1.Latar Belakang

Kesehatan menjadi hal yang sangat diperlukan bagi setiap individu. Kebanyakan orang tidak memedulikan kesehatan tubuhnya karena kesibukan keseharian. Banyak terjadi setiap individu cenderung hidup dengan pola tidak sehat seperti konsumsi makanan *fast food*, makanan tinggi lemak dan gula, tidak pernah berolahraga, kurangnya tidur akibat tuntutan pekerjaan maupun pendidikan. Produk pangan fungsional dikembangkan untuk mengatasi masalah ini karena banyaknya efek positif yang ditimbulkan dari mengkonsumsinya. Salah satu produk pangan yang berperan besar untuk tubuh adalah probiotik. Seiring bertumbuhnya pasar global produk probiotik menjadi lebih besar, angka permintaan pada produk probiotik pun juga semakin meningkat. Menurut Technavio (2019) memperkirakan kebutuhan pasar probiotik akan meningkat menjadi 24,35 milyar USD (2019-2023).

Fuller (1991) menyatakan peran probiotik baik dalam bentuk sel kering ataupun dibuat produk fermentasi dapat memberikan efek positif pada mikroflora dalam jumlah yang sesuai. Probiotik memiliki peranan fisiologis dalam menjaga keseimbangan mikroflora saluran pencernaan yang dapat menciptakan suatu ekosistem yang unik sehingga muncul adanya interaksi kompleks yang bekerja secara sinergis dan antagonis tergantung strain yang terlibat, jumlah, dan aktivitas metaboliknya (Atuma *et al.*, 2001). Usus manusia mempunyai sistem kekebalan yang dapat mengidentifikasi adanya masalah seperti bakteri asing, dan memiliki sistem pertahanan terhadap bahaya tersebut. Sistem pencernaan manusia memiliki 2 fase positif dan negatif. Fase positif (*eubiosis*) merupakan adanya keseimbangan populasi bakteri baik pada sistem pencernaan. Sedangkan fase negatif (*dysbiosis*), merupakan adanya ketidakseimbangan mikroflora yang dimana populasi bakteri patogen lebih banyak dibandingkan bakteri baik.

Menurut Chin *et al.*, (2000) pengaruh probiotik dapat memperbaiki gejala penyakit diare, *irritable bowel syndrome*, penyakit usus, kanker, hiperlipidemia, dan penyakit hati (*Antibiotic-Associated Diarrhea*) (Chin *et al.*, 2000). Mekanisme probiotik dalam pola

konsumsi dapat menstimulasi sistem imun dan memproduksi nutrisi seperti asam lemak, vitamin, asam amino (arginin, sistein, glutamin), *polyamine*, dan juga antioksidan (Brown & Valiere, 2004).

Selama manusia hidup, diperkirakan mengonsumsi sekitar 50-60 ton makanan yang terdiri atas makronutrien, mikronutrien, bahan kimia, dan racun. Sistem pencernaan manusia merupakan salah satu sistem pencernaan yang kompleks, terdapat lapisan yang melindungi dan memelihara yang disebut mukosa. Setiap hari sistem pencernaan menyerap nutrisi makanan, tetapi juga dilewati adanya bakteri patogen, racun, *antigen* makanan. Sistem penghalang diperlukan untuk mencegah bahan berbahaya agar tidak terserap tubuh. Sistem penghalang dibantu oleh beberapa faktor, antara lain antimikroba, *immunoglobulin*, dan sitokin (Mu *et al.*, 2017). Tetapi, bila beberapa faktor tersebut terjadi masalah atau kelainan, maka permeabilitas usus dapat meningkat sehingga menyebabkan usus bocor atau "*Leaky Gut Syndrome*". *Leaky Gut Syndrome* adalah salah satu penyakit pada pencernaan yang menjadi masalah masyarakat seluruh dunia. *Leaky gut syndrome* adalah penyakit dimana kondisi bakteri dan racun dari saluran pencernaan ikut terserap oleh usus sehingga dapat masuk pada aliran darah dari inang yang menyebabkan bahaya bagi tubuh (Michielan & D'Inca, 2015). Akibat dari kebocoran usus tersebut, berbagai kemungkinan penyakit juga dapat ditimbulkan seperti radang usus, autoimun, penyakit *celiac*, hepatitis, *diabetes* tipe 1, dan *sclerosis* (Li *et al.*, 2015). Adapun berbagai faktor yang mempengaruhi permeabilitas usus sehingga menyebabkan timbulnya sindrom usus bocor, yaitu konsumsi alkohol yang berlebihan, senyawa dari turunan makanan, dan disbiosis mikrobiota usus (Mu *et al.*, 2017).

Potensi probiotik terhadap kesehatan tubuh manusia merupakan kajian yang perlu dipelajari. *Review* yang membahas tentang probiotik sudah banyak dilakukan, tetapi belum banyak *review* yang menjelaskan probiotik untuk terapi *Leaky Gut Syndrome* atau sindrom usus bocor serta manfaat kesehatan lainnya pada sistem pencernaan. Maka *review* ini akan membahas lebih lengkap tentang mekanisme probiotik memperbaiki penyakit sindrom usus bocor dan manfaat kesehatan untuk sistem pencernaan.

## 1.2. Tinjauan Pustaka

### 1.2.1. Probiotik

Probiotik merupakan salah satu produk pangan fungsional yang memiliki banyak manfaat positif bagi tubuh, antara lain memiliki kemampuan unik dalam menstimulasi dan meningkatkan imunitas tubuh manusia. Probiotik juga dapat meregulasi sistem imunitas lokal dan sistemik, mencegah infeksi saluran pencernaan, regulasi inflamasi, regulasi pergerakan usus, nafsu makan (*leptin*, *ghrelin*), menangkalkan perubahan neoplastik, meningkatkan pemanfaatan nutrisi, menunjang kesehatan mukosa, mengontrol gula darah, kolestrol, asam amino. Definisi dari probiotik adalah mikroorganisme hidup dengan kemampuan positif bagi kesehatan manusia jika pada jumlah yang cukup dengan tingkat keseimbangan mikroba pada sistem pencernaan (Sanders 1998). Probiotik direkomendasikan harus selalu berada pada indeks *minimum of bio-value* (MBV) (Mortazavian *et al.*, 2007). International Dairy Federation (IDF) menyarankan agar indeks MBV harus melebihi  $10^7$  cfu g<sup>-1</sup>. Sedangkan jumlah *daily intake* terbaru menyarankan sejumlah  $10^9$  sel per hari (Mortazavian *et al.*, 2007).

Kualitas produk probiotik dapat dikatakan baik jika terdapat kandungan bakteri asam laktat di dalamnya yang memberikan efek positif bagi tubuh. *Lactobacillus acidophilus* dan *L. plantarum* adalah bakteri probiotik yang kuat terhadap berbagai hambatan sampai usus dalam keadaan hidup dengan melewati adanya asam lambung, enzim pencernaan dan garam empedu (Sulistiani *et al.*, 2018; Arief *et al.*, 2010). Selain tahan dari asam lambung dan enzim pencernaan, kedua bakteri tersebut juga menghasilkan asam organik, hidrogen peroksida, bakteriosin yang dapat menghambat pertumbuhan bakteri patogen. Ketahanan dari *L. acidophilus* dan *L. plantarum* dapat bertahan pada pH 2,5 selama 3 jam dan senyawa bakteriosin yang dihasilkan akan aktif pada pH 3 hingga 10 (Sulistiani *et al.*, 2018; Astawan *et al.*, 2011). Bakteri probiotik menghasilkan asam laktat yang sangat baik dalam meningkatkan efisiensi penyerapan kalsium, besi, dan fosfor (Arief *et al.*, 2010).

a. Strain Bakteri Probiotik

Menurut Bhadoria dan Mahapatra (2011) bakteri probiotik yang baik juga harus memiliki syarat agar dapat memenuhi kriteria. Beberapa kriteria yang harus dimiliki oleh bakteri probiotik antara lain agresif terhadap bakteri patogen, tahan dari kuatnya asam lambung serta garam empedu, memiliki kecepatan tumbuh dan metabolisme yang cepat pada jumlah yang tinggi didalam usus halus, memiliki kemampuan kolonisasi pada bagian usus dari inangnya, mampu menghasilkan zat-zat organik yang bersifat antimikroba terhadap patogen, dapat diproduksi dengan mudah, mampu tumbuh dalam skala besar, dan dapat hidup selama kondisi penyimpanan.

Pada Tabel 1. dapat dilihat beberapa bakteri probiotik yang pada umumnya dengan dua jenis kategori bakteri, yaitu bakteri asam laktat dan bukan asam laktat. Perbedaan bakteri asam laktat yang probiotik dan bukan probiotik adalah pada kemampuan penyerapan nutrisi dan menempel pada dinding epitel usus serta memiliki kemampuan unik seperti menstimulasi imun tubuh, mengubah aktivitas metabolisme mikroba dalam sistem pencernaan (Sulistiani, 2018). Mekanisme kerja bakteri probiotik dalam membantu melindungi terhadap bakteri patogen adalah dengan melekat dan berkolonisasi pada dinding usus, sehingga menginvasi bakteri patogen (Setiarto *et al.*, 2018). Pada pH yang sangat rendah, pertumbuhan bakteri asam laktat cenderung akan melambat, kerusakan juga dapat terjadi pada kondisi pH rendah serta kehilangan viabilitas. Bakteri asam laktat ini yang tidak dapat tahan terhadap kondisi asam yang tinggi maka dapat menyebabkan kerusakan pada membran selnya dan terlepasnya komponen intraseluler. Senyawa dari garam empedu mempengaruhi permeabilitas sel bakteri. BAL yang tahan terhadap garam empedu akan tetap mengalami pertumbuhan dan tidak terjadi lisis, tetapi ada peluang terjadinya kebocoran pada intraselulernya (Sulistiani 2018).

Tabel 1. Mikroba yang digunakan sebagai Probiotik

Bakteri asam laktat			Bukan BAL
<i>Lactobacillus</i>	<i>Bifidobacterium</i>	<i>Species lainnya</i>	
<i>L. acidophilus</i>	<i>B. adolescentis</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Escheherechia coli</i> <i>Nissle 1917</i>
<i>L. casei</i>	<i>B. animalis</i>	<i>Enterococcus faecium</i>	<i>Propionibacterium</i> <i>freudenreichi</i>
<i>L. amylovirus</i>	<i>B. bifidum</i>	<i>Pediococcus acidolactici</i>	<i>Saccharomyces</i> <i>cerevisiae</i>
<i>L. bulgaricus</i>	<i>B. breve</i>	<i>Streptococcus</i> <i>thermophilus</i>	<i>Saccharomyces</i> <i>boulardi</i>
<i>L. gallinarum</i>	<i>B. infantis</i>	<i>Sporolactobacillus inulinus</i>	
<i>L. gasseri</i>	<i>B. lactis</i>		
<i>L. johnsonni</i>	<i>B. longum</i>		
<i>L. paracsei</i>			
<i>L. plantarum</i>			
<i>L. reuteri</i>			
<i>L. rhamnasus</i>			

(Sumber: Burgain *et al.*, 2011)

Pada kolom, setiap mikroorganisme memiliki sifat dominan yang berbeda-beda. Pada Tabel 2. dibawah ini disajikan distribusi dan komposisi mikroflora *intestinal*.

Tabel 2. Distribusi dan Komposisi Mikroflora *Intestinal*

Lokasi	Komposisi	Jumlah total/ml material
Lambung	<i>Streptococcus</i> <i>Lactobacillus</i>	101 – 102
Duodenum dan jejunum	<i>Streptococcus</i> <i>Lactobacillus</i> <i>Bacteroides</i>	102 – 104
Ileum	<i>Clostridium</i> <i>Streptococci</i> <i>Lactobacilli</i> <i>Bacteroides</i> <i>Clostridium</i> <i>Eubacterium</i>	106 – 108
Kolon	<i>Peptococcus</i> <i>Bifidobacterium</i> <i>Streptococcus</i> <i>Fusobacterium</i>	1011 – 1012

(Sumber : Yuniastuti, 2014)

### 1.2.2. Efek pada Kesehatan

Manfaat probiotik bagi kesehatan sudah umum diketahui oleh masyarakat. Penggunaan bakteri asam laktat merupakan mikroba yang sering kali dipakai dalam bahan dasar probiotik. Probiotik sering kali dikonsumsi untuk membantu dalam menjaga sistem pencernaan tubuh manusia, tetapi probiotik juga disarankan oleh para ahli ketika kita mengonsumsi obat-obatan yang mengandung antibiotik atau pengobatan *candidiasis* (Yuniastuti, 2014). Hasil temuan menarik dari para peneliti-peneliti yang menunjukkan efek kesehatan probiotik terhadap tubuh antara lain meningkatkan kekebalan imun tubuh, meningkatkan reaksi kekebalan dari alergi. Probiotik juga mampu mengobati penyakit diare, mencegah kanker kolon, mengurangi permeabilitas usus, mengobati asam lambung, dan bersifat agresif terhadap patogen.

Bakteri probiotik dengan jenis *Lactobacillus* juga telah terbukti secara klinis pada perannya terhadap kanker kolon. Studi yang dilakukan dari konsumsi probiotik terhadap

kanker kolon diamati dengan menggunakan hewan dan manusia, hasil yang dilihat dari studi ini adalah bagaimana probiotik dapat menurunkan senyawa karsinogenik pada kolon yang dapat menyebabkan kanker muncul.

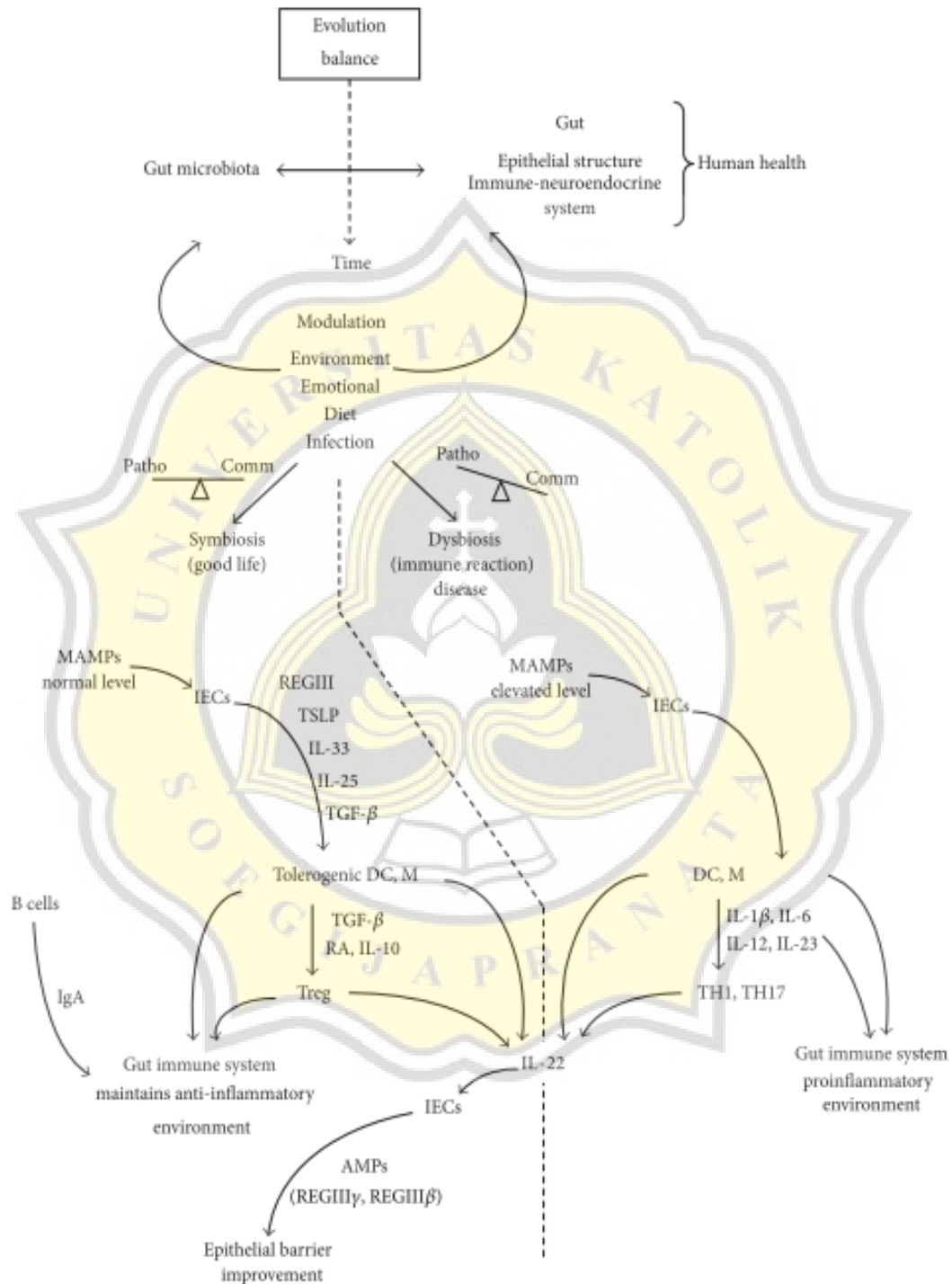
Konsumsi probiotik juga mampu menurunkan kadar kolesterol darah dan gula darah dalam tubuh dengan cara meningkatkan aktivitas hidrolase garam empedu dalam tubuh, dan mengurangi penyerapan lemak dalam tubuh. Umumnya, seseorang yang kadar gula dan kolesterol tubuhnya tinggi cenderung memiliki peluang mengalami obesitas. Menurut Gomes *et al.*, (2014) bahwa *Lactobacillus* dapat membantu dalam menjaga usus dan meningkatkan sensitivitas insulin dengan cara menghambat inflamasi yang disebabkan dari patogen, lipopolisakarida maupun asam lemak bebas.

Target pada produk makanan probiotik yang harus terkandung setidaknya terdapat  $10^7$  CFU/g disaat akhir umur simpan. Saluran pencernaan manusia terdapat  $10^{13}$  -  $10^{14}$  sel sebagai ekosistem yang kompleks seperti jaringan epitelium, sel imun dan mikrobiota (Simon & Gorbach, 1984). Tiga bagian utama saluran pencernaan manusia adalah lambung, usus halus dan usus besar. Pada bagian lambung manusia dihuni bakteri aerob gram-positif ( $<10^3$  CFU/g). Pada bagian usus halus dihuni bakteri *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, dan *Streptococcus* ( $10^3$  -  $10^4$  CFU/g). Lalu pada bagian usus besar dihuni oleh *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, dan *Eubacterium* dalam jumlah yang besar ( $10^{11}$  -  $10^{12}$  CFU/g) (Savage, 1977).

### **1.2.3. Efek Probiotik dalam Menstimulasi Imun Tubuh**

Kemampuan probiotik dalam menstimulasi imun tubuh sudah banyak dipublikasikan. Bakteri probiotik seperti *lactobacilli* mempunyai kemampuan melewati lapisan mukosa usus dan bertahan hidup pada limpa atau bahkan organ lainnya serta membantu merangsang aktivitas fagositik (Ma *et al.*, 1990). Lapisan lendir usus sangat mempengaruhi respon terhadap probiotik yang dikonsumsi dalam merespon imun (Atuma *et al.*, 2001). Bakteri probiotik bertugas menerima respon imun dari inang, adaptif terhadap reseptor spesifik pada sel kekebalan dan jaringan lainnya seperti epitel usus (Wells, 2011). Reseptor kemudian akan menginduksi produksi hormon sitokin, kemokin, sel T, sel regulator, dan aktivasi makrofag (Wells, 2011). Pengujian tentang probiotik

telah banyak dibuktikan dan menunjukkan hasil yang positif, antara lain probiotik dapat mengobati penyakit diare akut, mencegah penyakit alergi seperti dermatitis, dapat meningkatkan imun dari vaksin seperti rotavirus, polio, kolera dan *influenza*.



Gambar 1. Interaksi Mikrobiota dan sistem kekebalan tubuh. (Sumber : Maranduba *et al.*, 2014)



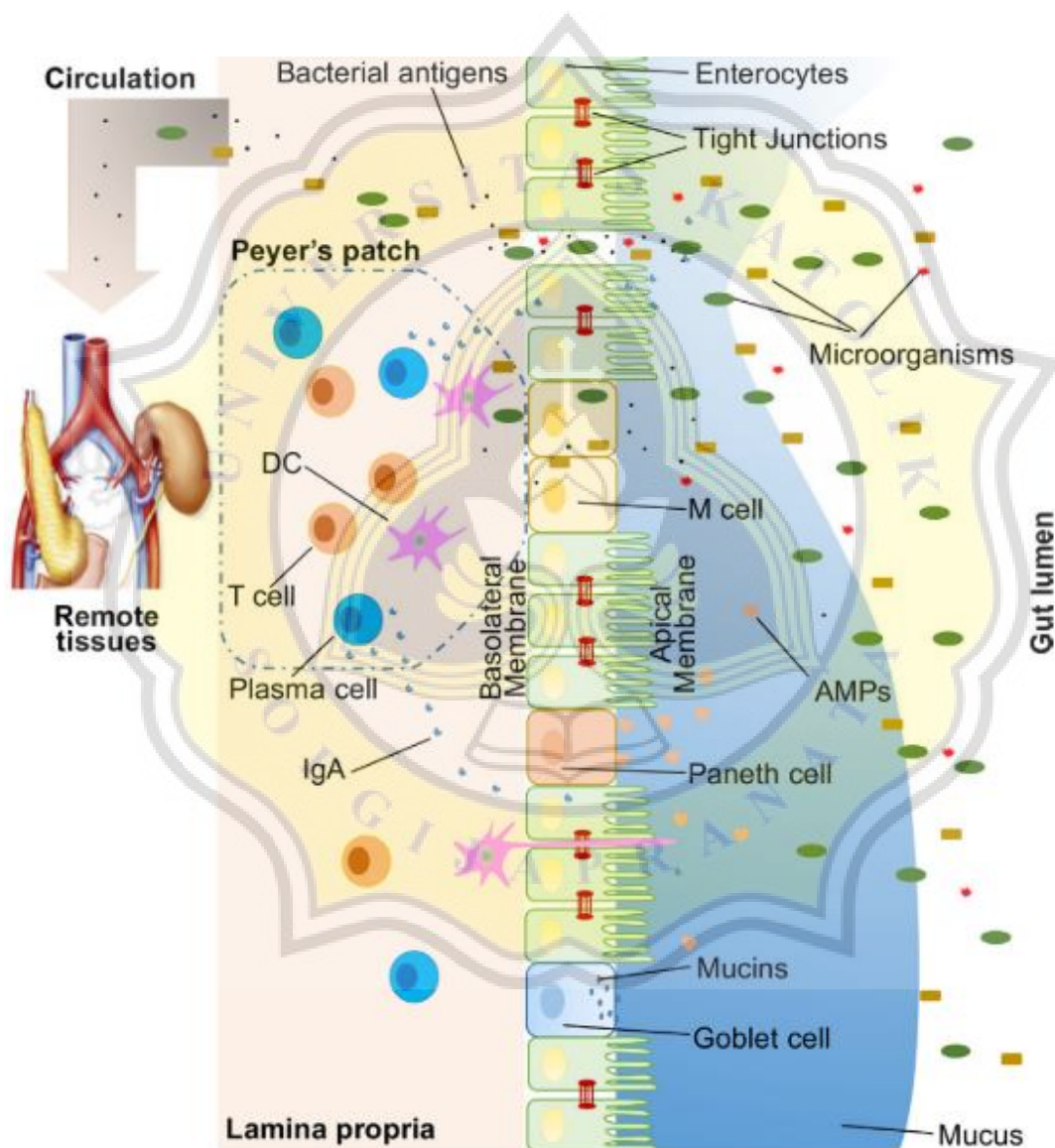
#### 1.2.4. *Leaky Gut Syndrome* (Sindrom Usus Bocor)

Sistem pencernaan adalah organ pada tubuh yang dimana memiliki interaksi dengan lingkungan luar. Sistem pencernaan manusia memiliki bagian paling luas dalam tubuh serta memiliki kontribusi paling besar terhadap sistem imunitas tubuh. Saluran pencernaan juga menjadi tempat utama dimana terserapnya nutrisi makanan, air, elektrolit dan zat gizi. Tubuh manusia yang memiliki morfologi pencernaan yang berfungsi baik memiliki penyerapan nutrisi yang baik, sel yang menghubungkan satu dengan lainnya berfungsi baik. Tetapi sebaliknya bila ada kerusakan sel yang terjadi sehingga membuat rusaknya vili dan sambungan sel terganggu, maka dapat menyebabkan penyerapan bahan tidak tercerna sempurna (Sharma, 2009). Kerusakan permeabilitas usus ini yang disebut dengan sindrom usus bocor atau *Leaky Gut Syndrome*. Perubahan permeabilitas ini dapat berdampak pada hambatan anatomi tubuh dan kekebalan imun terhadap penyakit (Baumgart, 2002). Usus yang sudah bocor dapat menyebabkan terserapnya zat-zat yang berbahaya seperti racun, patogen dan sebagainya lewat peredaran darah yang berbahaya bagi tubuh. Menurut Clayburgh *et al.*, (2004) akibat yang ditimbulkan adalah radang usus, perubahan flora usus, peningkatan pertumbuhan bakteri, celiac, alergi makanan, tukak lambung, diare, penuaan, penurunan nutrisi, stress dan emosi, penyakit sistemik, asam lambung, penyebaran racun.

Akibat yang ditimbulkan tersebut juga menyebabkan gangguan pencernaan seperti konstipasi ataupun diare yang dikarenakan makanan yang dicerna tidak terurai dengan sempurna. Penyebab dari tidak terurainya makanan ini dikarenakan adanya kerusakan pada sel epitel mukosa usus sehingga produksi hormon seperti sekretin terhambat. Hormon sekretin dibutuhkan untuk merangsang produksi enzim pencernaan yang dihasilkan pankreas. Gangguan fungsi barrier pada usus ini juga dapat mengganggu mekanisme imunologis. Peningkatan permeabilitas usus juga dapat menstimulasi respon hipersensitivitas terhadap makanan, komponen flora normal dalam usus, endotoxin bakteri dan polimer dinding sel.

Sindrom usus bocor biasanya muncul dikarenakan adanya objek-objek yang dapat merusak integritas mukosa usus, merusak *tight junction* yang berikatan pada sel epitel dan meningkatkan absorpsi paraseluler secara pasif. Adapun beberapa hal yang dapat

menyebabkan munculnya luka pada usus yang nantinya dapat menyebabkan terjadinya sindrom usus bocor, yaitu *inborn weakness* (contohnya intoleransi kasein); *immune injury* (contohnya alergi makanan atau seperti alergi gluten); infeksi; defisiensi nutrisi (terutama *zinc*) dikarenakan dapat menyebabkan terjadinya masalah pada perkembangan mukosa usus; pembentukan myelin dan sistem imun; *yeast* dan patogen; *hypoxia* (meningkatkan oksigen reaktif), dan obat-obatan. Pada gambar 2. menunjukkan ilustrasi dari keadaan usus yang mengalami *leaky gut syndrome*.



Gambar 2. Ilustrasi *Leaky Gut Syndrome* (Sumber: Mu *et al.*, 2017)

### 1.2.5. *Dysbiosis*

Usus manusia merupakan jaringan tubuh yang kompleks yang didalamnya terdapat hubungan antara inang dan mikrobiota usus dengan hubungan yang seimbang, simbiosis dan saling menguntungkan (Kau *et al.* 2011). Menurut Sharma, (2009), terdapat lebih dari 500 jenis flora yang menguntungkan bagi usus, antara lain : membantu sintesis vitamin B dan K, memproduksi asam lemak rantai pendek, menurunkan pH, produksi antimikroba, stimulasi sistem imun. Saluran pencernaan manusia memegang 70% dalam peranan sistem imun tubuh.

*Dysbiosis* merupakan suatu kondisi dimana pada usus terjadi ketidakseimbangan yang menyebabkan kurangnya bakteri yang menguntungkan (misalnya *Lactobacillus Bifidobacteria*), dan meningkatnya bakteri patogen. Menurut Sharma, (2009), ada beberapa hal yang menyebabkan terjadinya *dysbiosis*, yaitu: konsumsi antibiotik, etanol, hipokloridia, NSAIDs. Sedangkan akibat yang ditimbulkan dari *dybiosis* adalah peningkatan endotoksin, sembelit, kembung, penurunan permeabilitas usus, kanker.

### 1.2.6. Identifikasi Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah disampaikan, masalah yang ditemukan, yaitu: Bagaimana konsumsi probiotik dapat memberikan manfaat terhadap kesehatan usus, *leaky gut, dysbiosis*?

### 1.2.7. Tujuan Penelitian

Tujuan dari *review* ini adalah untuk mengetahui pengaruh konsumsi probiotik dan manfaatnya terhadap kesehatan usus, *leaky gut, dysbiosis*.