

# Leaky Gut sebagai Penyebab Gangguan Gastrointestinal pada ASD

*Hana Ratnawati*

*Bagian Histologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Kristen Maranatha, Bandung.*

## **Abstrak**

Meningkatnya permeabilitas mukosa intestin yang dikenal dengan istilah leaky gut merupakan salah satu kunci dari berbagai teori penyebab Autism Spectrum Disorder (ASD). Permeabilitas mukosa intestin memegang peranan penting bagi tubuh agar dapat mengabsorpsi nutrient secara adekuat tetapi mem"blok" racun, bakteri, berbagai allergen dan molekul lainnya yang dapat merugikan tubuh bila masuk ke dalam peredaran darah.

Struktur abnormal pada jaringan otak anak dengan autism dapat diakibatkan oleh efek racun yang dihasilkan oleh mikroorganisme di dalam saluran pencernaan atau peptida abnormal dari gandum dan susu. Molekul yang merugikan ini dapat masuk ke dalam sel epitel mukosa usus melalui tight junctions diantara sel epitel (paracellular route) karena adanya hiperpermeabilitas mukosa usus dan kebocoran pada mukosa usus (leaky gut). Kebocoran pada mukosa usus ini disebabkan yeast overgrowth di saluran pencernaan, dimana yeast ini dapat memproduksi suatu enzim yang akan mencerna mukosa ususnya sendiri, sel epitel menjadi rusak dan produk metabolit mikroba juga molekul-molekul gandum yang tidak dicerna dengan sempurna akan diabsorpsi masuk ke dalam tubuh menyebabkan timbulnya reaksi alergi, defisiensi zat-zat tertentu, dan bila telah menembus blood brain barrier dapat bermanifestasi berupa gangguan perilaku.

Leaky gut dapat terjadi karena paparan substansi atau mikroorganisme yang dapat merusak integritas mukosa usus diantaranya infectious agents (bakteri, virus, jamur), antibiotik, NSAIDS, fungal mycotoxins, zat pewarna makanan dan obat-obatan sitotoksik.

**Kata kunci :** leaky gut, hiperpermeabilitas mukosa usus, Autism Spectrum Disorder

## **Abstract**

The increased of intestinal permeability, which is known as leaky gut is key to many theories of autism. The intestinal permeability plays a critical role in helping the body to adequately absorb nutrients and to block toxins, bacteria, various allergens, and other potentially harmful molecules penetrating into the systemic circulation.

The abnormal structures in the brains of children with autism may be due to the toxic effects of the microbial metabolites or the abnormal peptides from wheat and milk. These harmful molecules could be transported across tight junctions between epithelial cells (paracellular route) due to the hyperpermeability of the intestine mucous and the damage of the mucous layer intestine (leaky gut). The damage of the intestinal mucous layer caused by a yeast overgrowth of the gastrointestinal tract and the yeast could produce enzymes which digest the lining of the intestinal tract itself. The microbial metabolites byproducts and undigested wheat products absorbed from the intestinal tract into the body and elicit an allergic response, nutritional deficiencies of key nutrients and may manifest as behavioral disorders if it broke through the blood brain barrier.

Leaky gut usually provoked by exposure to substances which damage the integrity of the intestinal mucosa, such as infectious agents (bacteri, virus, fungi), antibiotic, NSAID, fungalmycotoxins, food dyes and cytotoxic drugs.

**Keywords :** leaky gut, hyperpermeability of the intestine mucous, Autism Spectrum Disorder

## Pendahuluan

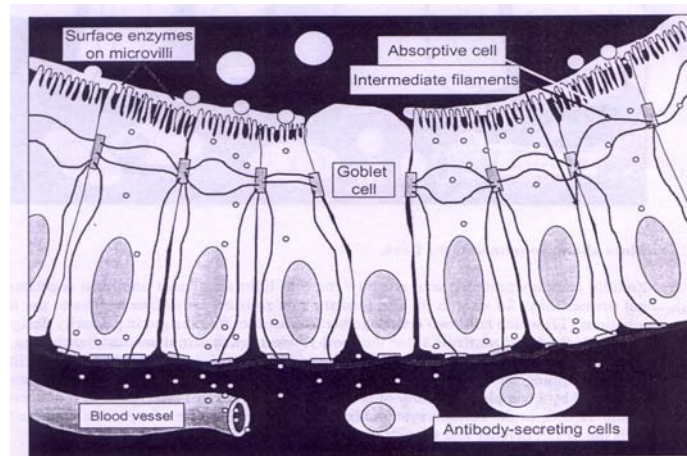
Penelitian-penelitian terutama dalam bidang metabolisme menunjukkan bahwa banyak sekali anak-anak dengan *Autism Spectrum Disorder* mengalami berbagai jenis gangguan metabolisme, diantaranya malabsorpsi, maldigesti, alergi terhadap berbagai jenis makanan, pertumbuhan organisme patogen (jamur, bakteri dan virus) yang berlebihan dan gangguan permeabilitas intestinal. Itu sebabnya penting diketahui faktor-faktor yang dapat menyebabkan timbulnya kelainan-kelainan struktural di saluran pencernaan sehingga terjadi gangguan metabolisme.

Para peneliti mengatakan bahwa penyebab primer terjadinya gangguan metabolisme pada ASD adalah lemahnya sistem imun. Tapi sebenarnya belum diketahui dengan pasti manakah yang lebih dulu timbul, lemahnya sistem imun ataukah gangguan sistem gastrointestinal. Adanya intoleransi makanan, alergi, ketidakmampuan mencerna gluten dan casein, dan infeksi jamur kronis menandakan adanya kelemahan sistem imun - baik genetik maupun *acquired* - yang berperan sebagai penyebab gangguan gastrointestinal. Kelainan yang dapat ditemukan pada mukosa usus anak dengan ASD yaitu timbulnya lubang-lubang kecil pada mukosa usus dan meningkatnya permeabilitas usus yang dikenal sebagai leaky gut.

## Fungsi Normal Saluran Pencernaan.

Sistem gastrointestinal adalah salah satu organ dimana tubuh berinteraksi dengan lingkungannya. Saluran pencernaan merupakan permukaan yang paling luas pada tubuh manusia dan bagian yang paling besar dalam sistem imunitas tubuh. Fungsi utama saluran pencernaan adalah menyediakan suplai yang terus menerus bagi tubuh akan air, elektrolit dan zat gizi.

Proses pencernaan melibatkan enzim-enzim sekretorik yang spesifik untuk berbagai makanan, yaitu untuk menguraikan karbohidrat menjadi gula sederhana / monosakarida terutama glukosa, galaktosa dan fruktosa; lemak menjadi asam lemak bebas dan monogliserida, serta protein menjadi asam amino. Hanya dalam bentuk-bentuk sederhana inilah zat-zat gizi dapat diserap oleh sel-sel di usus dan digunakan oleh tubuh. Saluran pencernaan juga punya kemampuan untuk mengabsorpsi zinc, copper, calcium, besi, magnesium dan substansi lainnya dalam jumlah yang tepat tanpa berlebihan atau bahkan sampai keracunan. Saluran pencernaan adalah sepenting ginjal dalam mengontrol air dan keseimbangan elektrolit. Residu makanan yang tidak dicerna dan tidak diabsorpsi dari ileum didorong secara peristaltik ke arah kolon dimana akan terjadi reabsorpsi air dan sisa makanan dibuang sebagai faeces.



Gb. 1 Mukosa usus dalam keadaan *intact*

Pada proses absorpsi makanan di intestin, kita mengharapkan agar mikroorganisme asing (bakteri, virus dan yeast) tidak ikut masuk ke dalam peredaran darah ketika usus menyerap air dan nutrients yang kita makan. Tubuh kita juga membutuhkan pertumbuhan bakteri komensal dalam usus untuk memproduksi vitamin K dan untuk mengontrol pertumbuhan berlebihan dari mikroorganisme patogen.

Dapat disimpulkan bahwa intestin mempunyai dua fungsi penting dalam sistem pencernaan, yaitu mengabsorpsi makanan dan sebagai barrier pertahanan terhadap antigen, bakteri, toxin dan molekul-molekul besar yang belum sempurna dicerna. Pada gambar 1 tampak permukaan mukosa intestin yang *intact* dimana mikronutrien yang dibutuhkan tubuh akan diabsorpsi dan mencegah absorpsi toxin, bakteri dan zat-zat makanan yang belum sempurna dicerna.

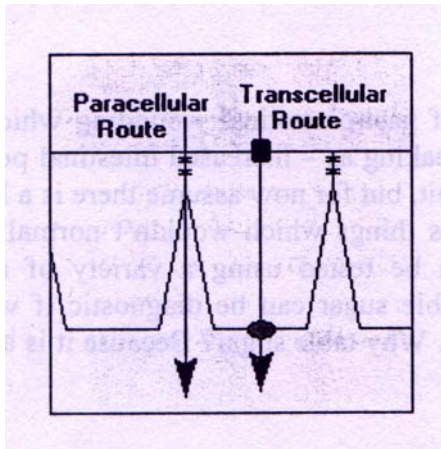
Meningkatnya permeabilitas mukosa intestin akan menyebabkan

sejumlah toxin dan antigen masuk ke peredaran darah dan hal ini dapat memicu sensitisasi sistem imun dalam tubuh (meningkatnya kepekaan sistem imun) pada individu-individu tertentu. Sebaliknya, bila terjadi penurunan permeabilitas akan timbul malnutrisi, malabsorpsi dan berbagai penyakit yang diakibatkannya. Banyak kelainan klinis diakibatkan meningkatnya atau menurunnya permeabilitas dinding usus.

### Transport Substansi melalui Epitel Intestin

Ada 2 rute transport pada epitel usus :

1. *paracellular route* : transport substansi melalui *tight junctions* yang ada diantara sel epitel
2. *transcellular route* : transport substansi melalui membran plasma sel epitel.



Gb. 2 Dua rute transport pada epitel intestin

Air melalui kedua rute transport tersebut, tetapi *tight junction* impermeable terhadap molekul-molekul organik yang besar seperti asam amino dan glukosa. Kedua molekul tsb ditransport secara khusus melalui *transcellular route*.

*Tight junctions* adalah struktur khusus pada permukaan lateral sel epitel yang berfungsi memperkuat perlekatan diantara sel-sel epitel. Salah satunya yaitu *occludens junctions / zonula occludens* yang berfungsi mengikat sel-sel epitel sehingga merupakan suatu barrier impermeable. Pada *zonula occludens* terjadi fusi dari membran sel dan pada tempat fusi kedua lapisan membran sel diikat oleh *transmembran junctional protein* yang melingkar seperti sabuk di bagian apikal sepanjang keliling sel. Alessio Fasano berserta timnya dari University of Maryland, mengatakan bahwa mikroorganisme di usus halus dapat menyebabkan permukaan sel epitel mensekresi suatu protein yang dikenal sebagai

*zonulin*. Saat ini *zonulin complex protein* dikatakan sebagai salah satu regulator utama dari permeabilitas usus, terutama untuk transport yang melalui *paracellular route*. *Zonulin* akan membawa cairan keluar dari sel dan menghanyutkan bakteri patogen pada permukaan sel untuk dikeluarkan dari tubuh. Jadi ini adalah suatu mekanisme pertahanan tubuh yang alamiah pada intestin. Ini juga yang menyebabkan pada infeksi intestin (misalnya cholera) menyebabkan diare yang cair (*watery diarrhea*). Sekitar 80 % dari anak-anak ASD dengan gangguan intestin di USA menderita *Autistic Enterocolitis*.

Penting untuk diingat bahwa epitel usus bukanlah lapisan sel-sel yang semuanya sama / monoton tapi pada setiap area mempunyai sel-sel epitel yang karakteristiknya berbeda-beda. Perbedaan phenotype enterosit ini menyebabkan adanya perbedaan fungsi sel, juga perbedaan dalam jumlah dan type molekul transporter dan struktur dari *tight junction* yang dibentuknya.

Bahkan dalam satu segmen usus bisa terdapat perbedaan yang menyolok. Misalnya enterosit di daerah crypta intestine cara transportnya berbeda dengan enterosit di ujung villi intestinalis.

Pada intestin juga ada perbedaan permeabilitas osmotik dari proksimal ke distal, makin ke distal "*effective pores*" epitel usus makin menurun. Ini berarti duodenum lebih permeabel terhadap air daripada ileum, dan ileum lebih permeabel daripada kolon. Tetapi jangan diinterpretasikan bahwa makin menuju ke distal kemampuan mengabsorpsi air menurun; melainkan hal ini berarti air mengalir melalui epitel mukosa usus secara lebih "bebas" di proksimal dibandingkan bagian distal usus karena "*effective pores*" lebih besar. Kenyataannya usus bagian distal mengabsorpsi air lebih baik daripada usus proksimal. Hal ini karena ada perbedaan konduktivitas melalui bagian *paracellular tight junctions* yang sangat bervariasi disepanjang usus.

### **Interaksi antara Sistem Imun dan Sistem Gastrointestinal**

Sistem imun berperan sebagai daya pertahanan tubuh terhadap bakteri, virus dan jamur patogen. Sistem imun dapat mengenal dan membedakan antara sel normal dan molekul asing, sehingga akan memerintahkan sel-sel pertahanan melawan molekul asing tersebut, juga akan dibentuk antibodi

terhadap molekul asing tsb. Umumnya, bahkan hampir semua anak dengan ASD mengalami gangguan fungsi (*malfunction*) pada sistem imunnya. Gangguan fungsi ini dapat berupa : salah mengidentifikasi sel pada dirinya sendiri sebagai sel asing, sehingga akan menyerang terhadap sel dirinya sendiri. Hal ini menyebabkan terjadinya reaksi radang pada saluran gastrointestinal, dan selanjutnya akan menyebabkan berbagai gangguan gastrointestinal yang sering didapatkan pada anak dengan ASD.

Sistem imun mempunyai bermacam-macam sel pertahanan (pertahanan selular), yaitu *Natural Killer Cells, cytotoxic T cells, helper T-cells*, dan *B-cells*. Sel-T dapat mengidentifikasi adanya patogen, sementara sel lainnya akan membentuk dan melepaskan antibodi. Sel-T dapat dikategorikan sebagai sel Th1 (sel Thymus 1) yang secara tidak langsung berpartisipasi dalam sistem imun dan sel Th2 yang berperan dalam pembentukan antibodi. Penelitian dalam bidang imunologi mendapatkan bahwa sel Th2 berperan pada infeksi jamur kronis, dan penelitian pada anak dengan ASD didapatkan banyak sel Th2, karena memang pada kultur faeces nya didapatkan koloni jamur *Candida*. Gupta, mengatakan bahwa pada anak dengan ASD relatif lebih banyak sel Th2 daripada sel Th1 dibandingkan anak-anak dengan gangguan sistem syaraf lainnya. Berkurangnya sel Th1 pada ASD menjelaskan mengapa anak-anak

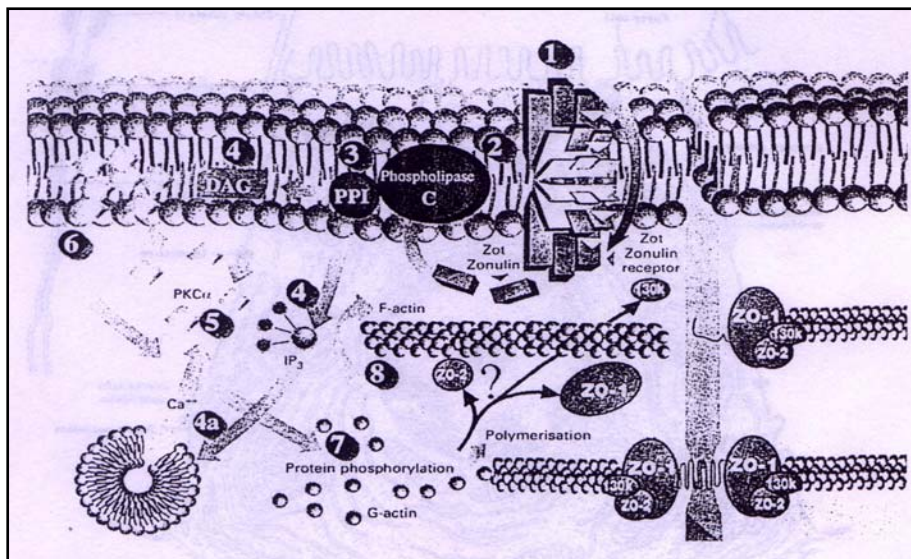
dengan ASD sensitif terhadap infeksi virus dan jamur. Meningkatnya sel Th2 menjelaskan mengapa pada anak ASD sering didapatkan peningkatan respon autoimun yaitu dengan ditemukannya antibodi terhadap *Myelin Basic Protein* pada jaringan otaknya.

### Patofisiologi Leaky Gut

Adanya gangguan imunologi akibat *genetic deficiency immune system* menyebabkan seorang anak dengan ASD mudah tertular penyakit, sehingga dokter seringkali memberinya antibiotika. Pemberian antibiotika yang terlalu sering menyebabkan terbunuhnya *lactobacillus* di usus, akibatnya terjadilah *yeast overgrowth* di saluran pencernaan. Bentuk mycelium dan chlamydospore dari jamur *candida albicans* bisa melakukan invasi ke dalam jaringan, sedangkan bentuk yeast biasanya berkelompok dalam

crypta intestin sehingga sulit dideteksi. Jamur dan yeast ini menempel pada dinding usus sambil mengeluarkan toxin yaitu **gliotoxins** dan immunotoxins lainnya yaitu **mannan** yang dapat melemahkan sistem imunitas tubuh. Akhirnya terjadi lagi reinfeksi dan diberi lagi antibiotika yang akan membunuh bakteri komensal dalam usus, terjadilah *vicious cycle*. Yeast juga memproduksi suatu enzim seperti phospholipase (*phospholipid breakdown*) dan protease (*protein breakdown*). Enzim ini dapat merusak mukosa usus sehingga timbul lubang-lubang kecil di mukosa usus, ditambah dengan adanya hiperpermeabilitas dinding usus maka terjadilah **leaky gut syndrome**.

Proposed zonulin / zonula occludens toxin (Zot) memberi signal agar tight junctions membuka. Zonulin dan Zot akan berinteraksi



Gb. 3 Patofisiologi hiperpermeabilitas mukosa usus.

dengan reseptor yang sama di permukaan sel yang jumlahnya di intestin bervariasi ( 1 ). Selanjutnya Phospholipase C akan diaktifkan ( 2 ) untuk menghidrolisa phosphatidyl inositol yang akan melepaskan inositol 1,4,5-tris phosphat (PPI-3) dan diacylglycerol (DAG) ( 4 ). Protein kinase C (PKC) kemudian diaktifkan ( 5 ), baik secara langsung melalui DAG atau melalui pelepasan  $Ca^{++}$  intraseluler (via PPI-3) (4a ). PKC akan mengkatalisa phosphorilasi dari target protein dan diikuti oleh polimerisasi G-actin dan F-actin ( 7 ). Polimerisasi ini menyebabkan pembentukan kembali filamen actin dan protein dari junctional complex, seperti ZO-1 ( 8 ). Akibatnya tight junction menjadi semakin longgar, terjadi hiperpermeabilitas pada mukosa intestin, terutama paracellular route. Meningkatnya permeabilitas mukosa intestin dapat menyebabkan sejumlah toxin, antigen, molekul-molekul besar yang belum sempurna dicerna, dan zat-zat tidak berguna lainnya diabsorpsi oleh epitel mukosa usus.

### Akibat Leaky Gut

Pada anak dengan ASD seringkali terjadi gangguan pencernaan baik berupa konstipasi maupun diare karena zat-zat makanan yang tidak terurai secara sempurna. Hal ini dapat terjadi karena rusaknya sel epitel mukosa usus sehingga produksi hormon

**sekretin** terhambat, padahal hormon ini diperlukan untuk merangsang produksi enzim pencernaan dari pankreas. Akibatnya protein yang berasal dari susu sapi yaitu **casein** dan yang berasal dari gandum yaitu **gluten** tidak dapat dicerna dengan sempurna, karena keduanya termasuk protein yang sulit dicerna. Gluten dan casein adalah asam amino rantai pendek atau disebut juga peptide, yang dalam keadaan normal hanya diabsorpsi sedikit dan sebagian besar akan dibuang, tapi karena adanya kebocoran usus dan hiperpermeabilitas mukosa usus maka peptide ini akan diabsorpsi, masuk ke dalam sirkulasi darah menimbulkan reaksi alergi ( *food allergy* ).

Bila peptide ini menembus *blood brain barrier* dan masuk ke otak maka peptide akan menempel pada **reseptor opioid** di otak dan berubah fungsinya sebagai morphin. Peptide dari gluten akan berubah menjadi **gluteomorphin** atau gliadinomorphin, sedangkan peptide dari casein menjadi **caseomorphin**. Zat-zat tersebut dapat mempengaruhi fungsi susunan syaraf pusat sehingga timbul gangguan perilaku. Peptide yang menempel pada reseptor opioid di lobus temporal otak menyebabkan gangguan pendengaran dan bahasa. Cade's meneliti bahwa pada 70 anak autistik yang diberi diet bebas gluten dan bebas casein selama 1 bulan menunjukkan perbaikan dalam perilakunya. Penelitian-penelitian

lebih lanjut menunjukkan bahwa dalam cairan otak beberapa anak autistik didapatkan zat yang menyerupai endorphin yang juga berasal dari peptide casein dan gluten.

Pada ASD juga sering ditemukan adanya komponen autoimun yaitu suatu antibodi terhadap otak dan sistem syaraf, yang disebut **anti-Myelin Basic Protein**. Myelin diperlukan untuk menghantarkan rangsang pada sistem syaraf, berarti adanya anti-myelin Basic Protein akan menghambat konduksi impuls. Juga diproduksi suatu antibodi yang dapat menyebabkan atrofi pankreas. Atrofi pankreas menyebabkan terjadinya defisiensi enzim pencernaan dan timbul gangguan pencernaan lebih lanjut sehingga timbul malabsorpsi dan malnutrisi.

Terganggunya fungsi barrier intestin juga dapat menimbulkan penyakit secara langsung oleh karena terganggunya mekanisme imunologis. Meningkatnya permeabilitas intestinal menstimulasi respon hipersensitivitas terhadap makanan, komponen flora normal dalam usus, endotoxin bakteri, dan polimer dinding sel. Diet yang mengandung gluten dapat menyebabkan aktivasi non spesifik dari jalur inflamasi diperantarai oleh complement dan cytokine. Pada binatang percobaan, endotoxemia kronis dapat menyebabkan gangguan auto-immune.

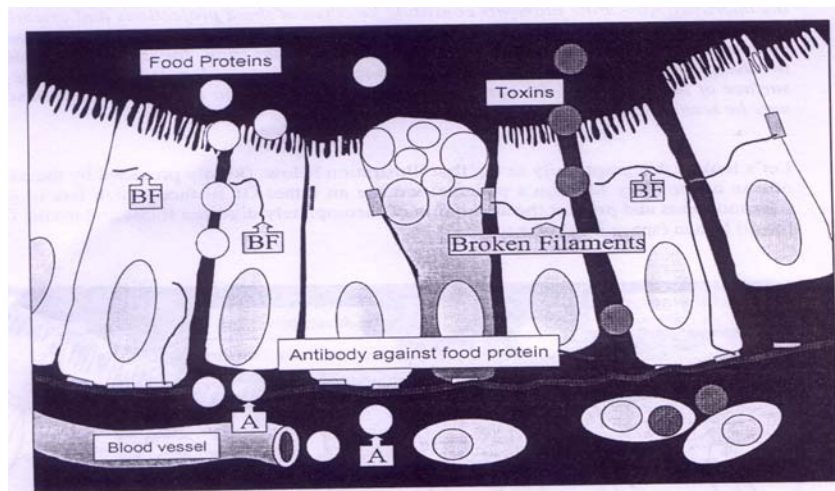
### Faktor Pencetus Leaky Gut

Leaky gut biasanya diprovokasi oleh paparan substansi-substansi yang dapat merusak integritas mukosa intestin, memecah *tight junction* (*filament intermediate* dan *zonulin cement*) yang mengikat sel epitel dan meningkatkan absorpsi paracellular secara pasif.

Ada banyak hal yang dapat menyebabkan "luka" pada intestin yang kemudian mengakibatkan terjadinya *leaky gut*. Penyebab yang paling umum adalah :

- ♦ Inborn weakness (misalnya casein intolerance)
- ♦ Immune injury ( food allergy atau gluten enteropathy )
- ♦ Infectious agents ( virus dan bakteri ) : Andrew Wakefield mencurigai bahwa kuman campak yang berasal dari vaksinasi MMR merupakan salah satu penyebab kebocoran usus, karena di usus anak dengan ASD terjadi *lymphoid nodular hyperplasia*, dan di dalam jaringannya ditemukan RNA virus morbili yang sama seperti yang terdapat dalam vaksin MMR tsb.
- ♦ Nutrisi : terutama defisiensi zinc yang dapat menyebabkan gangguan perkembangan mukosa usus, pembentukan myelin, dan perkembangan sistem imunitas tubuh.
- ♦ Yeast dan patogen lainnya
- ♦ NSAID.
- ♦ Hypoxia pada usus (akibat operasi jantung atau shock) dapat meningkatkan oksigen yang reaktif.





Gb. 4 Mukosa usus dengan *tight junction* yang telah rusak sehingga makromolekul dapat masuk melalui paracellular route.

- ♦ Obat sitotoksik dapat meningkatkan permeabilitas paracellular.

Kelainan-kelainan klinis lain yang juga disertai leaky gut syndrome yaitu :

- ♦ Inflammatory bowel syndrome (Crohn's disease dan ulcerative colitis)
- ♦ Celiac disease (gluten intolerance)
- ♦ Inflammatory joint disease
- ♦ Alergi makanan atau intolerans terhadap suatu makanan tertentu (dapat menyebabkan acne, psoriasis, eczema, irritable bowel syndrome)
- ♦ Auto immune disease (rheumatoid arthritis)

Hiperpermeabilitas intestinal ini dapat sebagai penyebab utama dari penyakit-penyakit tersebut, tetapi dapat juga sebagai akibat sekunder dari penyakit-penyakit tersebut yang

menyebabkan gangguan fungsi imun dari hepar dan insufisiensi pankreas, sehingga merupakan suatu "vicious cycle".

Ada 4 "vicious cycle" pada leaky gut syndrome, yaitu :

### 1. Alergi makanan

Anak-anak atau orang dewasa dengan asthma atau urtikaria atau eczema dapat dipicu kekambuhannya oleh karena makanan tertentu, hal ini karena mukosa ususnya mempunyai permeabilitas yang lebih tinggi daripada orang normal. Bila paparan terhadap makanan tsb terus berlangsung maka permeabilitas akan meningkat dengan tajam. Tapi meningkatnya permeabilitas mukosa usus juga berperan dalam patogenesis alergi makanan.

## 2. Malnutrisi

Rusaknya tight junction pada mukosa usus akan meningkatkan absorpsi macromolekul melalui paracellular route, tetapi jika sel epitelnya sendiri rusak maka absorpsi transcellular akan menurun. Karena nutrient biasanya diabsorpsi melalui transcellular route maka akan menyebabkan timbulnya malnutrisi, gangguan struktur dan fungsi sel epitel usus. Dalam keadaan normal epitel usus akan berregenerasi setiap 3 - 6 hari. Akibat cepatnya regenerasi ini maka sel yang rusak juga akan segera diganti oleh sel epitel yang baru sehingga bisa mengatasi malnutrisi. Tetapi bila tetap tidak ada penyembuhan berarti terdapat hiperpermeabilitas. Untuk mengatasi malnutrisi biasanya diberikan diet padat nutrients ditambah supplement penting lainnya seperti yang sering diberikan pada anak dengan Autistik..

## 3. Dysbiosis bakteri

Dysbiosis adalah suatu keadaan dimana terjadi disfungsi usus yang diakibatkan oleh organisme-organisme yang virulen yang mengganggu metabolisme atau respon imunologi dari host nya. Sensitisasi bakteri dapat menginduksi inflammatory enteropathy. Pemberian single dose aspirin atau indomethacin akan meningkatkan permeabilitas paracellular

dengan cara menginhibisi sintesis prostaglandin. Hiperpermeabilitas ini dapat dicegah oleh misoprostol (prostaglandine - E analogue).

Tetapi paparan NSAID secara chronis menyebabkan hiperpermeabilitas chronis dan menyebabkan proses inflamasi yang tidak bisa dicegah oleh misoprostol tapi harus diberikan antibiotik metronidazole. Efektivitas metronidazole dalam mencegah NSAID induce hyperpermeability menjelaskan bagaimana toxin bakteri menyebabkan suatu vicious cycle..

## 4. Stress hepatic

Liver anak dengan autisme biasanya bekerja keras untuk membuang makromolekul dan mengoksidasi racun-racun dari dalam usus. Proteksi dilakukan oleh mekanisme kompleks yang saling mendukung yaitu sekret mukosa intestinal (mukus dan IgA), epitel mukosa dan limfosit intramural. Barrier usus ini didukung oleh liver, dimana semua substansi dari usus akan melewati liver. Sel Kupffer di sinusoid liver akan memfagositosis makromolekul dan enzim dari hepar akan merubah substrat kimia dengan cara oksidasi dan konyugasi terhadap glycine dan glutathion untuk kemudian diekskresi ke empedu dan masuk dalam sirkulasi ginjal. Sitokrom P-450

dari liver berfungsi mengoksidasi dan akan dimasukkan ke empedu. Reflux dari "racun" empedu ini akan masuk ke pankreas menyebabkan *chronic pancreatitis disease*.

### Diagnosis Leaky Gut

Adanya gangguan permeabilitas intestinal pada penderita leaky gut syndrome seringkali tidak terdeteksi. Ada suatu metoda yang aman, non-invasif dan juga tidak mahal untuk mengukur permeabilitas usus kecil. Hal ini memungkinkan klinisi untuk melihat adanya gangguan permeabilitas intestinal sehingga dapat menentukan terapi yang tepat. Memonitor permeabilitas intestinal pada penderita dengan leaky gut syndrome kronis dapat membantu memperbaiki gejala klinis.

Prinsip kerjanya :

Mengukur kemampuan dua molekul gula non metabolit yaitu mannitol dan lactulose . Mannitol mudah diabsorpsi dan dipakai sebagai *marker / petanda dari uptake transcellular*, sedangkan lactulose hanya sedikit diabsorpsi dan dipakai sebagai *marker / petanda integritas mukosa*.

Mannitol (monosakarida) secara pasif ditransport melalui epitel usus, rata-rata yang diabsorpsi yaitu 14 % dari dosis yang diberikan dengan range 5 % - 25 %. Sebaliknya intestin impermeabel terhadap laktulose (disakarida), yang diabsorpsi hanya < 1 %. Perbedaan ekskresi lactulose dan mannitol di urine kemudian diukur. Ratio normal lactulose /

mannitol di urine yaitu < 0,03. Ratio yang lebih tinggi menandakan adanya leaky gut akibat rusaknya tight junction. Test lactulose / mannitol ini dilakukan dalam keadaan puasa dan dilakukan dua kali. Di R.S. St. Vincent de Pauldi Paris, test ini efektif dilakukan terhadap bayi yang alergi untuk mendeterminasi modifikasi diet apa yang diperlukan ibunya sebagai pengganti asi, dan susu formula "hypoallergenic" mana yang harus dihindari untuk memperbaiki gejalanya.

Caranya : Pasien diberi minuman berupa campuran 5 gr mannitol dan 5 gr lactulose. Setelah 6 jam maka diukur jumlah laktulose dan mannitol yang ada di urine. Jika di urine didapatkan lactulose berarti usus telah mengabsorpsinya. Pada orang normal lactulose yang diabsorpsi < 215 mg, tapi pada leaky gut syndrome dapat mengabsorpsi sampai  $\pm$  500 mg.

Penelitian pada 21 anak autism yang tidak memperlihatkan gejala-gejala klinis maupun kelainan laboratorium yang berhubungan dengan intestin ternyata 43 % ( 9 pasien ) menunjukkan adanya leaky gut syndrome setelah di test dengan lactulose dan mannitol. Sedangkan pada kelompok kontrol tidak satupun yang positif leaky gut syndrome.

### Faktor Resiko dan Indikator Leaky Gut Syndrome

1. Riwayat pemakaian antibiotik yang sering, diare rekuren, *foul stools, mucousy stools*, kembung

- setelah makan, alergi makanan, adanya bakteri, parasit atau jamur di faeces dan abnormal peptida di urine.
2. Infeksi, yaitu adanya enteritis akut akibat virus atau bakteri, intestinal parasitism, infeksi HIV, candida / yeast overgrowth. Pemeriksaan faeces penting untuk mendeteksi adanya kelainan-kelainan tersebut. Ulangi permeabilitas test 6 minggu setelah dimulainya terapi. Infeksi oleh virus campak termasuk dalam kelompok ini.
  3. Alergi makanan.
  4. Bakteri overgrowth akibat hypochlorhydria, maldigestion, atau stasis. Dapat diperiksa dengan "hydrogen breath test".

### Terapi Leaky Gut

Banyak obat-obatan yang dapat membantu memperbaiki mukosa intestinal atau men"support" liver yang mengalami hepatic stress akibat enterotoxin. Vitamin dan mineral penting diberikan yaitu vitamin B, retinol, ascorbate, tocopherol, zinc, selenium, molybdenum, manganese, dan magnesium. Nutrisi khusus lainnya dan suplemen dari herbal dan hormonal dapat dilihat berikut ini. Sebaiknya jangan digunakan sebagai terapi utama karena yang penting yaitu hindari obat-obatan yang toxic, terapi infeksi pada usus atau dysbiosis, hindari makanan yang menyebabkan alergi, itulah yang penting bagi penanggulangan leaky gut syndrome. Substansi yang dapat digunakan sebagai penunjang yaitu :

- \* N-acetyl glucosamine : efektif untuk Chrohn's disease juga untuk ASD
- \* Saccharomyces boulardii (non pathogenic yeast) untuk terapi diare (C.difficile diarrhea, antibiotic diarrhea and traveller's diarrhea)
- \* Lactobacillus caseii var GG : efektif untuk traveller's diarrhea, antibiotic diarrhea and colitis cause by C. difficile
- \* Glutamine : substrat yang penting dalam metabolisme intestinal. Dapat mencegah atrofi villi usus pada pasien-pasien yang diberi *parenteral feeding*.
- \* Glutathion (GSH) suatu komponen anti oksidan untuk melawan radikal bebas. Sebaiknya diberikan bersama dengan N-acetyl cysteine.
- \* EFA (Essential Fatty Acids) yaitu substrat untuk sintesis prostaglandin.
- \* Supplement serat penting untuk permeabilitas usus dan komposisi bakteri usus (contoh : cellulose)
- \* Gamma oryzanol : suatu complex ferulic acid ester dan phytosterol dan triterpene alcohols yang berasal dari kulit beras dapat menyembuhkan ulcus gaster dan duodenum.
- \* AKA (Alpha Ketoglutarate) dan OKG (Ornithine Ketoglutarat) untuk menurunkan kadar ammonia, baik bagi autism spectrum disorder.

- \* Secretin : suatu neuropeptide yang baik untuk fungsi usus, efektif bagi anak dengan autism yang berat

### Kesimpulan

- \* Leaky gut / meningkatnya permeabilitas mukosa intestin merupakan salah satu kunci dari berbagai teori penyebab autisme.
- \* Penyebab primer terjadinya gangguan metabolisme pada ASD adalah lemahnya sistem imun. Salah satu gangguan sistem imun yang sering didapat pada anak ASD yaitu salah mengidentifikasi sel dirinya sendiri sebagai sel benda asing sehingga terjadi reaksi radang pada saluran gastrointestinal.
- \* Pemberian antibiotika yang terlalu sering pada seorang anak autisme akan menyebabkan terjadinya *yeast overgrowth* yang merupakan sumber dari berbagai kelainan / gangguan di saluran pencernaan, diantaranya leaky gut syndrome. Yeast dapat memproduksi enzim phospholipase C dan protein kinase C yang akan mencerna mukosa usus sendiri sehingga terjadi kerusakan pada mukosa usus dan meningkatnya permeabilitas mukosa usus.
- \* Rusaknya mukosa usus pada leaky gut akan menyebabkan produksi sekretin dihambat, dan hal ini menyebabkan produksi enzim pencernaan dari pankreas juga dihambat sehingga molekul-molekul peptida ( gluten dan casein ) tidak dicerna dengan

sempurna. Molekul-molekul peptida tersebut akan diabsorpsi, masuk sistem vaskuler timbul alergi makanan. Bila molekul-molekul tersebut menembus *blood brain barrier*, dan menempel pada reseptor opioid di otak maka terjadilah gangguan perilaku.

- \* Banyak obat-obatan, vitamin, suplemen-suplemen kesehatan untuk menanggulangi leaky gut syndrome, tetapi yang penting adalah hindari pemakaian obat-obatan tertentu pada anak autisme karena obat tersebut merupakan racun yang dapat membunuh kuman-kuman komensal dalam saluran pencernaan. Bila terjadi infeksi pada saluran pencernaan, gunakan obat-obatan yang tepat sesuai penyebabnya, dan yang tak kalah pentingnya adalah menghindari makanan yang dapat menyebabkan reaksi alergi

### Daftar Pustaka

- D'Eufemia P, Celli M, Finocchiaro R, Pacifico L, Viozzi L, Zaccagnini M, Cardi E, Giardini O, 1996. *Abnormal Intestinal Permeability in Children with Autism*, Acta Paediatr 85 (9):1076-9
- Hollander D., 1999. *Curr Gastroenterol Rep* 1(5):410-6
- Horvath K, Papadimitriou JC, Rabsztyan A, Drachenberg C, Tildon JT., 1999. *Gastrointestinal Abnormalities in Children with Autistic Disorder*, J Pediatr 135:559-563
- McCandless J., 2003. *Children with Starving Brains. A Medical Treatment Guide for Autism Spectrum Disorder. 2nd Edition.* USA: Bramble Books. 40 - 42
- <http://www.gsdl.com/assessments/finddisease/autism>
- Shaw William, 2002. *Biological Treatment for Autism and PDD, 2nd Edition*, The Great Plains Laboratory, Inc..

