

AWET MUDA DIMULAI DARI USUS

Mengungkap Kaitan *Leaky Gut* dengan
Penuaan dan Cara Mengatasinya



Dr. Trilis Yulianti, S.Si., M.Kes. | Dr. Apt. Anna Meiliana, S.Si., S.S., M.Kes.
Dr. Siska Darmayanti, S.Si., M.Farm. | Nurrani Mustika Dewi, S.K.M., M.Farm.

Editor:

Dra. Endang W. Hoyaranda, Apt. | Drg. Ferry Sandra, PBO., MIPM., PhD.



The Prodia Education and Research Institute

AWET MUDA DIMULAI DARI USUS

Mengungkap Kaitan Leaky Gut
dengan Penuaan dan Cara Mengatasinya

**Dr. Trilis Yulianti, S.Si., M.Kes.
Dr. Apt. Anna Meiliana, S.Si., S.S., M.Kes.
Dr. Siska Darmayanti, S.Si., M.Farm.
Nurrani Mustika Dewi, S.K.M., M.Farm.**

Editor:

**Dra. Endang W. Hoyaranda, Apt.
Drg. Ferry Sandra, PBO, MPM, Ph.D.**



The Prodia Education and Research Institute

AWET MUDA DIMULAI DARI USUS
Mengungkap Kaitan *Leaky Gut* dengan
Penuaan dan Cara Mengatasinya

Ditulis oleh:

Dr. Trilis Yulianti, S.Si., M.Kes.
Dr. Apt. Anna Meiliana, S.Si., S.S., M.Kes.
Dr. Siska Darmayanti, S.Si., M.Farm.
Nurrani Mustika Dewi, S.K.M., M.Farm.

Diterbitkan oleh:

The Prodia Education and Research Institute
Prodia Tower, Lt 9
Jl. Kramat Raya No.150, Jakarta Pusat
<https://prodia.institute/>



Hak Cipta dilindungi oleh undang-undang. Dilarang mengutip atau memperbanyak baik sebagian ataupun keseluruhan isi buku dengan cara apa pun tanpa izin tertulis dari penerbit.

Cetakan I, Juli 2025

Editor:

Dra. Endang W. Hoyaranda, Apt.
Drg. Ferry Sandra, PBO., MIPM., PhD.

Perancang sampul: Bagus Aji Saputra
Penata letak: Noufal Fahriza

ISBN : 978-634-04-1763-0 (PDF)

viii + 174 hlm.; 15,5x23 cm.

©Juli 2025



PRAKATA

Buku berjudul *Awet Muda Dimulai dari Usus: Mengungkap Kaitan Leaky Gut dengan Penuaan dan Cara Mengatasinya*, disusun sebagai kontribusi ilmiah dalam memahami keterkaitan antara integritas usus, mikrobiota, dan proses penuaan biologis. Dalam beberapa dekade terakhir, perhatian ilmiah terhadap peran usus dalam menjaga homeostasis sistemik dan memperlambat penuaan meningkat secara signifikan. Buku ini hadir sebagai hasil kajian multidisipliner yang menggabungkan bidang gastroenterologi, imunologi, nutrisi, dan neurobiologi dalam sebuah kerangka pemahaman holistik.

Konsep *leaky gut* atau sindrom usus bocor tidak lagi dianggap sebagai isu perifer, melainkan telah diakui sebagai salah satu faktor pemicu inflamasi kronis tingkat rendah yang berdampak pada metabolisme, sistem saraf, hingga fungsi imun. Melalui pendekatan berbasis bukti, buku ini menguraikan berbagai faktor yang menyebabkan kerusakan penghalang usus, implikasi sistemiknya terhadap proses degeneratif, serta strategi pemulihan melalui intervensi diet, probiotik, manajemen stres, dan aktivitas fisik.

Setiap bab dirancang untuk membimbing pembaca memahami dinamika usus sebagai organ sentral dalam kesehatan jangka panjang. Disertai dengan studi kasus dan testimoni, buku ini diharapkan mampu menjembatani pengetahuan teoretis dan praktik aplikatif, baik bagi kalangan akademik, profesional kesehatan, maupun masyarakat umum yang peduli terhadap penuaan sehat. Penulis berharap semoga kehadiran buku ini dapat memberikan perspektif baru dan solusi berbasis ilmiah dalam upaya menjaga vitalitas dan memperpanjang usia fungsional manusia melalui pendekatan kesehatan usus.



DAFTAR ISI

Prakata.....	iii
Daftar Isi.....	v

BAB 1

MEMAHAMI USUS BOCOR DAN PENUAAN..... 1

Apa Itu Usus Bocor?	1
Tanda-Tanda Usus Bocor yang Perlu Diketahui.....	5
Mengapa Usus Bocor Bisa Mempercepat Penuaan?	8

BAB 2

STRUKTUR USUS DAN PERANNYA DALAM KESEHATAN13

Susunan Usus dan Fungsi Dinding Usus	13
Peran Mikrobiota Usus dalam Kesehatan.....	16
Keterkaitan Antara Kesehatan Usus dan Penuaan	33

BAB 3

FAKTOR PENYEBAB USUS BOCOR37

Pengaruh Diet dan Pola Makan terhadap Kesehatan Usus.....	37
Stres, Alkohol, dan Obat-Obatan sebagai Pemicu Usus Bocor. 50	
Peran Infeksi dan Faktor Genetik dalam Usus Bocor.....	56

BAB 4

DAMPAK USUS BOCOR PADA KESEHATAN SECARA UMUM DAN PENUAAN 63

Hubungan Usus Bocor dengan Gangguan Pencernaan	63
Hubungan Usus Bocor dengan Penyakit Metabolik	66
Pengaruh Usus Bocor terhadap Sistem Imun	68
Pengaruh terhadap Sistem Saraf dan Neuroinflamasi	71
Usus Bocor dan Risiko Penyakit Kronis Terkait Penuaan	73

BAB 5

STRATEGI MENJAGA KESEHATAN USUS UNTUK MENDUKUNG AWET MUDA 77

Pendekatan Diet: Makanan Sehat untuk Kesehatan Usus	77
Peran Probiotik, Prebiotik, dan Sinbiotik dalam Memperbaiki Kesehatan Usus	89
Terapi Modern dan Tindakan Klinis untuk Usus Bocor	96

BAB 6

MENJAGA KESEHATAN USUS UNTUK PENUAAN SEHAT 109

Rutinitas Sehat untuk Mendukung Kesehatan Usus	109
Pentingnya Tidur, Aktivitas Fisik, dan Manajemen Stres	123
Kebiasaan Sehari-Hari yang Mendukung Kesehatan Usus dan Kulit	126
Peran Nutrisi dalam Menjaga Penuaan Sehat	140

BAB 7

STUDI KASUS DAN TESTIMONI.....145

Berbagai Pengalaman dalam Mengatasi Usus Bocor dan Meningkatkan Kesehatan	145
Dampak Positif Perubahan Gaya Hidup terhadap Penuaan ...	148

Daftar Pustaka.....	163
Profil Penulis.....	167
Profil Editor	173



MEMAHAMI USUS BOCOR DAN PENUAAN

Apa Itu Usus Bocor?

Usus bocor atau dalam istilah medis dikenal sebagai *leaky gut syndrome* merupakan suatu kondisi di mana integritas dinding usus terganggu sehingga memungkinkan molekul-molekul asing, seperti toksin, mikroba, partikel makanan yang belum tercerna sempurna, dan zat inflamasi lainnya masuk ke dalam peredaran darah. *Leaky gut* sendiri merujuk pada kondisi fisiologis sementara, di mana lapisan usus mengalami peningkatan permeabilitas, tetapi masih dapat pulih secara alami. Sementara, *leaky gut syndrome* mengacu pada kondisi kronis dan patologis di mana kebocoran usus berlangsung lama. Dalam keadaan normal, usus memiliki fungsi sebagai dinding biologis yang sangat selektif, serta memungkinkan penyerapan nutrisi penting sambil mencegah masuknya agen berbahaya. Namun, ketika struktur pelindung ini rusak atau melemah maka kemampuan untuk membedakan zat yang boleh dan tidak boleh masuk menjadi terganggu sehingga terjadi kebocoran yang tidak seharusnya.

Dinding usus terdiri dari beberapa lapisan yang saling mendukung satu sama lain. Lapisan dinding pertama adalah lapisan mukosa yang mengandung lendir dan bakteri baik (mikrobiota usus)

yang berfungsi mempertahankan lingkungan usus tetap seimbang. Di bawahnya terdapat lapisan epitel usus yang disusun oleh sel-sel epitel yang saling terikat erat melalui struktur yang disebut *tight junctions*. Struktur inilah yang mengontrol pergerakan zat secara selektif antara lumen usus dan jaringan tubuh. Ketika *tight junctions* ini melemah atau rusak akibat berbagai faktor, maka dinding tersebut menjadi lebih permeabel dan menyebabkan terjadinya usus bocor.

Dalam kondisi usus bocor, senyawa seperti lipopolisakarida (LPS), yakni komponen dinding sel bakteri gram-negatif dapat masuk ke dalam aliran darah dan memicu respons imun sistemik. LPS berikatan dengan reseptor imun seperti *toll-like receptor 4* (TLR4), kemudian mengaktifkan jalur sinyal inflamasi, seperti *nuclear factor-kappaB* (NF- κ B) sehingga terjadi pelepasan sitokin-sitokin proinflamasi, seperti interleukin (IL)-6, *tumor necrosis factor* (TNF)- α , dan IL-1 β . Hal ini menyebabkan tubuh berada dalam keadaan peradangan tingkat rendah yang kronis, kemudian berkontribusi pada timbulnya berbagai penyakit, mulai dari penyakit metabolik, autoimun, alergi makanan, hingga gangguan neurodegeneratif.

Seiring bertambahnya usia, terjadi penurunan kemampuan tubuh untuk memelihara struktur dan fungsi dinding usus. Namun, apabila terjadi kebocoran usus bocor, hal ini diketahui dapat mempromosikan terjadinya percepatan proses penuaan karena peningkatan permeabilitas usus dapat memicu peradangan sistemik kronis (*low-grade inflammation*), dikenal sebagai *inflammaging*. Studi yang dilakukan oleh Kavanagh dkk. (2019) menunjukkan bahwa pada lansia dengan penyakit kardiometabolik, ditemukan peningkatan kadar biomarker seperti *LPS-binding protein* (LBP) yang mengindikasikan adanya peningkatan permeabilitas usus dan berkaitan erat dengan penurunan fungsi fisik serta peningkatan inflamasi sistemik.

Leaky gut syndrome dapat dipicu oleh beberapa hal, termasuk di antaranya adalah pola hidup dan pola makan yang kurang sesuai. Konsumsi makanan ultra proses yang tinggi lemak jenuh, rendah serat,

dan mengandung aditif, seperti pengemulsi serta pewarna buatan, terbukti mengganggu keseimbangan mikrobiota usus dan merusak struktur penghalang epitel. Sebaliknya, diet tinggi serat, antioksidan, dan polifenol terbukti memiliki efek protektif terhadap penghalang usus. Dalam studi MaPLE yang dilaporkan oleh Peron dkk. (2021), diet kaya polifenol selama delapan minggu berhasil menurunkan kadar zonulin—sebuah *biomarker* utama untuk permeabilitas usus—pada subjek lansia yang sebelumnya mengalami usus bocor. Hal ini menunjukkan bahwa intervensi diet bisa menjadi strategi efektif untuk memperbaiki kondisi ini.

Selain itu, dehidrasi, khususnya yang disebabkan oleh olahraga berat atau paparan panas berlebih, dapat menurunkan aliran darah ke usus (*splanchnic hypoperfusion*) dan memicu cedera mukosa sehingga meningkatkan risiko kebocoran usus secara fungsional. Jika kondisi ini berlangsung berulang tanpa pemulihan adekuat, dapat berkontribusi dalam perkembangan *leaky gut syndrome* jangka panjang. Fenomena ini biasanya terjadi ketika tubuh mengalami kombinasi dari dehidrasi, suhu lingkungan yang tinggi, stres fisik yang berat, serta peradangan sistemik akibat durasi olahraga yang panjang. Namun, kebocoran usus akibat olahraga ini pada umumnya bersifat sementara dan dapat pulih dengan baik setelah masa pemulihan dan hidrasi yang cukup (Costa et al., 2017; van Wijck et al., 2012). Oleh sebab itu, untuk menghindari kebocoran usus maka penting untuk menjaga hidrasi tubuh, memilih waktu latihan atau lomba di pagi hari saat suhu udara masih rendah, serta latihan yang konsisten untuk meningkatkan daya tahan tubuh. Hal-hal ini perlu dilakukan untuk mencegah gangguan sementara pada permeabilitas usus akibat stres fisiologis dari olahraga tersebut.

Selain itu, mikrobiota usus juga memainkan peran sentral dalam menjaga integritas usus. Mikrobiota yang seimbang, terutama yang menghasilkan asam lemak rantai pendek, seperti butirat membantu memperkuat *tight junctions* dan mengurangi inflamasi. Sebaliknya, disbiosis atau ketidakseimbangan mikrobiota menyebabkan

terganggunya fungsi imun, meningkatnya permeabilitas, serta melemahnya fungsi penghalang. Poto dkk. (2024) menjelaskan bahwa gangguan sawar usus yang disebabkan oleh disbiosis dapat menyebabkan alergen dari makanan masuk ke dalam sirkulasi, mengaktifkan sel imun, seperti sel Th2 dan meningkatkan risiko alergi makanan. Untuk menjaga integritas barier usus, intervensi seperti konsumsi probiotik dan perbaikan komposisi mikrobiota usus telah terbukti bermanfaat dalam mengurangi permeabilitas usus serta menghambat progresi *leaky gut syndrome* ini.

Usus bocor juga memiliki keterkaitan dengan berbagai penyakit kronis. Penyakit autoimun seperti penyakit *celiac*, *inflammatory bowel disease* (IBD), dan *multiple sclerosis* sering kali disertai dengan peningkatan permeabilitas usus. Begitu pula dengan gangguan metabolik seperti resistensi insulin dan obesitas, serta gangguan hati, seperti sirosis yang menunjukkan hubungan erat antara kerusakan penghalang usus dan progresivitas penyakit. Oleh karena itu, usus bocor tidak hanya menjadi masalah lokal di sistem pencernaan, tetapi juga memiliki dampak sistemik yang luas terhadap kesehatan secara keseluruhan.

Secara keseluruhan, konsep usus bocor telah membuka perspektif baru dalam memahami hubungan antara saluran pencernaan dan berbagai penyakit sistemik. Meski masih ada perdebatan mengenai validitas diagnostik sindrom ini dalam praktik klinis, bukti ilmiah semakin menunjukkan bahwa menjaga integritas dinding usus merupakan elemen penting dalam menjaga kesehatan menyeluruh. Pencegahan dan pengobatan usus bocor memerlukan pendekatan multidisipliner yang meliputi perbaikan pola makan, manajemen stres, olahraga teratur, serta suplementasi dengan probiotik atau prebiotik bila diperlukan. Dalam dunia kedokteran modern, usus bocor semakin dipandang bukan sekadar mitos, tetapi sebagai titik awal yang signifikan bagi intervensi preventif dan terapeutik berbasis sistem pencernaan.

Tanda-Tanda Usus Bocor yang Perlu Diketahui

Usus bocor atau *leaky gut syndrome* merupakan kondisi klinis yang menggambarkan peningkatan permeabilitas dinding usus akibat terganggunya struktur dan fungsi sawar epitel. Dalam kondisi sehat, usus manusia memiliki sistem penghalang yang kompleks dan sangat selektif. Fungsi utamanya adalah mengizinkan molekul bermanfaat, seperti nutrisi dan air melewati dinding usus, sambil mencegah masuknya zat-zat berbahaya, seperti toksin, mikroorganisme patogen, antigen makanan yang belum tercerna, serta produk metabolik yang berpotensi merusak jaringan tubuh. Ketika struktur penghalang ini terganggu maka yang melibatkan kerusakan pada *tight junctions*, seperti *claudin* dan *occludin* maka zat asing dapat dengan mudah masuk ke dalam sirkulasi darah. Proses ini memicu reaksi imunologis yang sangat luas dan menyebabkan berbagai gangguan kesehatan, baik secara lokal maupun sistemik (Poto dkk., 2024).

Salah satu tanda utama dari usus bocor adalah gangguan saluran cerna yang kronis. Individu yang mengalami kondisi ini sering kali mengeluhkan gejala, seperti perut kembung, kelebihan gas, diare, sembelit, atau gejala iritasi usus lainnya. Meskipun keluhan ini tampak umum dan sering diabaikan, kenyataannya gangguan ini bisa menjadi cerminan dari kondisi usus yang sudah tidak mampu menjaga integritas bariernya. Penelitian oleh Moura dkk. (2021) menunjukkan bahwa atlet ketahanan sering mengalami gejala gastrointestinal, seperti sakit perut, mual, dan diare berdarah akibat peningkatan permeabilitas usus pasca latihan intensitas tinggi. Perubahan ini disebabkan oleh iskemia lokal dan aktivasi sistem simpatis yang menurunkan aliran darah ke usus sehingga merusak lapisan epitel dan memicu kebocoran usus.

Tanda penting berikutnya adalah meningkatnya sensitivitas terhadap makanan dan reaksi alergi yang tidak biasa. Dalam kondisi usus bocor, partikel makanan yang belum sepenuhnya

dicerna dapat masuk ke dalam aliran darah. Sistem imun kemudian mengenali partikel-partikel ini sebagai ancaman dan membentuk antibodi terhadapnya. Akibatnya, timbul reaksi alergi yang bisa meliputi ruam kulit, pembengkakan, atau gejala gastrointestinal setelah mengonsumsi makanan tertentu yang sebelumnya tidak menyebabkan masalah. Studi dari Poto dkk. (2024) menjelaskan bahwa peningkatan permeabilitas usus menyebabkan aktivasi jalur imun Th2 yang menghasilkan sitokin IL-4 dan IL-13, serta mengarah pada pembentukan antibodi immunoglobulin E (IgE). Proses ini memicu reaksi hipersensitivitas terhadap alergen makanan dan memperkuat risiko alergi.

Kelelahan kronis dan kabut otak (*brain fog*) merupakan gejala sistemik yang kerap menyertai usus bocor, tetapi sering tidak disadari sebagai gejala dari gangguan saluran cerna. Individu dengan usus bocor mungkin merasa lemas meski telah beristirahat cukup, atau mengalami kesulitan berkonsentrasi, pelupa, dan merasa mentalnya tidak tajam. Hal ini terjadi karena endotoksin, seperti LPS yang lolos dari usus ke darah dapat melintasi *blood-brain barrier* dan memicu peradangan neuroimun. Kavanagh dkk. (2019) menunjukkan bahwa pada lansia dengan *biomarker* usus bocor yang tinggi, terjadi penurunan fungsi fisik yang signifikan, serta kemungkinan juga terkait dengan gangguan kognitif akibat inflamasi sistemik yang kronis.

Manifestasi kulit juga bisa menjadi indikator usus bocor yang jarang disadari. Kondisi seperti eksim, psoriasis, dan jerawat yang persisten sering kali mencerminkan adanya gangguan sistemik. Usus yang bocor memungkinkan masuknya zat yang mengaktifkan sistem imun hingga ke lapisan kulit. Produk metabolik beracun dan LPS dapat menstimulasi pelepasan sitokin proinflamasi yang berdampak pada jaringan kulit, memperparah inflamasi, serta memperburuk kondisi dermatologis. Hal ini sejalan dengan penjelasan Poto dkk. (2024) yang menyatakan bahwa disfungsi sawar epitel usus dapat

memicu pelepasan *alarmin*, seperti IL-25 dan IL-33 yang tidak hanya berdampak lokal di usus, tetapi juga sistemik termasuk kulit.

Penyakit autoimun adalah manifestasi jangka panjang dari kebocoran usus yang tidak tertangani. Ketika tubuh terpapar antigen asing secara terus-menerus akibat usus yang bocor, sistem kekebalan tubuh dapat kehilangan kemampuan untuk membedakan antara sel asing dan sel tubuh sendiri. Ini dapat mengarah pada aktivasi sistem imun terhadap jaringan tubuh yang merupakan dasar dari penyakit autoimun, seperti lupus, *rheumatoid arthritis*, dan *multiple sclerosis*. Studi dari Peron dkk. (2021) memperkuat temuan ini dengan menunjukkan bahwa peningkatan kadar zonulin (penanda biomolekuler utama untuk usus bocor) berkorelasi dengan ketidakseimbangan mikrobiota dan inflamasi sistemik yang khas pada gangguan autoimun.

Gangguan metabolik seperti resistensi insulin, obesitas, dan sindrom metabolik juga telah dikaitkan dengan usus bocor. Kebocoran molekul seperti LPS ke dalam darah memicu peradangan kronis tingkat rendah yang dapat mengganggu jalur metabolik utama seperti sensitivitas insulin. Kavanagh dkk. (2019) melaporkan bahwa pasien lansia dengan penyakit kardiometabolik menunjukkan kadar LBP yang tinggi, menandakan adanya kebocoran usus yang signifikan dan berkaitan erat dengan disfungsi metabolik yang sistemik.

Menurunnya imunitas dan seringnya mengalami infeksi menjadi tanda akhir yang sangat penting dari usus bocor. Sistem kekebalan tubuh sebagian besar terkonsentrasi di jaringan saluran cerna melalui *gut-associated lymphoid tissue* (GALT). Ketika struktur ini terganggu karena usus bocor maka daya tahan tubuh terhadap infeksi juga melemah. Akibatnya, individu lebih rentan terhadap infeksi saluran napas, gangguan saluran kemih, hingga inflamasi berulang. Hal ini menunjukkan pentingnya menjaga integritas usus sebagai pilar utama dari sistem imun tubuh.

Dengan demikian, tanda-tanda usus bocor sangat bervariasi, mulai dari keluhan ringan seperti kembung dan gangguan kulit

hingga gejala sistemik, seperti kelelahan ekstrem, alergi kronis, serta penyakit autoimun. Kombinasi dari beberapa gejala tersebut seharusnya menjadi alarm klinis bahwa terjadi disfungsi penghalang usus yang memerlukan perhatian medis. Oleh karena itu, gejala-gejala ini tidak spesifik dan sering kali diasosiasikan dengan gangguan lain maka diagnosis usus bocor sering terlewat. Oleh karena itu, pendekatan yang integratif melalui evaluasi klinis, *biomarker* seperti zonulin dan LBP, serta pemeriksaan mikrobiota menjadi penting dalam mendeteksi dan menangani kondisi ini sejak dini. Deteksi dini dan pengelolaan yang tepat, termasuk perubahan pola makan, suplementasi probiotik, serta perbaikan gaya hidup merupakan langkah penting dalam memulihkan integritas sawar usus dan mencegah progresi ke penyakit kronis yang lebih serius.

Mengapa Usus Bocor Bisa Mempercepat Penuaan?

Usus manusia tidak hanya berperan sebagai organ pencernaan, melainkan juga sebagai pusat vital yang mengatur kekebalan tubuh, metabolisme, dan sistem regulasi saraf. Fungsi multifaset ini dimungkinkan oleh struktur kompleks usus, terutama oleh lapisan epitel tipis yang melapisi dindingnya. Lapisan ini terdiri dari sel-sel yang saling terikat erat oleh protein, seperti *tight junctions* yang berfungsi sebagai penghalang selektif terhadap zat-zat yang masuk ke dalam tubuh. Melalui mekanisme ini, hanya molekul yang bermanfaat, seperti nutrisi yang telah dicerna yang dapat diserap ke dalam sirkulasi darah, sedangkan partikel asing seperti toksin, mikroorganisme patogen, dan sisa makanan yang tidak tercerna akan ditahan di dalam lumen usus.

Namun, ketika integritas dari penghalang epitel ini terganggu maka timbul kondisi *leaky gut syndrome*. Pada kondisi ini, celah antarsel epitel melebar akibat menurunnya ekspresi protein-protein pengikat, seperti *occludin* dan *claudin* yang bertugas menjaga

kekompakan lapisan tersebut. Keadaan ini memungkinkan molekul asing, seperti LPS, fragmen protein makanan, mikroba patogen, dan zat beracun lainnya melintasi epitel serta masuk ke dalam peredaran sistemik. Hal ini memicu respons imun yang bersifat sistemik dan kronis, memunculkan suatu fenomena yang disebut sebagai *inflammaging*, yakni peradangan kronis tingkat rendah yang secara signifikan berkontribusi pada proses penuaan. Adapun penjelasan lebih lanjut sebagaimana di bawah ini.

1. Disfungsi penghalang usus dan translokasi mikrobiota

Penuaan alami mengakibatkan penurunan efisiensi mekanisme penghalang usus, terutama akibat penurunan ekspresi protein-protein *tight junction* yang berperan dalam menjaga kekompakan dan selektivitas lapisan epitel. Seiring bertambahnya usia, lapisan mukosa usus juga menjadi lebih tipis dan produksi mukus protektif mengalami penurunan, menjadikan dinding usus lebih rentan terhadap penetrasi zat asing. Dalam penelitian terbaru yang dilakukan oleh Singh dkk. (2024), individu dengan HIV yang menunjukkan percepatan usia biologis juga memperlihatkan peningkatan permeabilitas usus akibat menurunnya protein pengikat antarsel. Kondisi ini memungkinkan translokasi mikroba dari lumen usus ke dalam jaringan sub-epitel dan peredaran darah, kemudian memicu aktivasi sistem imun dan inflamasi sistemik. Temuan ini menegaskan adanya keterkaitan langsung antara permeabilitas usus yang meningkat dan percepatan penuaan biologis berdasarkan analisis epigenetik pada jaringan usus serta darah.

2. Disbiosis dan hilangnya mikrobiota

Protektif disfungsi dinding usus juga berkaitan erat dengan disbiosis, yaitu ketidakseimbangan komposisi mikrobiota usus. Dalam keadaan normal, mikrobiota yang sehat membantu menjaga homeostasis imun dan integritas epitel dengan menghasilkan metabolit pelindung, seperti *short-chain fatty*

acids (SCFA), khususnya butirir. Butirat memiliki peran penting dalam memperkuat penghalang usus, memberikan energi bagi sel epitel kolon, dan menekan ekspresi molekul inflamasi. Namun dalam keadaan usus bocor, terjadi penurunan jumlah bakteri protektif, seperti *faecalibacterium prausnitzii*, *subdoligranulum*, dan *erysipelotrichaceae* yang digantikan oleh populasi mikroba pro-inflamasi, seperti *prevotella* serta *catenibacterium*. Bakteri-bakteri ini diketahui melepaskan endotoksin yang memperburuk permeabilitas usus dan merangsang pelepasan sitokin inflamasi sehingga memperparah kondisi inflamasi sistemik yang mendasari berbagai penyakit degeneratif terkait usia.

3. Peran *inflammaging* dalam penuaan

Inflammaging merupakan konsep penting dalam menjelaskan hubungan antara peradangan kronis tingkat rendah dan penuaan. Kondisi ini bukan hasil dari infeksi akut, melainkan dari aktivasi sistem imun yang terus-menerus oleh rangsangan endogen, seperti LPS yang berasal dari usus bocor. LPS mengaktifkan jalur-jalur imun seperti TLR4 dan NF- κ B, kemudian memicu pelepasan berbagai sitokin proinflamasi. Proses ini menyebabkan kerusakan jaringan, gangguan fungsi seluler, dan mempercepat terjadinya penuaan organ. Sharma (2022) menjelaskan bahwa aktivasi inflamasi kronis ini memicu akumulasi sel senesen, yaitu sel-sel yang kehilangan kemampuan untuk membelah dan mulai memproduksi *senescence-associated secretory phenotype* (SASP), yaitu suatu kumpulan molekul seperti enzim, sitokin, dan faktor pertumbuhan yang menciptakan lingkungan mikro yang merugikan serta mempercepat penuaan jaringan.

4. Penuaan seluler dan sel senesen

Sel senesen merupakan karakteristik penting dari jaringan yang mengalami penuaan. Dalam konteks usus bocor, tingginya paparan terhadap endotoksin dan stres oksidatif menyebabkan peningkatan jumlah sel senesen tidak hanya di saluran

pencernaan, tetapi juga di berbagai jaringan sistemik. Sel-sel ini tidak lagi memiliki kemampuan regeneratif dan justru berfungsi sebagai sumber kronik molekul-molekul SASP yang berdampak destruktif terhadap lingkungan seluler sekitarnya. Sharma (2022) menekankan bahwa keberadaan sel senesen dalam jumlah tinggi menjadi faktor risiko utama dalam berkembangnya berbagai penyakit kronis, seperti fibrosis, kanker, dan gangguan neurodegeneratif. Dengan demikian, usus bocor dapat menjadi pemicu utama dalam kaskade penuaan sistemik melalui mekanisme penuaan seluler ini.

5. Gangguan metabolisme dan fungsi neurokognitif
Kondisi usus bocor tidak hanya berdampak pada sistem imun dan integritas jaringan, tetapi juga memiliki implikasi serius terhadap metabolisme dan fungsi otak. Disbiosis yang terjadi akibat kerusakan penghalang usus mengganggu produksi SCFA serta metabolisme asam amino penting seperti triptofan. Triptofan yang terganggu akan menurunkan kadar serotonin dan asam hipurat, dua senyawa penting yang berperan dalam regulasi *mood* dan kognisi. Penurunan ini kemudian meningkatkan risiko munculnya gangguan metabolik seperti resistensi insulin, obesitas, dan diabetes, serta mempercepat munculnya penyakit neurodegeneratif, seperti alzheimer dan parkinson. Keterkaitan antara usus dan otak ini dikenal dengan istilah *gut-brain axis* yang kini menjadi fokus utama dalam banyak studi ilmiah terkait penuaan.

Dengan demikian, kondisi usus bocor bukan hanya masalah gastrointestinal semata, melainkan merupakan pemicu sistemik bagi berbagai proses biologis yang mempercepat penuaan. Intervensi terhadap usus, khususnya melalui pendekatan mikrobiota, menjanjikan peluang strategis untuk mengendalikan atau bahkan memperlambat proses penuaan dan onset penyakit degeneratif terkait usia.



STRUKTUR USUS DAN PERANNYA DALAM KESEHATAN

Susunan Usus dan Fungsi Dinding Usus

Usus manusia merupakan organ tubular yang membentang dari lambung hingga anus dan membentuk bagian integral dari sistem pencernaan. Secara anatomi, usus dibagi menjadi dua bagian besar, yaitu usus halus (*intestinum tenue*) dan usus besar (*intestinum crassum*). Usus halus terdiri atas tiga segmen utama, yaitu duodenum, jejunum, dan ileum yang masing-masing memiliki fungsi spesifik dalam pencernaan kimiawi serta absorpsi nutrisi makro maupun mikro. Sementara itu, usus besar mencakup sekum, kolon yang terbagi lagi menjadi asenden, transversum, desenden, dan sigmoid, serta rektum, dan anus sebagai bagian terminal saluran cerna. Fungsi utama usus besar bukan hanya dalam penyerapan air dan elektrolit, tetapi juga dalam pembentukan feses serta fermentasi sisa makanan yang tidak tercerna oleh mikrobiota usus.

Lebih dari sekadar organ pencernaan, usus juga merupakan pusat interaksi fisiologis yang luas. Perannya meluas ke dalam sistem imun tubuh, pengaturan metabolisme sistemik, serta komunikasi

neuroendokrin yang kompleks melalui apa yang dikenal sebagai *gut-brain axis*, yaitu jalur interaksi dua arah antara sistem saraf pusat dan sistem gastrointestinal melalui saraf vagus, sinyal imunologis, dan produk metabolit mikroba (Untersmayr dkk., 2022; Veres-Székely dkk., 2023). Hubungan ini menjadikan usus sebagai organ yang tidak hanya pasif dalam pencernaan, tetapi juga aktif dalam pengaturan homeostasis tubuh secara keseluruhan.

Dari segi histologis, dinding usus memiliki struktur berlapis yang sangat khas dan kompleks, terdiri atas empat lapisan utama, yaitu mukosa, submukosa, muskularis propria, dan serosa. Lapisan terpenting dalam konteks fungsi absorptif dan imunologis adalah mukosa yang mengandung epitelium kolumnar sederhana yang tersusun dari berbagai jenis sel, seperti enterosit (penyerap nutrisi), sel goblet (penghasil mukus), sel paneth (penghasil peptida antimikroba), dan sel enteroendokrin (penghasil hormon lokal). Sel-sel epitel ini dihubungkan oleh struktur protein kompleks yang disebut *tight junctions*, termasuk protein *occludin*, *claudin*, dan *Zonula Occludens-1* (ZO-1) yang membentuk penghalang selektif antara lumen usus serta jaringan sub-epitel. Melalui penghalang ini, tubuh mampu menyerap zat-zat gizi yang dibutuhkan sembari menahan masuknya antigen, toksin, dan mikroorganisme patogen yang berpotensi membahayakan (Serek dan Oleksy-Wawrzyniak, 2021; Rose dkk., 2021).

Fungsi dinding epitel ini sangat krusial untuk menjaga homeostasis imunologis. Ketika integritas penghalang ini terganggu, misalnya akibat penurunan ekspresi protein *tight junction* atau peningkatan pelepasan protein pengatur permeabilitas, seperti zonulin maka akan terjadi peningkatan permeabilitas usus dan menyebabkan *leaky gut syndrome*. Dalam keadaan ini, molekul asing dari lumen usus dapat menembus epitel dan memasuki sirkulasi sistemik, memicu respons imun yang berlebihan dan kronis. Hal ini kemudian berkembang menjadi *inflammaging*, yakni peradangan tingkat rendah yang menetap dalam jangka panjang dan berkontribusi pada percepatan

proses penuaan serta timbulnya berbagai penyakit degeneratif (Veres-Székely dkk., 2023; Singh dkk., 2024).

Di samping fungsi fisik sebagai penghalang, dinding usus juga memainkan peran sentral dalam sistem imun melalui jaringan limfoid mukosa usus, atau GALT. Jaringan ini terdiri dari sel-sel imun, seperti limfosit T dan B, makrofag, serta sel dendritik yang bertugas dalam mendeteksi antigen dan mengatur toleransi imun. Selain itu, GALT berperan dalam produksi immunoglobulin A (IgA) sekretorik yang penting dalam mempertahankan kekebalan lokal pada permukaan mukosa terhadap mikroba patogen (Untersmayr dkk., 2022).

Lebih lanjut, usus merupakan rumah bagi triliunan mikroorganisme yang membentuk komunitas mikrobiota usus. Interaksi mikrobiota dengan epitel usus menghasilkan berbagai metabolit penting, termasuk SCFA, seperti butirrat yang berfungsi sebagai bahan bakar utama bagi kolonosit dan mendukung fungsi penghalang epitel. Ketidakseimbangan dalam komunitas mikrobiota atau disbiosis dapat melemahkan fungsi dinding usus, meningkatkan permeabilitas, dan memicu respons inflamasi sistemik (Salazar dkk., 2023; Sharma, 2022).

Seiring bertambahnya usia, usus mengalami perubahan struktural dan fungsional yang signifikan. Penurunan jumlah sel goblet menyebabkan berkurangnya sekresi mukus pelindung, sementara degenerasi protein-protein *tight junction*, seperti *claudin* dan *occludin* menyebabkan melemahnya integritas penghalang epitel. Hal ini secara langsung meningkatkan risiko translokasi mikroba dan partikel pro-inflamasi ke dalam sirkulasi darah, mempercepat penuaan sistemik serta kerentanan terhadap penyakit kronis (Singh dkk., 2024; Vijay dan Valdes, 2022). Oleh karena itu, penting untuk melakukan berbagai macam intervensi dan perbaikan pola hidup serta pola makan agar percepatan penuaan karena kebocoran usus tidak berlangsung dalam jangka panjang, sehingga kondisi tersebut dapat dikembalikan.

Menanggapi kondisi tersebut, pendekatan berbasis intervensi mikrobiota telah dikembangkan dan menunjukkan hasil yang menjanjikan. Intervensi ini mencakup pemberian probiotik, prebiotik, maupun transplantasi mikrobiota tinja (*fecal microbiota transplantation* atau FMT). Secara khusus, FMT dari donor muda telah terbukti mampu memperbaiki struktur mikrobiota usus yang rusak, memperkuat dinding usus, dan mengurangi tanda-tanda penuaan pada hewan serta manusia. Strategi ini membuka peluang baru dalam pengelolaan penuaan sehat dan terapi penyakit kronis terkait usia (Yan dkk., 2023; Quaranta dkk., 2022).

Dengan demikian, kajian tentang struktur dan fungsi dinding usus menjadi penting tidak hanya dalam konteks gastroenterologi, tetapi juga dalam cakupan yang lebih luas, seperti imunologi, metabolisme, neurofisiologi, serta gerontologi. Pemahaman yang komprehensif atas sistem ini akan sangat menentukan keberhasilan berbagai intervensi preventif dan terapeutik dalam upaya meningkatkan kualitas hidup serta memperpanjang harapan hidup manusia melalui pendekatan yang berfokus pada kesehatan saluran pencernaan khususnya usus.

Peran Mikrobiota Usus dalam Kesehatan

Mikrobiota usus adalah komunitas kompleks yang terdiri dari triliunan mikroorganisme, termasuk bakteri, *archaea*, virus, dan fungi yang menghuni saluran gastrointestinal manusia. Mikrobiota ini bukan sekadar penghuni pasif, tetapi memainkan peran fisiologis yang fundamental dan multifungsi dalam menjaga keseimbangan sistemik tubuh. Keberadaan dan keragaman mikrobiota usus memengaruhi berbagai aspek kesehatan manusia, mulai dari pencernaan, kekebalan tubuh, metabolisme, hingga kesehatan mental serta proses penuaan. Adapun penjelasan lebih lanjut sebagaimana berikut.

1. Fungsi pencernaan dan produksi metabolit

Mikrobiota usus memiliki kontribusi krusial dalam menjalankan fungsi fisiologis saluran pencernaan yang tidak dapat ditangani

secara langsung oleh sistem enzimatik manusia. Salah satu fungsi penting dari komunitas mikroorganisme ini adalah kemampuan mereka dalam mendegradasi berbagai polisakarida kompleks, serat pangan, dan komponen diet *non-digestible* lainnya yang tidak mampu dipecah oleh enzim-enzim pencernaan endogen di saluran cerna bagian atas. Proses ini berlangsung terutama di kolon, di mana sebagian besar fermentasi mikroba terjadi.

Melalui proses fermentasi anaerob yang efisien, mikroorganisme ini memproduksi SCFA dengan tiga jenis utama, yaitu asetat, propionat, dan butirir. Masing-masing SCFA memiliki fungsi metabolik dan imunologis tersendiri yang berperan besar dalam menjaga homeostasis tubuh. Asetat merupakan SCFA yang paling melimpah dan dapat beredar sistemik untuk digunakan sebagai substrat energi oleh berbagai jaringan tubuh. Propionat terutama dimetabolisme di hati dan memiliki efek menekan sintesis kolesterol serta membantu dalam regulasi glukoneogenesis. Sementara itu, butirir adalah SCFA yang paling penting bagi kolonosit (sel-sel epitel kolon) karena berfungsi sebagai sumber energi utama yang mendukung proliferasi, diferensiasi, dan regenerasi sel epitel usus (Rose dkk., 2021).

Selanjutnya yang lebih penting lagi, butirir terbukti secara langsung memperkuat struktur *tight junction* yang mengikat antarsel epitel, seperti *occludin*, *claudin*, dan *ZO-1*. Dengan memperkuat *tight junction*, SCFA berperan dalam mempertahankan integritas penghalang mukosa usus sehingga mencegah peningkatan permeabilitas epitel yang berpotensi menyebabkan kondisi patologis seperti *leaky gut syndrome*. Penghalang mukosa usus yang sehat memastikan bahwa hanya molekul berguna, seperti nutrisi yang dapat melintasi dinding usus, sementara molekul antigenik, toksin, dan mikroorganisme patogen tertahan di lumen serta dikeluarkan melalui feses.

Selain efek lokal pada saluran cerna, SCFA juga berperan sebagai molekul sinyal imun yang memodulasi respons imun mukosa. Butirat misalnya, diketahui memiliki efek antiinflamasi karena dapat menghambat aktivitas *histone deacetylase* (HDAC) dan menginduksi ekspresi gen antiinflamasi. Mekanisme ini penting dalam menekan aktivasi jalur sinyal proinflamasi, seperti NF- κ B dan mengurangi pelepasan sitokin, seperti TNF- α serta IL-6 (Sharma, 2022).

Dengan demikian, peran mikrobiota usus dalam memproduksi SCFA tidak hanya terbatas pada aspek nutrisi dan energi lokal di usus besar, tetapi juga menjangkau berbagai aspek sistemik tubuh. Dari memperkuat penghalang epitel, menjaga keseimbangan imunologis lokal dan sistemik, hingga memengaruhi metabolisme serta kesehatan kardiovaskular, SCFA menjelma menjadi molekul kunci yang menghubungkan kesehatan mikrobiota usus dengan kesehatan seluruh tubuh. Oleh karena itu, strategi nutrisi yang mendukung produksi SCFA, seperti konsumsi serat larut dan prebiotik menjadi sangat penting dalam upaya pencegahan berbagai penyakit kronik yang bermula dari gangguan saluran cerna.

2. Regulasi sistem imun

Salah satu fungsi paling penting dan kompleks dari mikrobiota usus adalah perannya sebagai pelatih serta pengatur sistem kekebalan tubuh. Sejak awal kehidupan, mikrobiota yang menghuni saluran pencernaan telah berinteraksi erat dengan sistem imun inang dan menjadi komponen kunci dalam membentuk respons imun yang seimbang serta efektif. Mikrobiota tidak hanya menjadi target pengawasan sistem imun, tetapi juga merupakan mitra dialog yang terus-menerus memberikan sinyal molekuler untuk mengatur dan mematangkan elemen-elemen penting dari kekebalan tubuh, terutama di tingkat mukosa.

Interaksi antara mikrobiota dan sistem imun mukosa terutama terjadi melalui GALT, yaitu jaringan limfoid yang

tersebar di sepanjang saluran gastrointestinal. GALT mencakup berbagai struktur, seperti *peyer's patches*, limfosit intraepitelial, sel dendritik, makrofag, serta populasi limfosit T dan B yang terdapat di lamina propria. Kehadiran mikrobiota dan produk metaboliknya secara aktif memengaruhi perkembangan dan aktivasi sel-sel ini. Proses pematangan sel imun, terutama sel T regulator (Treg), sangat bergantung pada stimulasi antigenik dari mikroba komensal yang akan menentukan apakah respons imun yang dihasilkan bersifat tolerogenik (tidak menyerang) atau protektif terhadap patogen (Untersmayr dkk., 2022).

Lebih lanjut, mikrobiota usus memodulasi sinyal imunologis melalui aktivasi berbagai reseptor pola pengenalan patogen (*pattern recognition receptors*) yang diekspresikan oleh sel epitel dan imun, seperti TLR. Reseptor ini mengenali struktur mikroba konservatif, seperti LPS, peptidoglikan, dan flagelin. Aktivasi TLR oleh mikroba komensal dalam konteks lingkungan mukosa yang sehat tidak menghasilkan respons inflamasi berlebihan, melainkan memicu toleransi imun dan produksi molekul antiinflamasi. Namun ketika terjadi disbiosis, aktivasi TLR oleh mikroba patogen atau fragmentasi mikroba yang tidak dikontrol justru memicu jalur inflamasi, seperti aktivasi NF- κ B yang dapat meningkatkan sekresi sitokin proinflamasi, seperti IL-6, IL-1 β , dan TNF- α (Serek, 2021).

Mikrobiota juga berperan dalam menentukan toleransi terhadap antigen makanan. Dalam kondisi homeostatik, mikrobiota membantu mengajarkan sistem imun untuk tidak bereaksi secara berlebihan terhadap antigen nonpatogenik yang berasal dari makanan, komponen lingkungan, atau mikroba komensal sendiri. Proses ini disebut *oral tolerance* dan ketidakseimbangannya sering dikaitkan dengan munculnya gangguan autoimun atau alergi makanan. Dengan demikian, mikrobiota bertindak sebagai pengatur keseimbangan yang

memastikan bahwa respons imun terjadi secara proporsional dan kontekstual.

Di sisi lain, mikrobiota yang sehat juga memberikan perlindungan terhadap patogen melalui mekanisme yang dikenal sebagai *colonization resistance*. Melalui kompetisi nutrisi dan tempat melekat, serta produksi molekul antimikroba, seperti *bacteriocins* dan asam organik, mikrobiota membantu menekan pertumbuhan mikroorganisme berbahaya yang dapat mengancam integritas mukosa serta menginduksi peradangan.

Dengan semua fungsinya tersebut, mikrobiota usus layak dipandang sebagai «organ imunologis virtual» yang secara terus-menerus mendidik, melatih, dan mengatur sistem kekebalan tubuh. Ketidakseimbangan dalam komposisi dan fungsi mikrobiota atau disbiosis, tidak hanya melemahkan pertahanan terhadap infeksi, tetapi juga menjadi pemicu berbagai penyakit imunologis, termasuk penyakit radang usus (IBD), penyakit autoimun sistemik, dan bahkan gangguan neuroimun, seperti *multiple sclerosis* serta autisme.

Oleh karena itu, pemeliharaan eubiosis mikrobiota tidak hanya penting untuk fungsi pencernaan, tetapi juga menjadi landasan strategis untuk mengoptimalkan dan menjaga sistem kekebalan tubuh. Pendekatan seperti pemberian probiotik, prebiotik, serta diet tinggi serat larut menjadi intervensi yang menjanjikan dalam meningkatkan regulasi imun melalui jalur mikrobiota.

3. Perlindungan terhadap patogen

Salah satu fungsi pelindung yang sangat vital dari mikrobiota usus adalah kemampuannya dalam mencegah kolonisasi dan proliferasi mikroorganisme patogen di saluran pencernaan. Mekanisme ini dikenal dengan istilah *colonization resistance*, yaitu kondisi ketika mikrobiota komensal menciptakan lingkungan yang tidak kondusif bagi pertumbuhan mikroba. Mikrobiota usus yang sehat berperan sebagai dinding biologis pertama

terhadap invasi patogen dengan berbagai strategi sinergis yang melibatkan persaingan, eksklusi, dan penghambatan molekuler.

Pertama, mikrobiota berkompetisi dengan mikroorganisme patogen dalam mengakses nutrisi yang tersedia di lumen usus. Sebagian besar mikroorganisme di usus menggunakan substrat makanan yang sama, seperti polisakarida kompleks, asam amino, dan zat besi. Dalam lingkungan yang sehat, mikrobiota komensal mendominasi pemanfaatan nutrisi sehingga patogen tidak mendapatkan cukup substrat untuk tumbuh dan berkembang. Kompetisi ini semakin diperkuat dengan kehadiran bakteri fermentatif yang secara cepat mengonsumsi karbohidrat kompleks dan menghasilkan metabolit yang tidak disukai oleh mikrobiota patogen, seperti SCFA yang menciptakan lingkungan asam di kolon.

Kedua, mikrobiota komensal bersaing untuk tempat melekat (adhesi) pada permukaan epitel usus. Permukaan mukosa usus dilapisi oleh lapisan mukus yang menjadi tempat interaksi antara mikrobiota dan sel epitel. Mikrobiota komensal memiliki kemampuan adhesi yang tinggi dan telah terbiasa dengan reseptor spesifik pada permukaan epitel atau mukus sehingga mendominasi ruang ini dan secara fisik menghalangi patogen untuk menempel serta membentuk koloni. Mekanisme ini disebut *competitive exclusion* dan menjadi salah satu cara paling efektif dalam mencegah terjadinya kolonisasi awal oleh mikroba berbahaya.

Ketiga, mikrobiota usus menghasilkan berbagai senyawa antimikroba, baik secara langsung maupun tidak langsung untuk menghambat pertumbuhan patogen. Senyawa-senyawa ini termasuk *bacteriocins*, hidrogen peroksida, asam organik, dan bahkan peptida antimikroba yang memiliki efek selektif terhadap bakteri patogen. Selain itu, keberadaan SCFA seperti butirir juga meningkatkan ekspresi gen penguat *tight junction* dan produksi

mukus oleh sel goblet sehingga memperkuat dinding epitel serta mencegah invasi mikroba ke jaringan yang lebih dalam.

Namun ketika terjadi disbiosis, yakni ketidakseimbangan dalam komposisi atau fungsi mikrobiota usus akibat faktor, seperti penggunaan antibiotik, pola makan tinggi lemak dan rendah serat, stres kronis, atau penuaan, kemampuan mikrobiota dalam melakukan *colonization resistance* akan menurun secara signifikan. Disbiosis menyebabkan hilangnya bakteri protektif, seperti *Faecalibacterium prausnitzii*, *Bifidobacterium spp.*, dan *Lactobacillus spp.* yang membuka ruang ekologis bagi mikroorganisme patogen untuk tumbuh, berkoloni, dan menyerang jaringan usus.

Kondisi ini meningkatkan kerentanan individu terhadap berbagai infeksi gastrointestinal, termasuk infeksi *Clostridioides difficile*, *Salmonella spp.*, *Escherichia coli patogenik*, dan *Campylobacter spp.* yang sering kali memicu diare akut, peradangan mukosa, dan bahkan sepsis pada kasus berat. Salazar dkk. (2023) menekankan bahwa hilangnya fungsi *colonization resistance* bukan hanya merupakan faktor risiko infeksi akut, tetapi juga menjadi pintu masuk bagi penyakit kronis usus seperti IBD dan kondisi sistemik yang melibatkan translokasi mikroba ke jaringan lain.

Dengan demikian, mempertahankan keberagaman dan stabilitas mikrobiota usus menjadi strategi preventif yang sangat penting. Intervensi berbasis probiotik dan prebiotik, serta pola makan yang tinggi serat dan rendah konsumsi antibiotik yang tidak perlu menjadi langkah utama dalam mengembalikan serta menjaga fungsi *colonization resistance*. Mikrobiota usus bukan hanya pelindung pasif, melainkan penjaga aktif yang menjaga integritas dan keamanan lingkungan pencernaan dari ancaman mikroba eksternal.

4. Pemeliharaan integritas penghalang usus

Mikrobiota usus yang sehat berperan penting dalam menjaga integritas struktur dan fungsi penghalang epitel saluran pencernaan. Salah satu cara utama mikrobiota berkontribusi terhadap stabilitas epitel adalah dengan mendukung produksi mukus oleh sel goblet dan mempertahankan ekspresi protein *tight junction* yang membentuk hubungan erat antarsel epitel. Protein-protein seperti *occludin*, *claudin*, dan ZO-1 merupakan komponen krusial dari *tight junction*, yaitu struktur mikroskopik yang membatasi pergerakan zat-zat dari lumen usus ke jaringan sub-epitel. Dengan mempertahankan ekspresi optimal dari protein-protein ini, mikrobiota membantu menciptakan barier fisiologis yang kuat dan selektif yang hanya mengizinkan molekul bermanfaat, seperti nutrisi untuk diserap, sembari menahan masuknya antigen, toksin, dan mikroorganisme patogen.

Selain mendukung struktur fisik epitel, mikrobiota juga memengaruhi status fungsional dinding epitel melalui sinyal-sinyal metabolit seperti SCFA, khususnya butirrat yang diketahui mampu memperkuat ekspresi *tight junction* dan meningkatkan ketebalan lapisan mukus dinding pelindung. Dalam keadaan eubiosis, keseimbangan mikrobiota ini menjamin bahwa fungsi penghalang usus tetap utuh sehingga tubuh terhindar dari invasi molekul berbahaya yang dapat memicu aktivasi sistem imun. Namun ketika terjadi disbiosis, mikroorganisme patogenik atau oportunistik menjadi dominan dan mulai memicu respons molekuler yang merusak barier epitel. Salah satu mekanisme utama yang ditemukan dalam konteks disfungsi penghalang adalah pelepasan zonulin yang merupakan protein yang secara fisiologis berfungsi sebagai pengatur dinamis permeabilitas epitel melalui modifikasi pada struktur *tight junction*.

Zonulin bekerja dengan memicu pelepasan sambungan antarsel epitel sehingga memperlebar celah di antara mereka dan menyebabkan peningkatan permeabilitas usus. Ketika

kadar zonulin meningkat secara patologis, sebagaimana terjadi pada disbiosis atau paparan antigen tertentu, struktur penghalang menjadi lebih longgar, dan barrier epitel kehilangan kemampuannya untuk membedakan antara molekul yang harus diserap serta yang harus ditahan. Akibatnya terjadi translokasi mikroba, fragmen dinding sel bakteri (LPS), dan molekul proinflamasi lainnya dari lumen ke jaringan sub-epitel, bahkan masuk ke dalam peredaran sistemik (Veres-Székely dkk., 2023).

Translokasi ini memicu aktivasi sistem imun, baik lokal maupun sistemik dengan pelepasan sitokin proinflamasi, seperti IL-6, IL-1 β , dan TNF- α . Respons inflamasi yang terus-menerus ini, meskipun bersifat rendah intensitas, tetapi berlangsung secara kronis dan menyebabkan *inflammaging* (Singh dkk., 2024). *Inflammaging* bukan hanya mempercepat degenerasi jaringan, tetapi juga memperbesar risiko penyakit kronis seperti diabetes, penyakit kardiovaskular, dan neurodegeneratif.

Dengan demikian, disbiosis mikrobiota tidak hanya berdampak lokal pada saluran cerna, tetapi juga menjadi pemicu sistemik yang memperburuk kondisi kesehatan secara keseluruhan. Intervensi untuk mengembalikan eubiosis melalui probiotik, prebiotik, dan pengaturan diet kaya serat larut menjadi strategi penting dalam mencegah degradasi fungsi penghalang epitel serta mengurangi risiko peradangan kronis dan penuaan dini.

5. Regulasi metabolisme dan berat badan

Mikrobiota usus tidak hanya berperan dalam pencernaan makanan dan pertahanan imun, tetapi juga memegang peranan penting dalam pengaturan metabolisme energi, penyimpanan lemak, dan sensitivitas insulin yang keseluruhannya berkontribusi terhadap status metabolik individu. Hubungan ini semakin banyak dikaji dalam dekade terakhir seiring meningkatnya prevalensi penyakit metabolik, seperti obesitas, resistensi insulin, dan diabetes melitus tipe 2.

Komposisi mikrobiota usus yang seimbang (eubiosis) berperan dalam efisiensi pemanfaatan substrat makanan dan produksi metabolit aktif, salah satunya adalah asam lemak rantai pendek (SCFA) yang dihasilkan melalui fermentasi serat dan karbohidrat *non-digestible* oleh bakteri tertentu. Tiga SCFA utama, yaitu asetat, propionat, dan butirat mempunyai dampak sistemik yang luas terhadap metabolisme tubuh. SCFA ini tidak hanya bertindak sebagai sumber energi lokal bagi kolonisit, tetapi juga sebagai molekul persinyalan yang memodulasi fungsi endokrin, metabolik, dan imun.

Salah satu mekanisme penting yang dimediasi oleh SCFA adalah regulasi hormon metabolik yang disekresikan oleh sel enteroendokrin usus. SCFA terbukti dapat merangsang pelepasan *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) dan *peptide YY* (PYY), dua hormon yang berperan sentral dalam menjaga homeostasis glukosa serta pengaturan nafsu makan. GLP-1 meningkatkan sekresi insulin yang tergantung glukosa dan menghambat pelepasan glukagon, sementara PYY berperan dalam memperlambat pengosongan lambung dan meningkatkan rasa kenyang. Aktivasi kedua hormon ini melalui jalur SCFA membantu menurunkan asupan makanan dan meningkatkan efisiensi metabolisme glukosa sehingga berperan dalam pencegahan resistensi insulin (Vijay dan Valdes, 2022).

Sebaliknya ketika terjadi disbiosis, yaitu ketidakseimbangan dalam komposisi dan fungsi mikrobiota, muncul berbagai dampak metabolik negatif. Studi menunjukkan bahwa individu dengan obesitas memiliki rasio yang berbeda antara *filum firmicutes* dan *bacteroidetes*, serta peningkatan mikroba yang mampu mengekstraksi energi lebih banyak dari makanan. Keadaan ini menyebabkan peningkatan ketersediaan energi dan memicu penyimpanan lemak yang berlebihan dalam jaringan adiposa. Disbiosis juga menyebabkan penurunan produksi SCFA yang protektif serta peningkatan produksi endotoksin, seperti

LPS yang memicu peradangan metabolik kronis dan gangguan sinyal insulin di jaringan perifer.

Disbiosis juga berdampak pada disregulasi poros usus hati (*gut-liver axis*) dan poros usus otak (*gut-brain axis*) yang berkontribusi pada gangguan metabolik multifaktorial. Peningkatan permeabilitas usus akibat gangguan pada *tight junction* memungkinkan translokasi molekul proinflamasi ke dalam sirkulasi sistemik, memicu stres oksidatif dan inflamasi jaringan, termasuk di pankreas serta hati. Kondisi ini menurunkan sensitivitas insulin dan memfasilitasi perkembangan diabetes melitus tipe 2.

Secara keseluruhan, peran mikrobiota dalam metabolisme energi dan glukosa tidak dapat diabaikan. Strategi untuk memodulasi komposisi mikrobiota, seperti melalui konsumsi prebiotik (serat larut), probiotik, dan diet rendah glikemik dapat memperbaiki profil hormon metabolik serta meningkatkan sensitivitas insulin. Penelitian terbaru juga mulai mengeksplorasi terapi mikrobiota berbasis transplantasi mikrobiota tinja (FMT) dan penggunaan strain probiotik spesifik, seperti *Akkermansia muciniphila* dan *Faecalibacterium prausnitzii* yang memiliki efek metabolik protektif.

Dengan demikian, pemahaman mengenai hubungan antara mikrobiota usus dan metabolisme membuka cakrawala baru dalam pendekatan pencegahan serta terapi penyakit metabolik, tidak hanya melalui modifikasi gaya hidup, tetapi juga melalui intervensi mikrobial yang bersifat presisi dan berkelanjutan.

6. Kesehatan otak dan fungsi neurokognitif
Dalam beberapa dekade terakhir, perhatian ilmiah terhadap keterkaitan antara mikrobiota usus dan sistem saraf pusat telah meningkat secara signifikan. Penemuan bahwa mikroorganisme yang menghuni saluran pencernaan dapat memengaruhi fungsi otak menandai munculnya konsep *gut-brain axis*, yaitu sebuah sistem komunikasi dua arah yang melibatkan interaksi kompleks

antara usus, mikrobiota, sistem imun, sistem saraf enterik, dan sistem saraf pusat.

Gut-brain axis mencakup berbagai jalur komunikasi, yaitu jalur neuroendokrin, jalur imunologis, dan jalur metabolit mikroba. Melalui jalur ini, mikrobiota usus berperan dalam mengatur perkembangan, fungsi, dan keseimbangan neurokimia otak. Salah satu bentuk komunikasi yang paling menonjol adalah melalui neurotransmitter dan prekursor neurotransmitter yang dihasilkan oleh mikrobiota. Beberapa spesies bakteri diketahui dapat mensintesis atau memodulasi kadar molekul penting seperti serotonin (5-HT), asam γ -aminobutirat (GABA), dan triptofan—senyawa yang semuanya berperan penting dalam regulasi suasana hati, kecemasan, tidur, dan fungsi kognitif (Veres-Székely dkk., 2023).

Sekitar 90% serotonin dalam tubuh misalnya, diproduksi di usus oleh sel enteroendokrin yang dipengaruhi oleh aktivitas mikroba komensal. Serotonin yang dihasilkan ini, meskipun tidak melintasi *blood-brain barrier*, tetap dapat memengaruhi sistem saraf pusat secara tidak langsung melalui aktivasi saraf vagus, pelepasan hormon, dan modulasi sistem imun. Selain itu, beberapa mikroorganisme usus juga mampu menghasilkan GABA, neurotransmitter inhibitor utama di otak yang diyakini memiliki efek *anxiolytic* (penurun kecemasan) dan antidepresan.

Jalur lain yang sangat penting adalah modulasi respons imun. Mikrobiota usus mengatur aktivasi sel imun di mukosa gastrointestinal dan memengaruhi pelepasan sitokin proinflamasi serta antiinflamasi yang dapat beredar secara sistemik serta memengaruhi integritas *blood-brain barrier* serta aktivitas neuron. Ketika terjadi disbiosis, pelepasan sitokin inflamasi seperti IL-6 dan TNF- α meningkat yang dalam jangka panjang dapat menyebabkan neuroinflamasi dan kerusakan jaringan otak.

Disbiosis mikrobiota usus telah dikaitkan dengan munculnya berbagai gangguan neuropsikiatri dan neurodegeneratif. Studi

klinis dan preklinis menunjukkan bahwa ketidakseimbangan mikroba usus berhubungan erat dengan depresi, gangguan kecemasan, autisme, serta penyakit neurodegeneratif seperti parkinson dan alzheimer. Salah satu mekanisme yang diajukan adalah penurunan produksi SCFA yang berfungsi sebagai agen antiinflamasi, dan peningkatan permeabilitas usus yang memungkinkan translokasi endotoksin serta LPS ke dalam sirkulasi, memicu *inflammaging* otak yang memperburuk gangguan neurologis (Yan dkk., 2023).

Intervensi terapeutik yang menargetkan restorasi mikrobiota, seperti transplantasi mikrobiota tinja (FMT) telah menunjukkan hasil menjanjikan dalam perbaikan fungsi neurologis. Penelitian oleh Yan dkk. (2023) menunjukkan bahwa FMT dari donor muda ke hewan tua mampu menurunkan peradangan otak, memperkuat *blood-brain barrier*, dan memulihkan fungsi kognitif. Sebaliknya, FMT dari donor tua ke hewan muda justru mempercepat proses neurodegeneratif dan memicu gangguan retina serta defisit perilaku, menunjukkan bahwa komposisi mikrobiota berperan langsung dalam status neurologis inang.

Secara keseluruhan, bukti ilmiah semakin memperkuat gagasan bahwa mikrobiota usus tidak hanya relevan dalam konteks pencernaan dan imunologi, tetapi juga merupakan pengatur utama kesehatan mental dan neurologis. Strategi diet, penggunaan probiotik khusus, prebiotik, senolitik mikrobiota, hingga intervensi FMT berbasis usia menjadi pendekatan baru yang potensial dalam pengelolaan gangguan neuropsikiatri dan neurodegeneratif, terutama yang berhubungan dengan penuaan dan peradangan kronis sistemik.

7. Peran dalam penuaan dan umur panjang
Penuaan biologis merupakan proses kompleks yang melibatkan akumulasi perubahan molekuler, seluler, dan sistemik yang terjadi seiring bertambahnya usia, serta secara langsung memengaruhi penurunan fungsi fisiologis tubuh. Dalam konteks

ini, peran mikrobiota usus semakin diakui sebagai faktor penentu penting yang dapat memodulasi kecepatan proses penuaan, baik melalui mekanisme imunologis, metabolik, maupun inflamasi. Mikrobiota bukan hanya indikator status penuaan, tetapi juga merupakan agen aktif yang dapat memperlambat atau mempercepat laju penuaan tergantung pada komposisi, keragaman, dan aktivitas biologisnya.

Studi terhadap individu berusia sangat lanjut, khususnya *centenarian*, yaitu individu yang mencapai usia 100 tahun atau lebih, menunjukkan bahwa mereka memiliki profil mikrobiota yang khas, berbeda dari individu lansia usia rata-rata. Mikrobiota pada *centenarian* umumnya didominasi oleh spesies yang memproduksi metabolit antiinflamasi dan antioksidan, seperti *Faecalibacterium prausnitzii*, *Akkermansia muciniphila*, dan kelompok *clostridia* tertentu. Metabolit yang dihasilkan, terutama asam lemak rantai pendek (SCFA), seperti butirat dan propionat diketahui berperan penting dalam menjaga integritas dinding epitel usus, menekan pelepasan sitokin proinflamasi, serta meningkatkan aktivitas imun regulatorik (Salazar dkk., 2023).

Selain itu, mikrobiota protektif juga berkontribusi dalam mengatur ekspresi gen yang terkait dengan perpanjangan usia melalui mekanisme epigenetik dan persinyalan antioksidan. SCFA seperti butirat memiliki kemampuan menghambat enzim HDAC sehingga memengaruhi ekspresi gen antiinflamasi dan memperpanjang masa hidup sel epitel usus. Kombinasi dari rendahnya peradangan sistemik dan tingginya aktivitas antioksidan ini dianggap sebagai salah satu alasan mengapa *centenarian* dapat mencapai usia lanjut dengan tingkat kesehatan fungsional yang relatif baik.

Sebaliknya, pada individu yang mengalami disbiosis, yaitu ketidakseimbangan mikroba usus yang ditandai dengan penurunan keragaman dan dominansi mikrobiota patogenik

atau oportunistik, ditemukan pola yang berkebalikan. Disbiosis menyebabkan peningkatan produksi molekul proinflamasi, seperti LPS yang dilepaskan oleh dinding bakteri gram-negatif. LPS yang masuk ke sirkulasi sistemik melalui penghalang usus yang rusak akan mengaktifasi jalur inflamasi, seperti TLR4-NF- κ B yang berujung pada pelepasan sitokin proinflamasi (TNF- α , IL-1 β , dan IL-6). Kondisi ini menimbulkan peradangan tingkat rendah yang berlangsung kronis, yang dikenal sebagai *inflammaging* (Sharma, 2022).

Inflammaging telah diidentifikasi sebagai salah satu penanda biologis utama dari penuaan dan faktor risiko banyak penyakit degeneratif, seperti aterosklerosis, diabetes melitus tipe 2, kanker, serta penyakit neurodegeneratif seperti alzheimer dan parkinson. Mekanisme ini melibatkan akumulasi sel senesen yang memproduksi SASP, sebuah himpunan molekul proinflamasi yang memperparah kerusakan jaringan dan mempercepat degenerasi organ.

Oleh karena itu, komposisi mikrobiota usus dapat dijadikan sebagai indikator dan bahkan target terapeutik dalam strategi memperlambat penuaan. Upaya untuk mempertahankan atau mengembalikan profil mikrobiota yang menyerupai centenarian melalui intervensi diet, prebiotik, probiotik, maupun transplantasi mikrobiota tinja (FMT) dari donor muda ke individu usia lanjut telah menunjukkan hasil menjanjikan dalam penelitian eksperimental. Intervensi ini tidak hanya memperbaiki disbiosis dan menurunkan kadar LPS, tetapi juga menstimulasi regenerasi epitel usus, memperkuat penghalang mukosa, dan mengurangi aktivasi inflamasi sistemik (Yan dkk., 2023).

Dengan demikian, mikrobiota usus memainkan peran yang sangat strategis dalam menentukan kecepatan dan kualitas proses penuaan. Keberadaan mikrobiota yang seimbang dan fungsional tidak hanya memperpanjang usia biologis, tetapi juga meningkatkan kualitas hidup melalui perlindungan terhadap

penyakit kronis, pemeliharaan fungsi kognitif, dan penguatan sistem imun. Hal ini menjadikan pemeliharaan kesehatan mikrobiota sebagai salah satu pilar dalam paradigma baru penuaan sehat atau *healthy aging*.

8. Arah terapi dan intervensi yang berfokus pada mikrobiota
Dalam beberapa tahun terakhir, peran mikrobiota usus dalam menjaga kesehatan sistemik telah menjadi pusat perhatian dalam berbagai bidang ilmu kedokteran dan biomedis. Mikroorganisme yang menghuni saluran cerna ini tidak hanya berfungsi dalam pencernaan makanan, tetapi juga memainkan peran penting dalam regulasi imunologis, metabolisme energi, dan keseimbangan neuroendokrin. Ketika mikrobiota berada dalam kondisi seimbang atau eubiosis, ekosistem ini bertindak sebagai penjaga homeostasis tubuh. Sebaliknya, ketidakseimbangan atau disbiosis dapat memicu rangkaian gangguan biologis yang berujung pada penyakit kronis dan percepatan penuaan. Oleh karena itu, berbagai strategi intervensi mikrobiota telah dikembangkan sebagai pendekatan promotif, preventif, dan terapeutik dalam kedokteran modern.

Salah satu pendekatan yang paling umum digunakan adalah pemberian probiotik dan prebiotik. Probiotik merujuk pada mikroorganisme hidup yang bila dikonsumsi dalam jumlah yang adekuat, memberikan manfaat kesehatan bagi inangnya. Bakteri probiotik, seperti *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, dan *Faecalibacterium* diketahui mampu menstimulasi produksi mukus pelindung, meningkatkan ekspresi protein *tight junction* seperti *occludin* dan *claudin*, serta memodulasi respons imun lokal di mukosa usus. Sementara itu, prebiotik adalah substrat makanan noncerna, seperti inulin dan *fructooligosaccharides* (FOS) yang mendorong pertumbuhan mikrobiota yang menguntungkan. Kombinasi keduanya dapat secara sinergis mengembalikan keseimbangan mikrobiota, mengurangi inflamasi mukosa, serta memperkuat penghalang epitel gastrointestinal.

Intervensi yang lebih intensif dan mulai banyak digunakan secara klinis adalah transplantasi mikrobiota tinja (FMT). Metode ini melibatkan transfer feses dari donor sehat, terutama yang masih muda ke saluran pencernaan pasien yang mengalami disbiosis berat atau penyakit terkait mikrobiota, seperti kolitis akibat *Clostridioides difficile*, irritable bowel syndrome (IBS), atau bahkan gangguan neurologis dan metabolik. Yan dkk. (2023) menunjukkan bahwa FMT dari donor muda tidak hanya memperbaiki komposisi mikrobiota penerima, tetapi juga mampu menurunkan neuroinflamasi, memperkuat penghalang usus, serta menunda penuaan sistemik melalui penurunan sel senesen, dan perbaikan parameter biologis usia. Quaranta dkk. (2022) juga mencatat bahwa FMT dapat memulihkan resistensi kolonisasi terhadap patogen, mengurangi kadar LPS dalam darah, serta memperbaiki fungsi kognitif pada model hewan.

Selain dua pendekatan tersebut, intervensi diet berbasis makanan alami juga memegang peran penting dalam manajemen mikrobiota. Diet tinggi serat dan polifenol, seperti yang terdapat pada buah beri, sayuran berdaun hijau, teh hijau, dan produk fermentasi alami, telah terbukti mendukung pertumbuhan mikrobiota usus yang protektif, seperti *Faecalibacterium prausnitzii*, *Subdoligranulum*, dan *Butyricoccus*. Komponen bioaktif dari bahan makanan ini merangsang produksi SCFA, seperti butirrat yang memiliki efek antiinflamasi, memperkuat fungsi barier epitel, dan meningkatkan ekspresi gen-gen pelindung terhadap stres oksidatif. Penelitian oleh Del Bo' dkk. (2021) dan Peron dkk. (2021) menunjukkan bahwa diet polifenol tidak hanya memperbaiki *biomarker* usus bocor, tetapi juga mengurangi kadar zonulin dan meningkatkan keragaman mikroba pada lansia.

Dari semua pendekatan tersebut, terlihat bahwa mikrobiota usus memiliki fungsi holistik dan multifungsi dalam mempertahankan

integritas fisiologis tubuh manusia. Ia bertindak sebagai penjaga utama fungsi pencernaan, pengatur sistem kekebalan tubuh, penyeimbang metabolisme energi dan glukosa, serta sebagai modulator sistem saraf melalui *gut-brain axis*. Ketika terjadi disbiosis, mikrobiota tidak hanya kehilangan kemampuan protektifnya, tetapi justru menjadi pemicu berbagai gangguan sistemik, seperti inflamasi kronis, resistensi insulin, gangguan kognitif, hingga penyakit neurodegeneratif.

Oleh karena itu, intervensi yang menargetkan perbaikan ekosistem mikroba usus tidak lagi dianggap sebagai terapi alternatif, melainkan telah berkembang menjadi strategi utama dalam praktik kedokteran preventif dan terapi presisi berbasis mikrobiota. Pendekatan ini memungkinkan pengelolaan berbagai penyakit kronis tidak hanya dari sisi gejala klinis, tetapi dari akar biologisnya yang tersembunyi di dalam usus. Dengan semakin majunya teknologi sekuensing dan pemetaan fungsi genomik mikrobiota, masa depan pengobatan yang memfokuskan pada mikrobiota tidak hanya menjanjikan, tetapi juga semakin dapat disesuaikan secara individual untuk pengobatan yang lebih tepat sasaran.

Keterkaitan Antara Kesehatan Usus dan Penuaan

Penuaan merupakan proses biologis dinamis dan kompleks yang tidak hanya ditandai oleh berkurangnya kemampuan sel untuk beregenerasi, tetapi juga oleh penurunan integritas sistemik tubuh secara keseluruhan. Salah satu yang harus diperhatikan adalah kesehatan usus. Dalam konteks ini, kesehatan usus kini dipandang sebagai komponen fundamental yang sangat menentukan kecepatan dan kualitas penuaan, baik pada tingkat molekuler, seluler, maupun organik. Terjadinya penurunan struktur dan fungsi kesehatan usus dapat berakhir pada kebocoran usus, atau *leaky gut syndrome* yang kemudian dapat mendorong terjadinya percepatan proses penuaan

(*accelerated aging*) karena adanya peningkatan permeabilitas dan peradangan sistemik kronis.

Usus yang secara tradisional dipahami sebagai saluran pencernaan dan tempat penyerapan nutrisi, ternyata juga berfungsi sebagai pusat komunikasi multidireksional antara sistem imun, sistem metabolik, dan sistem saraf. Jalur komunikasi ini dimediasi oleh jaringan imun munculnya fenomena yang disebut *inflammaging* yaitu inflamasi kronis tingkat rendah yang bersifat progresif dan sistemik, serta sangat terkait dengan penuaan (Sharma, 2022; Singh dkk., 2024).

Salah satu ciri utama dari penuaan usus adalah perubahan integritas fisik dinding epitel. Lapisan mukosa mengalami penipisan, jumlah sel goblet menurun sehingga produksi mukus berkurang, dan ekspresi protein-protein pengikat antarsel epitel, seperti *occludin*, *claudin*, dan ZO-1 juga menurun drastis (Veres-Székely dkk., 2023). Akibatnya, fungsi penghalang usus terganggu, dan permeabilitas epitel meningkat. Kondisi ini memungkinkan molekul asing seperti, toksin, dan bahkan mikroorganisme menembus dinding usus serta memasuki sistem peredaran darah (Singh dkk., 2024). Keadaan ini juga dapat diperburuk oleh ketidakseimbangan dalam mikrobiota usus atau disebut dengan disbiosis (Salazar dkk., 2023; Sharma, 2022).

Konsekuensi dari gangguan ini tidak bersifat lokal semata. Zonulin yang dilepaskan akibat disbiosis berfungsi membuka *tight junction*, dan bersama dengan LPS, masuk ke sirkulasi sistemik. Keduanya berperan dalam merusak *blood-brain barrier* dan memicu neuroinflamasi, suatu kondisi yang berkontribusi langsung terhadap degenerasi saraf seperti yang terjadi pada penyakit alzheimer dan parkinson (Veres-Székely dkk., 2023). Selain itu, penurunan produksi SCFA juga berdampak terhadap sensitivitas insulin dan homeostasis glukosa sehingga meningkatkan risiko penyakit metabolik seperti obesitas dan diabetes melitus tipe 2 (Vijay dan Valdes, 2022).

Menariknya, studi *longitudinal* dan metagenomik terhadap *centenarian* atau individu yang berusia 100 tahun atau lebih, menunjukkan bahwa mereka memiliki profil mikrobiota yang

lebih stabil dan protektif. Dominasi mikrobiota yang menghasilkan metabolit antiinflamasi, antioksidan, dan komponen bioaktif lainnya diyakini memainkan peran penting dalam memperlambat penuaan biologis dan menekan munculnya penyakit degeneratif (Salazar dkk., 2023; Biagi dkk., 2016). Mikrobiota ini tidak hanya menjaga integritas mukosa dan imunitas mukosa, tetapi juga mendorong metabolisme sehat dan memperkuat sumbu usus-otak.

Sejumlah intervensi yang berfokus pada mikrobiota telah dikembangkan untuk mengatasi dampak penuaan terhadap usus. Probiotik dan prebiotik misalnya, terbukti meningkatkan ekspresi *tight junction*, menurunkan zonulin, dan memperbaiki integritas epitel (Serek, 2021; Rose dkk., 2021). FMT dari donor muda ke individu tua terbukti mampu menurunkan inflamasi sistemik, mengembalikan eubiosis, memperbaiki fungsi *gut barrier*, dan bahkan meningkatkan performa kognitif (Yan dkk., 2023; Quaranta dkk., 2022). Selain itu, diet tinggi serat fermentabel dan polifenol, seperti yang ditemukan pada sayuran, buah beri, dan teh hijau juga terbukti mendukung pertumbuhan mikrobiota protektif seperti *Faecalibacterium*, *Subdoligranulum*, dan *Butyricoccus*, serta meningkatkan produksi SCFA (Del Bo' dkk., 2021; Peron dkk., 2021).

Dengan demikian, bukti ilmiah saat ini secara konsisten menunjukkan bahwa kesehatan usus merupakan fondasi penting bagi penuaan sehat. Disfungsi usus dan disbiosis bukan hanya penanda penuaan, tetapi juga sebagai kontributor aktif terhadap percepatan degenerasi sistemik. Sebaliknya, mempertahankan integritas usus dan keseimbangan mikrobiota dapat memperpanjang umur sehat (*healthspan*), meningkatkan ketahanan terhadap penyakit, serta menjaga kualitas hidup pada usia lanjut.



FAKTOR PENYEBAB USUS BOCOR

Pengaruh Diet dan Pola Makan terhadap Kesehatan Usus

Diet dan pola makan merupakan faktor eksternal paling signifikan yang membentuk, memelihara, dan memodulasi komposisi serta fungsi mikrobiota usus. Mikroorganisme di saluran cerna sangat bergantung pada substrat makanan yang dikonsumsi oleh inangnya. Oleh karena itu, kualitas, kuantitas, dan keragaman diet tidak hanya menentukan keseimbangan mikrobiota usus, tetapi juga berdampak langsung terhadap integritas dinding usus, sistem imun mukosa, serta homeostasis sistemik secara keseluruhan. Adapun penjelasan lebih lanjut sebagaimana berikut.

1. Serat dan karbohidrat kompleks: sumber mikrobiota protektif
Salah satu elemen paling fundamental dalam menjaga kesehatan usus adalah kecukupan konsumsi serat larut, yakni jenis serat yang dapat difermentasi oleh mikrobiota usus untuk menghasilkan metabolit yang bermanfaat bagi tubuh. Jenis serat ini meliputi senyawa seperti inulin, pektin, dan *resistant starch* (pati resisten) yang secara alami terkandung dalam bahan pangan, seperti sayuran akar, buah-buahan, kacang-kacangan, dan biji-bijian

utuh. Tidak seperti serat tidak larut yang lebih banyak berperan dalam membentuk massa feses, serat larut memiliki peran fungsional langsung dalam menciptakan kondisi ekologis yang mendukung keseimbangan komunitas mikrobiota usus.

Ketika mencapai kolon, serat larut dimanfaatkan oleh kelompok mikroorganisme usus yang bersifat protektif, seperti *Faecalibacterium prausnitzii*, *Butyricoccus*, dan *Subdoligranulum*. Mikroorganisme ini akan memfermentasi serat menjadi SCFA, yaitu asetat, propionat, dan terutama butirat yang memiliki dampak luas bagi kesehatan mukosa serat sistemik (Rose dkk., 2021; Sharma, 2022). Butirat sebagai SCFA paling dominan dalam kolon, berfungsi sebagai sumber energi utama bagi kolonosit, sel-sel epitel kolon yang bertanggung jawab atas perbaikan dan regenerasi mukosa. Selain itu, butirat juga diketahui dapat meningkatkan ekspresi protein *tight junction*, seperti *occludin* dan *claudin* sehingga memperkuat penghalang usus dan mencegah terjadinya peningkatan permeabilitas epitel dinding usus atau yang dikenal sebagai *leaky gut*.

SCFA juga memiliki efek imunomodulator yang signifikan. Mereka dapat menghambat aktivasi jalur inflamasi, seperti NF- κ B, menurunkan produksi sitokin proinflamasi, seperti TNF- α dan IL-6, serta meningkatkan keberadaan sel Treg yang berfungsi menjaga toleransi imun. Dengan demikian, mikrobiota penghasil SCFA tidak hanya berperan dalam pemeliharaan lokal jaringan usus, tetapi juga dalam pengendalian inflamasi sistemik yang menjadi akar berbagai penyakit kronik seperti diabetes melitus tipe 2, aterosklerosis, dan neurodegeneratif.

2. Polifenol dan komponen bioaktif: sinergi antiinflamasi

Polifenol merupakan kelompok besar senyawa bioaktif yang secara alami terdapat dalam berbagai bahan pangan berbasis tumbuhan. Senyawa ini meliputi flavonoid, fenolat, stilben, dan lignan yang banyak ditemukan dalam teh hijau, buah beri, anggur merah, delima, kakao, zaitun, serta sayuran berwarna cerah.

Dalam beberapa dekade terakhir, perhatian ilmiah terhadap polifenol meningkat pesat, tidak hanya karena potensinya sebagai antioksidan, tetapi juga karena pengaruhnya terhadap komposisi dan aktivitas mikrobiota usus, kemudian berdampak pada kesehatan sistemik.

Berbeda dengan nutrisi makro seperti protein dan karbohidrat yang sebagian besar diserap di usus halus, polifenol tidak diserap sempurna di usus halus dan mencapai kolon dalam bentuk utuh atau terkonjugasi, di mana senyawa ini dimetabolisme oleh mikrobiota menjadi bentuk aktif yang lebih kecil. Proses ini menghasilkan senyawa bioaktif yang memiliki efek antiinflamasi, antioksidan, dan neuroprotektif, serta secara langsung mendukung pertumbuhan mikroba bermanfaat.

Interaksi ini bersifat dua arah, di satu sisi mikrobiota mengubah struktur polifenol menjadi senyawa aktif dan di sisi lain polifenol juga memodulasi profil mikrobiota. Berbagai penelitian menunjukkan bahwa polifenol dapat menstimulasi pertumbuhan mikroorganisme protektif, seperti *Faecalibacterium prausnitzii*, *Akkermansia muciniphila*, dan *Bifidobacterium spp.*, sekaligus menghambat pertumbuhan mikroba patogenik atau oportunistik, seperti *Clostridium perfringens*, *Bilophila wadsworthia*, dan *Escherichia/Shigella*.

Salah satu studi yang memberikan bukti kuat terhadap peran positif polifenol dalam menjaga kesehatan usus adalah penelitian yang dilakukan oleh Peron dkk. (2021). Dalam studi tersebut, diet tinggi polifenol terbukti secara signifikan meningkatkan jumlah mikroba protektif seperti *Faecalibacterium*, yaitu bakteri penghasil butir-butir yang memiliki efek antiinflamasi dan memperkuat penghalang mukosa usus. Selain itu, terjadi penurunan spesies proinflamasi seperti *Bilophila wadsworthia* yang diketahui menghasilkan sulfida hidrogen dan berkontribusi terhadap peningkatan permeabilitas usus serta aktivasi sistem imun mukosa.

Bukti lain mengenai manfaat sinergis antara serat larut dan polifenol datang dari studi klinis MaPLE (*microbiome manipulation through polyphenols and fibre-rich foods in elderly europeans*) yang dilakukan oleh Del Bo' dkk. (2021). Dalam studi ini, peserta lansia yang menjalani intervensi diet tinggi polifenol dan serat menunjukkan penurunan kadar zonulin dalam serum yang merupakan indikator meningkatnya integritas penghalang usus. Selain itu, studi tersebut juga mencatat adanya peningkatan jumlah mikroba protektif, seperti *Faecalibacterium*, serta penurunan spesies mikroba yang diasosiasikan dengan inflamasi dan penuaan, seperti *Bilophila wadsworthia* dan *Escherichia/Shigella*. Hasil metabolomik dari studi tersebut memperkuat bahwa intervensi diet ini menghasilkan peningkatan produksi SCFA yang berkontribusi langsung terhadap perbaikan status imun, metabolik, dan fungsi kognitif pada peserta lansia.

Dengan demikian, pola makan yang kaya akan serat larut dan polifenol tidak hanya memberikan nutrisi bagi tubuh manusia, tetapi juga memelihara dan mengarahkan metabolisme mikroba usus menuju profil yang lebih sehat. Intervensi ini berdampak langsung dalam memperkuat fungsi penghalang epitel, menekan proses peradangan kronis, dan menjaga ketahanan tubuh terhadap proses penuaan serta penyakit degeneratif. Dalam konteks penuaan sehat (*healthy aging*), pendekatan nutrisi berbasis makanan utuh, alami, dan berserat tinggi menjadi strategi yang sangat menjanjikan untuk mencegah disbiosis dan menjaga integritas usus dalam jangka panjang.

Seperti SCFA, polifenol juga menunjukkan kemampuan untuk memodulasi sistem imun, melalui penekanan jalur inflamasi, mengurangi ekspresi sitokin proinflamasi, dan peningkatan populasi sel Treg serta sekresi IgA yang berfungsi mempertahankan kekebalan mukosa. Selain efek imunologis, polifenol memiliki dampak signifikan dalam mengurangi stres oksidatif di jaringan usus dan memperbaiki profil lipid,

yaitu menurunkan kolesterol LDL, meningkatkan HDL, dan mengurangi akumulasi lipid yang diasosiasikan dengan disbiosis mikroba usus.

Intervensi diet kaya polifenol juga telah dikaitkan dengan penurunan zonulin. Efek ini secara langsung berkontribusi dalam menjaga integritas dinding usus, mengurangi kemungkinan translokasi mikroba, dan menurunkan risiko munculnya *leaky gut syndrome* yang berujung pada peradangan sistemik.

Dengan kata lain, polifenol tidak hanya bertindak sebagai molekul antioksidan, tetapi juga sebagai modulator ekosistem mikroba usus dan mediator penting dalam sistem imun. Perannya sangat relevan dalam mencegah disbiosis, memperkuat barier mukosa, dan menjaga homeostasis lokal maupun sistemik, terutama dalam konteks penuaan sehat (*healthy aging*), pencegahan penyakit metabolik, dan perlindungan terhadap gangguan neuroimunologis.

Dengan demikian, pola makan yang kaya akan serat larut dan polifenol tidak hanya memberikan nutrisi bagi tubuh manusia, tetapi juga memelihara dan mengarahkan metabolisme mikroba usus menuju profil yang lebih sehat. Intervensi ini berdampak langsung dalam memperkuat fungsi penghalang epitel, menekan proses peradangan kronis, dan menjaga ketahanan tubuh terhadap proses penuaan serta penyakit degeneratif. Dalam konteks penuaan sehat, pendekatan yang berfokus pada nutrisi makanan utuh, alami, dan berserat tinggi menjadi strategi yang sangat menjanjikan untuk mencegah disbiosis dan menjaga integritas usus dalam jangka panjang.

Mengingat manfaatnya yang luas dan mekanismenya yang bersifat multifaktorial, polifenol menjadi komponen strategis dalam intervensi diet berbasis mikrobiota. Pendekatan ini tidak hanya dapat digunakan sebagai strategi preventif, tetapi juga sebagai bagian dari terapi nutrisi integratif dalam pengelolaan berbagai gangguan kesehatan yang melibatkan gut dysbiosis.

3. *Western diet*: pemicu disbiosis dan peradangan

Pola makan modern yang dikenal sebagai *western diet* merupakan karakteristik diet yang tinggi akan lemak jenuh, gula rafinasi, protein hewani, serta rendah akan serat pangan, mikronutrien, dan komponen bioaktif nabati. Meskipun pola makan ini umum dikonsumsi di banyak negara maju dan berkembang, akumulasi bukti ilmiah menunjukkan bahwa diet semacam ini berkontribusi besar terhadap terjadinya gangguan keseimbangan mikrobiota usus (disbiosis) dan berbagai kondisi kesehatan kronis, termasuk obesitas, diabetes, sindrom metabolik, dan gangguan neurokognitif.

Western diet menyebabkan penurunan keragaman mikrobiota yang merupakan indikator penting dari stabilitas dan kesehatan ekosistem usus. Mikrobiota usus yang sehat umumnya terdiri dari berbagai spesies bakteri dengan fungsi metabolik dan imunologis yang saling melengkapi. Namun, konsumsi makanan tinggi lemak jenuh dan gula dalam jangka panjang secara signifikan menurunkan jumlah bakteri protektif seperti *Faecalibacterium prausnitzii* dan *Bifidobacterium spp.*, serta meningkatkan proporsi bakteri proinflamasi dari famili *Enterobacteriaceae* dan genus *Desulfovibrio* yang menghasilkan metabolit toksik seperti LPS dan hidrogen sulfida (Sharma, 2022).

Ketidakeimbangan ini berakibat pada penurunan produksi SCFA, terutama butirrat yang sangat penting dalam menjaga kesehatan epitel usus (Veres-Székely dkk., 2023). Kondisi ini memungkinkan endotoksin seperti LPS (komponen dinding sel bakteri gram-negatif) untuk menembus lapisan epitel dan masuk ke dalam sirkulasi sistemik. LPS merupakan aktivator kuat dari sistem imun bawaan melalui TLR4 yang memicu jalur inflamasi NF- κ B dan meningkatkan pelepasan sitokin proinflamasi. Inilah yang menjadi awal dari inflamasi sistemik kronis yang menyertai banyak penyakit degeneratif dan proses *inflammaging* (Sharma, 2022).

Selain inflamasi, *western diet* juga menginduksi perubahan metabolik yang merugikan, seperti resistensi insulin, peningkatan kadar trigliserida, dan gangguan metabolisme lipid yang diperburuk oleh disbiosis mikroba. Diet tinggi lemak juga diketahui meningkatkan kolonisasi mikroba penghasil senyawa toksik seperti trimetilamina (TMA), kemudian diubah di hati menjadi *trimethylamine-N-oxide* (TMAO), senyawa yang dikaitkan dengan penyakit kardiovaskular.

Lebih lanjut, efek *western diet* tidak terbatas pada usus dan sistem metabolik saja, tetapi juga menjangkau sistem saraf pusat. Permeabilitas usus yang meningkat diikuti oleh disfungsi *blood-brain barrier* akibat tingginya kadar LPS dan sitokin proinflamasi dalam darah. Proses ini dapat memicu neuroinflamasi dan dikaitkan dengan peningkatan risiko gangguan neurodegeneratif seperti penyakit alzheimer dan parkinson (Veres-Székely dkk., 2023).

Dengan kata lain, *western diet* tidak hanya menjadi faktor pemicu disbiosis, tetapi juga mengarahkan tubuh ke dalam kondisi proinflamasi dan prodegeneratif yang kronis. Oleh karena itu, koreksi pola makan dengan mengurangi asupan lemak jenuh dan gula rafinasi, serta meningkatkan konsumsi serat, polifenol, dan makanan fermentasi, menjadi strategi utama dalam memperbaiki ekosistem mikroba usus dan mencegah dampak buruk sistemik.

4. Pola makan dan ritme sirkadian usus

Aspek lain yang kini semakin mendapat perhatian dalam ilmu nutrisi dan mikrobiologi usus adalah pola waktu makan, terutama yang berkaitan dengan sinkronisasi ritme sirkadian dan dinamika komunitas mikroba usus. Tubuh manusia, termasuk saluran pencernaan dan mikroorganisme yang menghuni di dalamnya, beroperasi mengikuti ritme biologis harian (*circadian rhythm*) yang dipengaruhi oleh siklus cahaya dan gelap, pola tidur, aktivitas fisik, serta waktu konsumsi makanan.

Dalam kondisi normal, mikrobiota usus menunjukkan fluktuasi diurnal, yaitu perubahan komposisi dan aktivitas yang mengikuti ritme 24 jam. Namun, pola makan modern yang tidak teratur, seperti makan larut malam, ngemil sepanjang hari, atau tidak adanya jeda makan yang cukup panjang dapat mengganggu pola ritme mikroba ini. Ketidaksesuaian antara waktu makan dan siklus sirkadian telah dikaitkan dengan penurunan keragaman mikrobiota, peningkatan permeabilitas usus, dan aktivasi respons inflamasi sistemik.

Salah satu pendekatan yang telah terbukti efektif dalam mengembalikan ritme sehat mikrobiota adalah puasa intermiten (*intermittent fasting*) atau pembatasan waktu makan (*time-restricted feeding* atau TRF). Intervensi ini bukan hanya bertujuan untuk mengurangi kalori, tetapi juga untuk menciptakan jeda metabolik harian di mana sistem pencernaan, mikrobiota, dan organ lain diberi waktu untuk memperbaiki, merestorasi, dan mengatur ulang homeostasis.

Sonowal dll. (2017) menunjukkan bahwa pola makan yang melibatkan periode puasa teratur mampu menginduksi perubahan positif pada komposisi mikrobiota usus, termasuk peningkatan bakteri penghasil metabolit antiinflamasi, seperti SCFA dan *indole*, senyawa turunan triptofan yang terbukti meningkatkan resistensi mukosa dan memperpanjang rentang hidup hewan uji. *Indole* dan metabolit turunannya diketahui mengaktifkan jalur sinyal aril hidrokarbon reseptor (AhR) yang berperan dalam regenerasi sel epitel dan penguatan penghalang mukosa.

Selain mendukung regenerasi mukosa usus, waktu makan yang teratur dan pembatasan asupan makanan dalam jendela waktu tertentu juga mendorong produksi keton endogen, yaitu senyawa seperti *beta-hydroxybutyrate* yang dihasilkan selama kondisi puasa. Keton ini tidak hanya menjadi sumber energi alternatif bagi otak, tetapi juga bersifat neuroprotektif, mampu

menekan inflamasi pada sistem saraf pusat, dan memperbaiki fungsi kognitif dalam konteks neurodegenerasi.

TRF juga terbukti mendukung pengurangan mikroba proinflamasi, serta meningkatkan diversitas mikroba total dalam jangka panjang. Efek ini diperoleh bukan hanya dari jeda makan karena itu pada saat melakukan TRF, individu didorong untuk mengadopsi pola makan yang lebih sehat secara menyeluruh, termasuk konsumsi makanan alami dan minim olahan.

Secara fisiologis, intervensi pola waktu makan seperti TRF dan puasa intermiten juga berdampak pada penguatan sistem imun mukosa, peningkatan ekspresi gen *tight junction*, dan penurunan *biomarker* inflamasi seperti IL-6 dan *C-reactive protein* (CRP). Intervensi ini menunjukkan hasil yang konsisten pada saat diujikan pada model hewan dan manusia dalam memperbaiki parameter metabolik, integritas usus, dan komposisi mikroba protektif.

Dengan demikian, dapat disimpulkan bahwa pengaturan waktu makan merupakan strategi tambahan yang efektif dan minim risiko dalam menjaga kesehatan usus, memulihkan disbiosis, dan memperbaiki fungsi sistemik tubuh. Integrasi intervensi ini dalam gaya hidup modern sangat relevan untuk mendukung penuaan sehat, pencegahan penyakit kronis, dan penguatan respons imun, menjadikan waktu makan sebagai faktor terapeutik yang tak kalah penting dibanding kualitas dan jenis makanan yang dikonsumsi.

5. Pengaturan pola makan pada lansia dan *centenarian*
Seiring bertambahnya usia, berbagai perubahan fisiologis dan perilaku makan secara bertahap memengaruhi komposisi serta keragaman mikrobiota usus. Pada kelompok usia lanjut, tantangan seperti berkurangnya nafsu makan, penurunan fungsi gigi dan pengecap, masalah pencernaan, serta keterbatasan sosial ekonomi menyebabkan turunnya asupan serat, mikronutrien, dan makanan fungsional. Kombinasi faktor

tersebut berkontribusi pada penurunan keragaman mikrobiota usus yang menjadi salah satu indikator menurunnya kesehatan sistem pencernaan dan meningkatnya risiko inflamasi kronis serta gangguan metabolik pada lansia. Penurunan keragaman mikrobiota umumnya disertai dengan meningkatnya dominasi mikroorganisme proinflamasi dan hilangnya bakteri penghasil SCFA, seperti *Faecalibacterium prausnitzii* dan *Roseburia spp* (Salazar dkk., 2023).

Namun, studi longitudinal terhadap populasi usia sangat lanjut, khususnya *centenarian* (individu yang berusia 100 tahun atau lebih), mengungkapkan temuan yang sangat menarik dan kontras dengan kondisi lansia pada umumnya. Profil mikrobiota dari individu *centenarian* menunjukkan bahwa mereka memiliki komposisi mikrobiota yang lebih stabil, lebih protektif, dan lebih efisien dalam menghasilkan metabolit antiinflamasi. Temuan ini tidak berdiri sendiri, melainkan berkorelasi erat dengan pola makan khas mereka yang tinggi berbasis nabati, rendah protein hewani, serta kaya makanan fermentasi tradisional, seperti miso, tempe, kefir, kimchi, atau yogurt alami (Sato dkk., 2021).

Pola makan seperti ini secara konsisten memasok serat larut dan senyawa bioaktif seperti polifenol yang menjadi substrat utama bagi mikroorganisme usus yang bersifat menguntungkan. Mikrobiota ini kemudian memproduksi SCFA seperti butirat dan propionat yang memiliki fungsi memperkuat penghalang epitel, menekan aktivasi sitokin proinflamasi, serta menjaga keseimbangan sistem imun mukosa. Lebih jauh, Salazar dkk. (2023) mencatat bahwa pada individu *centenarian*, mikrobiota juga memproduksi metabolit turunan asam empedu yang berasal dari jalur biosintesis alternatif. Jalur ini menghasilkan bentuk asam empedu sekunder yang memiliki efek protektif terhadap inflamasi dan stres oksidatif, sekaligus meningkatkan fungsi metabolisme lipid dan glukosa.

Uniknya, beberapa spesies *mikrobiota* yang ditemukan dominan dalam mikrobiota *centenarian* seperti *Odoribacter*, *Akkermansia*, dan *Clostridium cluster XIVa*, diketahui mampu merangsang ekspresi gen antiinflamasi dan menurunkan ekspresi zonulin sehingga memperbaiki integritas mukosa usus serta mengurangi risiko translokasi mikroba ke sirkulasi sistemik.

Keberadaan pola makan yang konsisten dan berbasis tumbuhan pada kelompok *centenarian* juga berkaitan dengan stabilitas jangka panjang ekosistem mikrobiota yang relatif lebih tahan terhadap gangguan eksternal, seperti infeksi, stres, atau penggunaan obat-obatan. Hal ini menjadikan mereka lebih tahan terhadap penyakit infeksi, gangguan kognitif, dan sindrom metabolik, serta mampu mempertahankan fungsi organ dan kognitif dalam usia yang sangat lanjut. Temuan ini memberi landasan kuat bahwa intervensi nutrisi sejak usia pertengahan, terutama dengan menekankan konsumsi serat, polifenol, dan fermentasi alami, bukan hanya bermanfaat untuk mengurangi risiko penyakit, tetapi juga berpotensi memperpanjang harapan hidup dalam keadaan sehat dan fungsional.

Dengan demikian, dapat disimpulkan bahwa pola makan bukan hanya memengaruhi kondisi gizi makro dan mikro seseorang, tetapi juga membentuk dasar biologis dari ekosistem mikroba yang sehat. Studi-studi terhadap *centenarian* membuktikan bahwa pendekatan nutrisi yang konsisten, sederhana, dan berbasis tumbuhan memiliki efek jangka panjang terhadap keragaman mikrobiota, kekuatan penghalang usus, dan kapasitas tubuh dalam menahan penuaan biologis.

6. Intervensi nutrisi dan prospek ke depan terapi usus
Dalam era kedokteran personalisasi, pendekatan terhadap nutrisi tidak lagi bersifat seragam untuk semua individu. Mikrobiota usus setiap orang bersifat sangat individual, dipengaruhi oleh faktor genetik, lingkungan, riwayat penyakit, konsumsi obat, dan pola makan sepanjang hidup. Oleh karena itu, rekomendasi

diet universal tidak selalu memberikan hasil yang seragam, bahkan bisa menghasilkan respons metabolik yang berbeda pada orang yang berbeda. Perkembangan ilmu mikrobiomik, metabolomik, dan bioinformatika telah membuka jalan bagi munculnya konsep diet presisi berbasis mikrobiota, yaitu strategi diet yang disesuaikan dengan komposisi unik mikrobiota usus masing-masing individu. Pendekatan ini tidak hanya mengakui peran mikrobiota dalam kesehatan pencernaan, tetapi juga menempatkannya sebagai penentu utama dalam efektivitas intervensi nutrisi dan pencegahan penyakit kronis.

Dalam konteks inilah, muncul kebutuhan untuk merancang rekomendasi makanan yang dipersonalisasi berdasarkan profil mikroba—baik dalam hal jenis mikroba dominan, kemampuan fermentasi, maupun kapasitas metabolit yang dihasilkan seperti SCFA, *indole*, atau senyawa turunan asam empedu. Pendekatan diet presisi memiliki tiga tujuan berikut.

- a. Meningkatkan populasi mikrobiota protektif, seperti *Faecalibacterium prausnitzii*, *Bifidobacterium*, atau *Akkermansia muciniphila*.
- b. Menekan mikrobiota proinflamasi, seperti *Bilophila wadsworthia*, *Desulfovibrio spp.*, dan anggota *Enterobacteriaceae*.
- c. Memaksimalkan produksi metabolit fungsional, terutama SCFA yang berperan dalam antiinflamasi, regenerasi mukosa, dan homeostasis glukosa.

Untuk mencapai keseimbangan mikrobiota yang optimal, tidak bisa dilakukan melalui diet presisi/personal. Intervensi nutrisi modern kini dikombinasikan secara sinergis dengan strategi mikrobiota terapeutik, seperti di bawah ini.

- a. Probiotik, yaitu mikroorganisme hidup yang diberikan dalam jumlah cukup untuk memberikan manfaat kesehatan yang dapat membantu mengisi kekosongan mikrobiota fungsional dalam usus.

- b. Prebiotik, yaitu komponen makanan yang tidak tercerna dan secara selektif menstimulasi pertumbuhan dan aktivitas mikrobiota bermanfaat di dalam usus, seperti inulin, FOS, *galactooligosaccharides* (GOS), dan polifenol.
- c. Transplantasi mikrobiota tinja (FMT), yaitu transfer mikrobiota dari donor sehat ke individu yang mengalami disbiosis berat, serta terbukti dalam penelitian dapat memulihkan keragaman mikroba, menekan inflamasi sistemik, dan bahkan memperbaiki fungsi kognitif (Yan dkk., 2023).

Perkembangan terbaru dalam bidang ini juga mencakup penggunaan algoritma kecerdasan buatan (*artificial intelligence* atau AI) untuk memprediksi respons diet berdasarkan data sekuens mikrobiota, *biomarker* metabolik, dan gaya hidup individu. Sistem ini telah digunakan dalam beberapa studi klinis untuk menentukan jenis diet yang paling efektif dalam menurunkan kadar glukosa postprandial, memperbaiki komposisi mikrobiota, dan mengurangi gejala sindrom metabolik.

Selain itu, penelitian telah mengindikasikan bahwa respons terhadap probiotik juga bersifat personal yang berarti tergantung pada keberadaan mikrobiota tertentu dalam usus yang memungkinkan kolonisasi atau aktivitas probiotik. Hal ini semakin memperkuat pentingnya pemetaan mikrobiota secara individu sebagai langkah awal dalam merancang intervensi nutrisi dan terapeutik yang tepat sasaran.

Dengan demikian, diet presisi yang berfokus pada mikrobiota bukan hanya merupakan konsep masa depan, tetapi merupakan sesuatu yang telah mulai diimplementasikan dalam pendekatan klinis yang lebih personal dan berbasis data. Pendekatan ini membawa harapan besar dalam mengatasi disbiosis, menurunkan risiko penyakit kronis berbasis inflamasi,

serta meningkatkan efektivitas intervensi nutrisi pada populasi lansia dan penderita penyakit metabolik.

Melalui integrasi antara profil mikroboiota, teknologi analitik, dan rekomendasi diet yang tepat guna, ilmu gizi kini bergerak menuju paradigma baru yang lebih adaptif, prediktif, dan translasional dalam upaya membangun kesehatan jangka panjang secara individual. Diet dan pola makan berperan sebagai penentu utama dalam menjaga keseimbangan ekosistem mikrobiota usus. Konsumsi serat larut dan polifenol mendukung pertumbuhan mikroba yang bermanfaat serta produksi metabolit pelindung seperti SCFA, sementara pola makan tinggi lemak dan gula berperan dalam disbiosis dan peradangan sistemik. Oleh karena itu, intervensi diet berbasis makanan utuh dan tumbuhan merupakan strategi paling aman, terjangkau, dan efektif untuk memelihara kesehatan usus sepanjang siklus hidup, sekaligus memperlambat proses penuaan biologis serta menurunkan risiko penyakit kronis.

Stres, Alkohol, dan Obat-Obatan sebagai Pemicu Usus Bocor

Kesehatan usus sangat bergantung pada integritas lapisan epitel yang membentuk penghalang selektif antara lumen usus dan jaringan tubuh. Struktur ini dijaga oleh sambungan antarsel yang disebut *tight junction* yang mengatur lalu lintas molekul antara ruang usus dan sistem peredaran darah. Ketika struktur ini terganggu maka terjadi peningkatan permeabilitas usus, suatu kondisi yang dikenal sebagai *leaky gut syndrome*. Sejumlah faktor eksternal telah terbukti menjadi pemicu utama dari disfungsi ini, antara lain stres psikologis, konsumsi alkohol, dan penggunaan obat-obatan tertentu. Adapun penjelasan lebih lanjut, sebagaimana berikut.

1. Stres psikologis dan pelepasan zonulin
Stres merupakan salah satu faktor psikologis dan fisiologis yang memiliki dampak luas dan sistemik terhadap tubuh manusia.

Tidak hanya terbatas pada gangguan mental atau emosional, stres terbukti dapat memengaruhi berbagai sistem organ, termasuk sistem pencernaan. Salah satu mekanisme utama yang menjelaskan pengaruh stres terhadap sistem gastrointestinal adalah melalui aktivasi aksis hipotalamus hipofisis adrenal (HPA) dan sistem saraf simpatis yang bekerja secara sinergis dalam merespons kondisi *stresor* baik internal maupun eksternal.

Ketika tubuh mengalami stres, hipotalamus di otak akan merangsang pelepasan *corticotropin-releasing hormone* (CRH) yang menstimulasi hipofisis untuk melepaskan *adrenocorticotrophic hormone* (ACTH). Hormon ini memicu korteks adrenal untuk memproduksi kortisol, hormon glukokortikoid utama dalam respons stres. Bersamaan dengan itu, aktivasi sistem simpatis menyebabkan pelepasan katekolamin, seperti adrenalin dan noradrenalin. Meskipun respons ini bersifat adaptif dalam jangka pendek, tetapi stres kronis atau berulang dapat mengganggu berbagai fungsi fisiologis, termasuk homeostasis mukosa usus dan sistem imun lokal.

Kortisol dalam konsentrasi tinggi yang berkepanjangan terbukti dapat menurunkan ekspresi protein-protein pengikat pada *tight junction*, yaitu sambungan antarsel epitel yang berfungsi menjaga integritas penghalang mukosa usus. Protein seperti *occludin*, *claudin*, dan *ZO-1* mengalami penurunan transkripsi serta translasi akibat paparan kortisol yang mengakibatkan melemahnya struktur barier epitel. Ketika struktur ini terganggu, celah antarsel epitel (jalur *paracellular*) terbuka lebih lebar, memudahkan perpindahan molekul asing dari lumen usus ke jaringan sub-epitel dan sirkulasi sistemik.

Lebih lanjut, stres juga diketahui merangsang pelepasan protein zonulin, yaitu regulator fisiologis utama dari permeabilitas *tight junction*. Zonulin secara normal berperan membuka *tight junction* secara sementara, terutama untuk memfasilitasi penyerapan nutrisi besar atau mengatur respons imun terhadap

antigen lumen. Namun pada kondisi stres yang kronis, pelepasan zonulin meningkat secara berlebihan dan tidak terkendali, menyebabkan pembukaan kronis sambungan antarsel epitel. Akibatnya, celah antara sel endotel dan epitel melebar secara persisten, menciptakan kondisi yang disebut sebagai peningkatan permeabilitas usus.

Konsekuensi dari pembukaan *tight junction* ini sangat luas. Molekul asing seperti LPS dari bakteri gram-negatif, fragmen antigen makanan, toksin lingkungan, dan bahkan mikroorganisme patogen dapat melintasi lapisan epitel serta memicu aktivasi sistem imun bawaan. Proses ini mengaktifkan jalur inflamasi dan meningkatkan produksi sitokin proinflamasi. Respons inflamasi ini dapat meluas tidak hanya secara lokal di usus, tetapi juga secara sistemik, menciptakan kondisi inflamasi kronis tingkat rendah yang berkontribusi pada berbagai gangguan seperti penyakit autoimun, alergi, intoleransi makanan, dan gangguan neuroimunologis.

Secara keseluruhan, bukti ilmiah menunjukkan bahwa stres bukan hanya fenomena psikis, tetapi merupakan pemicu biologis yang nyata terhadap gangguan integritas penghalang usus. Mekanisme melalui aktivasi HPA dan pelepasan zonulin menjelaskan bagaimana stres dapat menjadi pemicu awal disfungsi usus yang kemudian berdampak sistemik. Dengan demikian, pengelolaan stres melalui pendekatan psikologis, perilaku, maupun farmakologis bukan hanya penting untuk kesehatan mental, tetapi juga untuk mencegah disfungsi usus dan inflamasi kronik yang menyertainya.

2. Efek alkohol terhadap epitel usus dan mikrobiota

Konsumsi alkohol khususnya dalam jumlah besar, sering, dan kronis, telah diidentifikasi sebagai salah satu faktor eksternal utama yang mengganggu fungsi normal saluran cerna, terutama dalam hal mempertahankan integritas dinding epitel usus. Salah satu jalur utama gangguan ini dimediasi oleh etanol dan metabolit

utamanya, asetaldehida, yang memiliki efek toksik langsung terhadap sel epitel gastrointestinal. Etanol dapat mengganggu struktur sitoskeleton aktin, suatu komponen penting dalam mempertahankan bentuk dan kekuatan sel, serta menginduksi disintegrasi *tight junction* melalui aktivasi jalur protein kinase dan peningkatan stres oksidatif di lingkungan mukosa. Proses ini menyebabkan hilangnya ekspresi protein penting, seperti *occludin* dan *claudin* sehingga memperbesar celah *paracellular* serta memperlemah ketahanan barier epitel terhadap paparan mikrobiota dan toksin dari lumen usus (Veres-Székely dkk., 2023).

Kerusakan ini diperparah oleh penurunan produksi mukus pelindung yang disekresikan oleh sel goblet. Mukus merupakan lapisan viskoelastik yang membatasi interaksi langsung antara mikroorganisme lumen dan permukaan epitel. Ketika produksi mukus berkurang akibat paparan alkohol, maka mikroba, termasuk yang bersifat patogen, memiliki akses lebih besar untuk melekat dan menembus lapisan epitel, memperbesar kemungkinan terjadinya translokasi mikroorganisme serta aktivasi imun lokal.

Selain menyebabkan kerusakan struktural langsung, alkohol juga berdampak besar pada komposisi mikrobiota usus yang dikenal sebagai disbiosis. Paparan etanol dalam jangka panjang menyebabkan penurunan populasi mikrobiota yang bermanfaat, seperti *Faecalibacterium prausnitzii* dan *Bifidobacterium spp.* yang biasanya berperan dalam produksi SCFA dan perlindungan mukosa. Sebaliknya, alkohol mendukung pertumbuhan mikroba oportunistik dan patogen, terutama bakteri gram-negatif dari famili *Enterobacteriaceae* yang menghasilkan LPS, komponen dinding sel bakteri yang sangat proinflamasi.

LPS menembus epitel dan memasuki sirkulasi sistemik, memicu aktivasi TLR4 di berbagai sel imun dan merangsang lingkungan inflamasi sistemik yang kronis dan berkontribusi

pada perkembangan berbagai gangguan, termasuk penyakit hati alkoholik (*alcoholic liver disease*), sindrom metabolik, serta gangguan neurokognitif, seperti ensefalopati hepatik atau bahkan gangguan suasana hati dan fungsi otak lainnya (Veres-Székely dkk., 2023).

Dengan demikian, konsumsi alkohol memiliki dampak multidimensi terhadap sistem gastrointestinal. Ia tidak hanya merusak fisik barrier usus, tetapi juga mengganggu keseimbangan mikroba, memperlemah pertahanan mukosa, dan memicu aktivasi imun yang meluas. Oleh karena itu, dalam konteks kesehatan usus, alkohol tidak sekadar dianggap sebagai iritan pencernaan, tetapi sebagai agen proinflamasi sistemik yang mempercepat munculnya berbagai patologi degeneratif dan kronik.

3. Obat-obatan: NSAID, antibiotik, dan PPI

Berbagai obat-obatan yang digunakan secara luas dalam praktik medis sehari-hari ternyata memiliki efek samping yang signifikan terhadap integritas penghalang mukosa usus, terutama bila dikonsumsi dalam jangka panjang, dosis tinggi, atau tanpa pengawasan profesional. Salah satu efek samping yang kini mendapat perhatian ilmiah adalah peningkatan permeabilitas epitel usus.

Salah satu kelompok obat yang paling sering dikaitkan dengan gangguan penghalang usus adalah NSAID (*non-steroidal anti-inflammatory drugs*), termasuk ibuprofen, aspirin, dan naproksen. Obat-obatan ini bekerja dengan menghambat enzim siklooksigenase (COX) yang penting dalam sintesis prostaglandin. Namun dalam prosesnya, NSAID juga memicu peningkatan produksi reaktif oksigen (ROS) dan aktivasi enzim *myosin light chain kinase* (MLCK) di sel epitel gastrointestinal. Aktivasi MLCK menyebabkan kontraksi sitoskeleton serta pembongkaran protein *tight junction* seperti *occludin* dan *claudin*. Efek ini memperbesar celah *paracellular* antarsel, memungkinkan translokasi molekul

besar ke submukosa, dan menyebabkan kerusakan mukosa serta inflamasi lokal (Rose dkk., 2021).

Dampak negatif terhadap penghalang usus juga ditimbulkan oleh antibiotik spektrum luas, terutama bila digunakan berulang kali atau tanpa indikasi yang jelas. Antibiotik jenis ini tidak hanya membunuh bakteri patogen, tetapi juga mengeliminasi mikrobiota protektif. Ketika mikrobiota protektif menghilang maka akan terjadi disbiosis, yaitu ketidakseimbangan komunitas mikrobiota yang menyebabkan pertumbuhan mikroorganisme oportunistik, seperti *Enterobacteriaceae* atau *Clostridium spp.* yang menghasilkan LPS dan senyawa toksik lainnya. Keadaan ini memicu inflamasi mukosa, merusak struktur epitel, dan memperburuk permeabilitas usus (Rose dkk., 2021).

Obat lain yang juga berkontribusi terhadap kondisi *leaky gut* adalah penghambat pompa proton (PPI), seperti omeprazol, lansoprazol, dan esomeprazole yang umum diresepkan untuk menangani refluks gastroesofageal (GERD) serta tukak lambung. PPI bekerja dengan menurunkan produksi asam lambung yang meskipun efektif mengurangi gejala refluks juga mengubah lingkungan mikroba saluran cerna bagian atas. Lingkungan yang kurang asam memfasilitasi pertumbuhan bakteri yang tidak biasanya mendominasi duodenum dan jejunum sehingga meningkatkan risiko *small intestinal bacterial overgrowth* (SIBO). Kondisi ini menyebabkan produksi gas berlebih, disbiosis, serta pengurangan motilitas usus, yang pada akhirnya memperburuk permeabilitas mukosa dan meningkatkan risiko infeksi gastrointestinal dan inflamasi sistemik (Rose dkk., 2021).

Dengan demikian, penggunaan obat-obatan tertentu, meskipun bermanfaat secara terapeutik, tetapi dapat menimbulkan efek samping yang serius terhadap kesehatan usus, terutama jika dikonsumsi tanpa pertimbangan terhadap dampaknya pada mikrobiota dan integritas epitel. Oleh karena itu, pendekatan klinis modern menekankan

pentingnya evaluasi manfaat dan risiko jangka panjang dari penggunaan obat, serta penggunaan suplemen pendamping seperti probiotik dan nutrisi pelindung mukosa untuk meminimalkan dampak negatif terhadap penghalang usus.

Dengan mempertimbangkan berbagai jalur yang terlibat, maka jelas bahwa stres psikologis, konsumsi alkohol, dan penggunaan obat-obatan tertentu merupakan faktor risiko utama yang dapat merusak integritas penghalang epitel usus. Masing-masing faktor bekerja melalui mekanisme yang saling memperkuat, dari peningkatan pelepasan zonulin, perubahan struktural sel epitel, gangguan produksi mukus, hingga disbiosis dan inflamasi sistemik. Oleh karena itu, strategi promotif dan preventif dalam menjaga kesehatan usus sebaiknya mencakup pendekatan holistik, termasuk pengelolaan stres, pembatasan alkohol, serta penggunaan obat secara selektif dan berdasarkan indikasi klinis yang kuat.

Peran Infeksi dan Faktor Genetik dalam Usus Bocor

Perkembangan studi terkini menunjukkan bahwa infeksi mikroba patogen dan faktor genetik inang juga memainkan peran yang sangat penting dalam memperburuk atau bahkan memulai kerusakan penghalang usus tersebut. Interaksi antara dua faktor ini dapat melemahkan struktur epitel, menyebabkan gangguan komunikasi sel imun, serta meningkatkan kerentanan terhadap peradangan kronik dan penyakit sistemik. Adapun penjelasan lebih lanjut sebagaimana berikut.

1. Infeksi mikrobial dan pelepasan zonulin

Mikroorganisme patogen khususnya yang menyerang sistem pencernaan, memegang peran penting dalam proses terjadinya disfungsi penghalang usus atau *leaky gut*. Salah satu mekanisme utama yang telah banyak dikaji adalah induksi pelepasan zonulin.

Beberapa patogen enterik yang telah terbukti mampu memicu pelepasan zonulin meliputi *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium*, *Clostridium difficile*, dan *Pseudomonas fluorescens*. Meskipun tidak semua bakteri tersebut membawa gen Zot (*zonula occludens toxin* yang secara langsung mengkode toksin pemecah *tight junction*, tetapi keberadaan mereka tetap dapat menginduksi pelepasan zonulin oleh sel inang sebagai respons terhadap infeksi. Interaksi antara patogen enterik dan reseptor pada mukosa intestinal memicu pembukaan sambungan antarsel epitel, reorganisasi protein ZO-1 pada permukaan apikal, serta peningkatan signifikan permeabilitas mukosa. Fenomena ini menciptakan jalur yang terbuka bagi antigen, toksin, dan mikroorganisme dari lumen usus untuk berpindah ke jaringan sub-epitel serta ke dalam sistem sirkulasi.

Lebih jauh, infeksi oleh bakteri yang menghasilkan toksin, seperti *Clostridium difficile* dapat memperparah kondisi ini. Toksin A dan B yang dilepaskan oleh *C. difficile* tidak hanya bersifat sitotoksik, tetapi juga secara langsung mengganggu struktur dan distribusi protein membran penting seperti *occludin* dan *claudin* yang merupakan komponen inti dari struktur *tight junction*. Akibatnya, terjadi penurunan resistensi transepitel dan gangguan fungsi barier mukosa yang lebih luas, bahkan dapat menyebabkan kondisi seperti kolitis pseudomembranosa, disertai peradangan berat dan kerusakan mukosa difus.

Tidak hanya infeksi akut, tetapi infeksi kronis oleh mikrobiota patogen tertentu juga berdampak serius terhadap kesehatan usus. Misalnya, *Fusobacterium nucleatum* dan *Porphyromonas gingivalis*, yakni dua mikroorganisme yang sering ditemukan pada pasien dengan penyakit periodontal dan beberapa kasus kanker kolorektal, telah terbukti mampu mengubah ekosistem mikrobiota usus, menyebabkan disbiosis jangka panjang. Disbiosis ini ditandai dengan menurunnya mikroba protektif dan meningkatnya populasi mikroorganisme oportunistik serta

proinflamasi. Selain itu, patogen ini diketahui dapat menembus penghalang epitel yang terganggu, masuk ke aliran darah, dan bertranslokasi ke organ sistemik seperti hati, limpa, atau bahkan otak. Proses ini memperluas dampak infeksi lokal menjadi gangguan sistemik yang dapat memicu inflamasi kronis tingkat rendah, serta meningkatkan risiko penyakit degeneratif dan autoimun.

Kondisi ini membuktikan bahwa infeksi mikroba bukan hanya masalah lokal pada saluran pencernaan, tetapi dapat menjadi pemicu awal dari rangkaian peristiwa patologis sistemik melalui mekanisme *leaky gut*. Respons inflamasi yang dipicu oleh translokasi mikrobiota dan molekul asing akibat kerusakan *tight junction* menyebabkan aktivasi sistem imun bawaan dan adaptif, pelepasan sitokin proinflamasi seperti IL-6 dan TNF- α , serta perubahan ekspresi gen-gen imunoregulatorik di jaringan jauh dari usus.

Dengan demikian, pencegahan dan pengendalian infeksi enterik serta perbaikan integritas penghalang usus menjadi komponen krusial dalam strategi pengelolaan berbagai penyakit inflamasi dan autoimun. Intervensi berbasis penguatan mukosa, penggunaan probiotik selektif, serta penghambatan jalur zonulin menjadi pendekatan yang menjanjikan dalam menjaga homeostasis usus dan sistemik secara menyeluruh.

2. Faktor genetik dan kerentanan individu
Selain infeksi mikroba dan faktor lingkungan seperti stres serta pola makan, genetika individu memainkan peran penting dalam menentukan kerentanan struktural dan fungsional dari penghalang usus. Meskipun gangguan penghalang mukosa sering kali muncul sebagai respons terhadap tekanan eksternal, berbagai studi telah menunjukkan bahwa faktor genetik tertentu dapat membentuk dasar biologis yang menetapkan ambang ketahanan jaringan terhadap kerusakan. Artinya, pada individu dengan predisposisi genetik tertentu, integritas epitel usus

mungkin sudah berada dalam kondisi yang rentan meskipun belum ada rangsangan patologis yang nyata.

Salah satu penanda genetik yang paling banyak diteliti dalam konteks ini adalah varian gen haptoglobin 2 (HP2) yang diketahui mengatur ekspresi protein zonulin—suatu mediator penting dalam mekanisme regulasi sambungan antarsel epitel (*tight junction*). Zonulin berperan dalam membuka sambungan tersebut secara temporer dalam kondisi fisiologis seperti penyerapan nutrisi. Namun, ekspresi berlebih dari zonulin dapat menyebabkan pembukaan jalur paracellular secara kronis sehingga meningkatkan permeabilitas mukosa usus dan membuka jalan bagi masuknya antigen, toksin, dan mikroba ke dalam jaringan tubuh.

Individu dengan genotipe HP2 homozigot (HP2/HP2) menunjukkan tingkat ekspresi zonulin yang lebih tinggi dibandingkan individu dengan alel HP1, baik pada kondisi inflamasi maupun non-inflamasi. Kondisi ini telah dikaitkan dengan peningkatan permeabilitas mukosa usus secara basal yang artinya kerusakan *tight junction* dapat terjadi bahkan tanpa adanya infeksi aktif atau *stresor* lingkungan tertentu. Dalam konteks klinis, hal ini menjelaskan mengapa beberapa individu tampak lebih «mudah terpicu» mengalami gejala inflamasi usus atau penyakit autoimun dibandingkan yang lain karena mereka memiliki fondasi genetik yang rentan, meskipun gejalanya baru muncul ketika dipicu oleh faktor eksternal.

Validasi eksperimental dari hipotesis ini diperoleh melalui penelitian pada model tikus transgenik yang dimodifikasi untuk secara konstitutif mengekspresikan zonulin dalam jumlah tinggi. Hasilnya menunjukkan bahwa tikus-tikus tersebut memiliki permeabilitas usus yang jauh lebih besar dibandingkan kelompok kontrol, meskipun mereka belum menunjukkan gejala penyakit dalam kondisi normal. Namun, ketika mereka dipaparkan pada stresor inflamasi seperti bahan kimia pemicu kolitis, misalnya

dextran sulfate sodium (DDS) atau infeksi patogen enterik, respons yang muncul jauh lebih agresif dibandingkan tikus normal. Mereka mengalami kerusakan jaringan mukosa yang lebih luas, aktivasi imun yang lebih kuat, dan peningkatan risiko berkembangnya penyakit autoimun. Temuan ini mendukung gagasan bahwa predisposisi genetik membentuk latar biologis awal, sedangkan faktor eksternal menjadi pemicu aktual yang menentukan apakah dan kapan penyakit akan muncul.

Secara praktis, pemahaman mengenai peran genetik ini membuka peluang bagi pengembangan strategi pencegahan dan terapi berbasis genotipe, termasuk skrining genetika untuk HP2, pendekatan berbasis modulasi zonulin, seperti *larazotide acetate*, serta protokol nutrisi dan mikrobiota yang disesuaikan dengan profil risiko masing-masing individu. Intervensi yang diarahkan untuk memperkuat penghalang mukosa dan menstabilkan ekspresi zonulin dapat memberikan perlindungan jangka panjang terhadap gangguan inflamasi dan autoimun, khususnya bagi mereka yang memiliki latar belakang genetik yang rentan.

3. Interaksi infeksi dan genetik dalam penyakit autoimun

Dalam beberapa dekade terakhir, pemahaman tentang mekanisme patogenetik penyakit autoimun telah mengalami pergeseran mendalam dari model yang berpusat semata-mata pada disregulasi imun menjadi pendekatan yang lebih integratif, yang mempertimbangkan peran penting barrier biologis, infeksi mikroba, dan faktor genetik. Salah satu temuan kunci dalam bidang ini adalah bahwa *leaky gut* dapat menjadi faktor pemicu utama dari peradangan sistemik serta autoimunitas, terutama ketika dipengaruhi oleh kombinasi dari infeksi mikroba dan predisposisi genetik tertentu. Situasi ini akan memicu aktivasi sistem imun, baik bawaan maupun adaptif yang jika tidak terkendali, dapat berkembang menjadi respons autoimun.

Di luar fungsinya sebagai pengatur permeabilitas mukosa, zonulin juga diketahui memiliki peran dalam mengatur

presentasi antigen pada makrofag, memodulasi ekspresi sitokin inflamasi, serta memengaruhi keseimbangan antara toleransi dan reaktivitas imun. Dalam keadaan normal, sistem ini menjaga keseimbangan homeostatik antara perlindungan imun terhadap patogen dan toleransi terhadap antigen tubuh sendiri serta makanan. Namun ketika terjadi ekspresi berlebihan zonulin, baik karena infeksi mikroba kronis maupun predisposisi genetik, mekanisme tersebut menjadi terganggu.

Ketika kondisi ini berlangsung secara persisten, sistem imun dapat kehilangan kemampuan toleransi terhadap antigen tubuh sendiri, dan mulai mengenali jaringan sehat sebagai target. Hal ini merupakan dasar dari respons autoimun, kemudian menetap dan berkembang menjadi penyakit, seperti penyakit *celiac*, diabetes melitus tipe 1, dan lupus eritematosus sistemik. Semua penyakit tersebut menunjukkan keterlibatan mukosa usus sebagai tempat awal terjadinya disregulasi imun, kemudian meluas ke sistemik.

Penelitian eksperimental yang menggunakan model hewan mendukung hipotesis ini. Dalam beberapa studi, hewan percobaan yang mengalami peningkatan permeabilitas usus akibat ekspresi zonulin yang tinggi menunjukkan kerentanan lebih besar terhadap perkembangan penyakit autoimun. Menariknya, ketika jalur zonulin dihambat menggunakan *larazotide acetate* yang bekerja sebagai penghambat reseptor zonulin maka fungsi penghalang mukosa dapat dipulihkan, permeabilitas usus berkurang, dan perkembangan autoimunitas dapat dicegah secara signifikan. Fakta ini menegaskan bahwa *leaky gut* bukan hanya korelasi dari penyakit sistemik, melainkan kontributor kausal yang dapat dimodulasi secara terapeutik.

Temuan ini membuka cakrawala baru bagi pendekatan medis yang lebih preventif dan kausal, berbeda dengan paradigma konvensional yang hanya berfokus pada penekanan sistem imun melalui imunomodulator atau kortikosteroid. Pendekatan berbasis modulasi zonulin, perbaikan integritas barier usus,

dan restorasi mikrobiota protektif dapat menjadi alternatif atau pelengkap yang lebih fisiologis dan jangka panjang dalam pengelolaan penyakit autoimun.

Dengan demikian, interaksi antara infeksi mikrobiota patogen dan predisposisi genetik bukan hanya memperkuat terjadinya disfungsi penghalang usus, tetapi juga menciptakan lingkungan biologis yang sangat rentan terhadap aktivasi sistem imun patologis dan peradangan kronis. Infeksi mikroba bertindak sebagai pemicu pelepasan zonulin dan kerusakan struktural epitel, sedangkan predisposisi genetik memperbesar efek kerusakan dan memfasilitasi disfungsi imun. Kombinasi ini menjelaskan mengapa tidak semua orang yang terpapar patogen mengalami penyakit autoimun, melainkan hanya mereka dengan profil genetik tertentu yang mendukung.

Oleh karena itu, pendekatan integratif yang mencakup deteksi risiko genetik, seperti gen haptoglobin HP2, pengendalian infeksi mikroba, optimalisasi komposisi mikrobiota, dan penguatan penghalang mukosa, menjadi semakin relevan dalam kerangka kedokteran preventif serta personalisasi modern. Strategi ini berpotensi menurunkan insiden penyakit autoimun, memperlambat progresivitasnya, serta mengurangi kebutuhan akan terapi imunosupresif yang sering kali memiliki efek samping jangka panjang.



DAMPAK USUS BOCOR PADA KESEHATAN SECARA UMUM DAN PENUAAN

Hubungan Usus Bocor dengan Gangguan Pencernaan

Disfungsi penghalang usus atau yang secara umum dikenal sebagai *leaky gut* merupakan suatu kondisi medis yang semakin mendapatkan perhatian luas dalam bidang gastroenterologi dan imunologi. Kondisi ini ditandai dengan meningkatnya permeabilitas lapisan epitel usus, di mana sambungan antarsel epitel (*tight junction*) mengalami gangguan sehingga memungkinkan molekul asing, seperti antigen makanan, metabolit toksik dari mikrobiota, endotoksin, misalnya LPS dan mikroorganisme patogen lainnya untuk menembus lapisan pelindung usus. Ketika molekul-molekul ini melewati penghalang mukosa dan mencapai jaringan sub-epitel atau masuk ke dalam sirkulasi sistemik, mereka memicu aktivasi sistem imun bawaan dan adaptif sehingga memicu respons peradangan mukosa yang berkelanjutan.

Salah satu gangguan pencernaan yang sangat terkait dengan peningkatan permeabilitas usus adalah sindrom iritasi usus (IBS). IBS merupakan gangguan fungsional saluran cerna yang ditandai

oleh gejala nyeri perut kronis, distensi abdomen, serta perubahan pola defekasi, baik berupa diare, konstipasi, atau keduanya. Penelitian menunjukkan bahwa banyak pasien IBS mengalami peningkatan ekspresi zonulin, yaitu protein regulator *tight junction* yang bila dilepaskan secara berlebihan dapat menyebabkan pembukaan jalur paracellular dan kerusakan barrier epitel (Veres-Székely dkk., 2023). Penurunan kadar protein pengikat antarsel seperti *occludin* dan *claudin* juga telah terdeteksi pada pasien IBS yang mempertegas bahwa kerusakan struktural pada *tight junction* merupakan komponen kunci dalam patogenesis penyakit ini.

Lebih lanjut, pasien IBS juga memperlihatkan disbiosis mikrobiota, yaitu ketidakseimbangan dalam komunitas mikroorganisme usus. Penurunan mikroba protektif seperti *Faecalibacterium prausnitzii* dan *Bifidobacterium spp.* yang memiliki fungsi antiinflamasi dan pendukung penghalang epitel sering kali disertai oleh peningkatan populasi mikroba oportunistik seperti *Enterobacteriaceae* dan spesies gram-negatif lainnya. Mikroorganisme ini melepaskan LPS yang mengaktifkan TLR4 dan jalur inflamasi NF- κ B sehingga memperparah inflamasi lokal dan meningkatkan sensitivitas visceral (Vijay dan Valdes, 2022). Mekanisme ini menjelaskan mengapa pasien IBS mengalami gejala yang lebih parah bila integritas mukosa usus terganggu.

Pada tingkat gangguan pencernaan yang lebih berat, penyakit radang usus atau biasa diketahui dengan IBD yang meliputi penyakit *crohn* dan kolitis ulseratif, juga menunjukkan hubungan erat dengan kondisi *leaky gut*. Pada pasien IBD, ditemukan kadar zonulin yang lebih tinggi, terutama selama fase eksaserbasi penyakit. Zonulin yang berlebihan memperburuk kondisi dengan mengganggu *tight junction*, menurunkan resistensi transepitel, dan memungkinkan migrasi sel-sel imun serta antigen ke jaringan mukosa yang lebih dalam yang selanjutnya memperkuat peradangan lokal (Veres-Székely dkk., 2023). Beberapa penelitian bahkan menunjukkan bahwa peningkatan permeabilitas usus terjadi lebih awal dibandingkan munculnya gejala

klinis atau kerusakan histologis pada IBD, menandakan bahwa disfungsi penghalang mungkin berperan sebagai pemicu awal dan bukan sekadar efek sekunder dari peradangan.

Selain IBS dan IBD, peningkatan permeabilitas usus juga ditemukan pada kondisi lain yang berkaitan dengan gangguan pencernaan seperti *non-celiac gluten sensitivity* (NCGS), enterokolitis nekrotikans pada neonatus, serta beberapa bentuk gangguan pencernaan bayi dan anak-anak. Dalam kasus NCGS, meskipun pasien tidak memiliki autoantibodi spesifik seperti pada penyakit *celiac*, mereka tetap menunjukkan gejala pencernaan dan sistemik setelah mengonsumsi gluten yang kemungkinan besar disebabkan oleh kerusakan barrier epitel serta aktivasi sistem imun mukosa oleh gliadin atau protein lain yang serupa. Hal ini kembali menunjukkan pentingnya peran zonulin dan disbiosis mikrobiota dalam memicu inflamasi dan disregulasi imun (Vijay dan Valdes, 2022).

Secara umum, *leaky gut* tidak hanya berperan sebagai konsekuensi dari gangguan inflamasi usus, tetapi juga sebagai penyebab primer dan penguat patologi dari berbagai gangguan pencernaan. Terbentuknya lingkaran patologis, di mana kerusakan epitel meningkatkan inflamasi dan inflamasi lebih lanjut memperparah kerusakan epitel menjadi tantangan besar dalam penatalaksanaan pasien dengan gangguan gastrointestinal kronis.

Dalam menghadapi tantangan tersebut, pendekatan terapi yang lebih integratif menjadi sangat penting. Intervensi yang menargetkan penguatan kembali struktur tight junction melalui penggunaan suplemen nutrisi, seperti glutamin, zinc, dan vitamin D, penghambatan jalur zonulin dengan molekul, seperti *larazotide acetate*, serta restorasi mikrobiota usus dengan pemberian prebiotik, probiotik, atau transplantasi mikrobiota tinja (FMT) menjadi bagian dari strategi terapeutik masa depan yang tidak hanya menekan gejala, tetapi juga menysasar akar penyebab gangguan.

Hubungan Usus Bocor dengan Penyakit Metabolik

Dalam beberapa tahun terakhir, perhatian ilmiah terhadap *leaky gut* atau disfungsi penghalang usus meningkat secara signifikan, terutama karena kaitannya yang erat dengan berbagai kondisi penyakit metabolik kronis seperti obesitas, resistensi insulin, diabetes melitus tipe 2, dan sindrom metabolik. Barrier mukosa usus yang seharusnya berperan sebagai filter selektif antara lumen usus dan sistem sirkulasi tubuh, dalam kondisi normal berfungsi untuk menyaring molekul yang aman serta menahan masuknya unsur patogenik seperti mikroba, toksin, dan antigen makanan. Namun, ketika fungsi penghalang ini terganggu, permeabilitas mukosa meningkat, menyebabkan terbukanya jalur paracellular yang tidak seharusnya dilewati oleh molekul-molekul besar dan proinflamasi.

Salah satu komponen sentral dalam pengaturan integritas penghalang ini adalah protein zonulin yang mengatur struktur dan fungsi *tight junction*, yakni sambungan antarsel epitel yang menjaga kekompakan lapisan mukosa. Zonulin secara fisiologis dilepaskan dalam jumlah kecil untuk memfasilitasi transportasi selektif. Namun dalam kondisi patologis, seperti disbiosis mikrobiota, infeksi, atau stresor diet, ekspresi zonulin meningkat secara berlebihan, menyebabkan pembukaan *tight junction* secara kronik. Akibatnya, molekul seperti LPS dari bakteri gram-negatif, antigen makanan, serta produk mikroba lain dapat menembus penghalang dan memicu aktivasi sistem imun mukosa yang menjalar menjadi peradangan sistemik tingkat rendah (Fasano, 2012; Veres-Székely dkk., 2023).

Kondisi inflamasi sistemik ini sangat berperan dalam disregulasi metabolik. LPS yang masuk ke dalam sirkulasi mengikat reseptor TLR4 pada sel imun dan sel endotel, kemudian mengaktifasi jalur sinyal NF- κ B, meningkatkan produksi sitokin, seperti TNF- α , IL-6, dan IL-1 β . Sitokin ini memiliki efek langsung terhadap resistensi insulin, menghambat persinyalan insulin melalui fosforilasi serin pada

insulin receptor substrate 1 (IRS-1), serta memperburuk metabolisme glukosa dan lipid. Proses ini menciptakan lingkaran patologis, di mana peradangan memperburuk fungsi metabolik, dan disfungsi metabolik memperkuat disfungsi barrier usus (Poto dkk., 2024).

Lebih lanjut, disfungsi penghalang usus ini bukan sekadar konsekuensi dari gangguan metabolik, melainkan dapat mendahului munculnya penyakit. Studi *longitudinal* menunjukkan bahwa peningkatan permeabilitas usus terjadi lebih awal sebelum terjadinya gangguan toleransi glukosa atau diagnosis diabetes melitus tipe 2. Hal ini menunjukkan bahwa gangguan mukosa usus dapat menjadi mekanisme pemicu awal dari jalur patofisiologi penyakit metabolik (Fasano, 2012). Pada individu dengan predisposisi genetik tertentu atau pola hidup tidak sehat, gangguan ini menjadi pematik awal terjadinya inflamasi dan resistensi insulin.

Kondisi serupa juga ditemukan pada wanita dengan sindrom ovarium polikistik (PCOS), sebuah gangguan metabolik dan hormonal yang ditandai oleh resistensi insulin, hiperandrogenisme, dan sering kali obesitas abdominal. Studi terbaru menemukan kadar zonulin yang tinggi pada kelompok wanita dengan PCOS yang menunjukkan bahwa *leaky gut* dapat memainkan peran fundamental dalam memperburuk disfungsi endokrin dan metabolik pada kondisi tersebut (Veres-Székely dkk., 2023).

Peran mikrobiota usus juga sangat penting dalam jalur ini. Pada individu dengan penyakit metabolik, sering ditemukan penurunan bakteri protektif seperti *Faecalibacterium prausnitzii* dan *Akkermansia muciniphila*, serta peningkatan populasi mikroba oportunistik yang memproduksi LPS. Selain memperparah kerusakan epitel, disbiosis ini juga mengurangi produksi SCFA seperti butirat yang berfungsi sebagai sumber energi bagi kolonosit dan memiliki efek antiinflamasi serta perbaikan penghalang mukosa.

Secara terapeutik, temuan ini membuka arah baru dalam penanganan penyakit metabolik. Strategi yang diarahkan untuk memperbaiki kembali integritas penghalang usus menjadi

pendekatan preventif dan kuratif yang menjanjikan. Penggunaan penghambat zonulin, seperti *larazotide acetate*, probiotik spesifik, prebiotik berbasis serat fermentabel, serta diet tinggi polifenol telah menunjukkan efektivitas dalam menurunkan kadar zonulin, memperkuat *tight junction*, mengembalikan komposisi mikrobiota sehat, dan menurunkan beban inflamasi sistemik (Del Bo' dkk., 2021).

Dengan demikian, *leaky gut* bukan hanya konsep teoretis, tetapi merupakan komponen penting dalam jalur patofisiologi penyakit metabolik kronis. Pemahaman akan hubungan antara barier mukosa dan fungsi metabolik membuka jalan bagi terapi personalisasi dan pendekatan integratif dalam menghadapi epidemi global penyakit metabolik yang terus meningkat.

Pengaruh Usus Bocor terhadap Sistem Imun

Selama ini usus dikenal sebagai organ pencernaan utama, tetapi secara fisiologis juga merupakan salah satu komponen sentral dari sistem imun tubuh manusia. Lebih dari 70% sel imun tubuh terletak di sepanjang saluran pencernaan yang sebagian besar terkonsentrasi dalam jaringan limfoid mukosa usus yang dikenal sebagai GALT. Struktur ini berfungsi sebagai garda depan imunologis, memainkan peran penting dalam membentuk toleransi terhadap antigen makanan dan mikrobiota komensal, sekaligus memberikan respons protektif terhadap mikroorganisme patogen. Dengan demikian, usus sejatinya adalah medan krusial yang menghubungkan fungsi pencernaan dengan regulasi imunitas sistemik.

Namun, peran protektif ini menjadi terganggu secara signifikan saat terjadi disfungsi penghalang usus. Dalam kondisi ini, integritas epitel usus melemah, terutama akibat rusaknya sambungan antarsel epitel yang disebut *tight junction*. Salah satu mediator utama yang mengatur keterbukaan sambungan ini adalah zonulin, protein endogen yang dilepaskan sebagai respons terhadap rangsangan

lingkungan, seperti gliadin (komponen utama gluten), infeksi bakteri enteropatogenik, atau stres fisiologis. Ketika zonulin dilepaskan secara berlebihan, ia memicu disorganisasi protein penyusun *tight junction*, seperti *occludin* dan *claudin* yang pada akhirnya menyebabkan terbukanya jalur *paracellular* di antara sel-sel epitel (Fasano, 2012).

Akibat pembukaan jalur ini, berbagai molekul yang seharusnya tidak dapat menembus lapisan epitel, dan dapat dengan mudah mencapai jaringan sub-epitel serta sirkulasi sistemik. Keberadaan molekul-molekul asing ini dikenali oleh sistem imun sebagai ancaman. Hal ini memicu aktivasi reseptor imun, seperti TLR4 pada permukaan sel epitel dan sel imun bawaan seperti makrofag. Aktivasi TLR4 selanjutnya menstimulasi jalur transduksi sinyal NF- κ B yang mengarah pada produksi dan pelepasan sitokin proinflamasi (Singh dkk., 2024). Respons ini tidak hanya menimbulkan peradangan lokal di jaringan mukosa usus, tetapi juga menciptakan kondisi peradangan sistemik tingkat rendah yang bersifat kronis.

Lebih dalam lagi, zonulin tidak hanya memengaruhi permeabilitas epitel, tetapi juga memiliki peran penting dalam modulasi presentasi antigen oleh sel imun. Ketika barrier usus terganggu, antigen yang semestinya tetap tersembunyi di lumen usus menjadi tersedia bagi sel penyaji antigen (*antigen presenting cells* atau APC) seperti makrofag dan sel dendritik. Paparan ini dapat menginduksi aktivasi limfosit T autoreaktif, terutama pada individu dengan predisposisi genetik tertentu. Hal ini telah terbukti melalui studi pada model penyakit *celiac*, diabetes melitus tipe 1, dan lupus eritematosus sistemik yang menunjukkan bahwa ekspresi zonulin yang berlebihan dapat mendahului munculnya gejala autoimun (Fasano, 2012; Veres-Székely dkk., 2023).

Selain memicu reaksi autoimun, kerusakan penghalang mukosa juga berdampak pada fungsi sistem imun adaptif. Studi menunjukkan bahwa gangguan integritas usus dapat menyebabkan ketidakseimbangan dalam produksi IgA sekretori, aktivasi berlebih sel T CD4+ proinflamasi, serta menurunnya populasi sel Treg yang

berperan menjaga toleransi imunologis. Kombinasi perubahan ini menciptakan lingkungan imun yang hiperaktif, di mana sistem imun tubuh menjadi terlalu peka terhadap antigen lingkungan dan internal, serta kehilangan kemampuannya untuk membedakan antara *self* dan *non-self* secara akurat (Singh dkk., 2024).

Lebih jauh lagi, ketidakseimbangan mikrobiota usus (disbiosis) yang sering menyertai *leaky gut* semakin memperburuk gangguan imunologis ini. Penurunan mikroba protektif seperti *Faecalibacterium prausnitzii* dan *Bifidobacterium spp.* disertai dengan peningkatan bakteri patogen oportunistik, seperti *Enterobacteriaceae* yang menyebabkan peningkatan produksi LPS dan memicu inflamasi mukosa berulang. Disbiosis juga berkontribusi terhadap kerusakan mukosa kronik, melemahkan pertahanan usus dan memperbesar peluang antigenik bagi sistem imun.

Kondisi ini dikenal sebagai *immune priming*, yaitu keadaan di mana sistem imun tubuh berada dalam mode waspada kronis yang terus-menerus terpapar stimulus inflamasi rendah, pada akhirnya dapat berkembang menjadi respons autoimun dan penyakit inflamasi sistemik seperti *rheumatoid arthritis*, psoriasis, atau bahkan neuroinflamasi yang terkait dengan penyakit alzheimer dan parkinson.

Menanggapi risiko ini, berbagai strategi intervensi telah dikembangkan untuk memperbaiki kembali integritas dinding usus dan meredam hiperaktivasi imun. Terapi farmakologis dengan penghambat zonulin, seperti *larazotide acetate*, pemberian probiotik dan prebiotik untuk memulihkan keseimbangan mikrobiota, serta intervensi nutrisi dengan diet antiinflamasi berbasis serat dan polifenol telah menunjukkan efek positif dalam menurunkan permeabilitas usus serta mengurangi aktivasi sistem imun (Veres-Székelly dkk., 2023).

Pengaruh terhadap Sistem Saraf dan Neuroinflamasi

Peran usus dalam sistem saraf tidak hanya terbatas sebagai bagian dari sistem pencernaan, melainkan juga sebagai elemen penting dalam sumbu komunikasi usus-otak (*gut-brain axis*), yaitu jalur komunikasi dua arah yang melibatkan sistem saraf pusat, sistem saraf enterik, sistem imun, serta mikrobiota usus. Dalam beberapa tahun terakhir, para peneliti semakin menyoroti pentingnya integritas dinding usus dalam menjaga kestabilan sistem saraf, termasuk perlindungan terhadap neuroinflamasi dan gangguan neurodegeneratif.

Zonulin yang merupakan protein utama yang mengatur keterbukaan *tight junction* di usus ditemukan memiliki efek langsung terhadap permeabilitas *blood-brain barrier*. Zonulin dilepaskan secara berlebihan sebagai respons terhadap berbagai faktor, seperti gliadin, infeksi bakteri, stres psikologis, serta perubahan komposisi mikrobiota. Ketika kadar zonulin meningkat, ia mengaktifkan reseptor seperti *estimated glomerular filtration rate* (EGFR) dan *protease activated receptor-2* (PAR-2) yang menyebabkan reorganisasi sitoskeleton aktin dan pelepasan protein ZO-1 dari membran. Proses ini mengakibatkan terbukanya jalur paracellular baik di usus maupun di endotelium otak. Artinya, zonulin dapat secara simultan membuka dua penghalang utama tubuh yaitu dinding usus dan *blood-brain barrier*, yang kemudian memungkinkan molekul proinflamasi dan toksin mikroba menembus dan menyebabkan neuroinflamasi (Veres-Székely dkk., 2023).

Studi pada model hewan memperkuat temuan ini. Tikus transgenik yang diekspresikan untuk memproduksi zonulin dalam kadar tinggi menunjukkan kerusakan simultan pada penghalang usus dan *blood-brain barrier*, disertai dengan peningkatan infiltrasi sel imun ke dalam jaringan otak, peningkatan aktivasi mikroglia (sel imun otak), serta munculnya perubahan perilaku yang menyerupai gangguan kognitif dan kecemasan. Menariknya, ketika tikus-tikus

tersebut diberikan terapi antibiotik yang menekan mikrobiota usus atau dipulihkan dengan transplantasi mikrobiota tinja dari donor sehat, ditemukan perbaikan pada integritas penghalang serta pemulihan fungsi kognitif dan perilaku sosial. Hal ini menunjukkan bahwa mikrobiota dan permeabilitas usus memainkan peran sentral dalam modulasi fungsi saraf (Veres-Székely dkk., 2023).

Di sisi lain, disbiosis mikrobiota usus pada manusia telah ditemukan pada berbagai penyakit neurodegeneratif dan gangguan spektrum autisme. Komposisi mikrobiota pada pasien ini menunjukkan penurunan jumlah bakteri protektif penghasil SCFA seperti butirrat dan peningkatan mikroba penghasil LPS seperti *enterobacteriaceae*. SCFA terutama butirrat, memiliki efek neuroprotektif yang penting karena berperan dalam menguatkan penghalang *blood-brain barrier*, mengurangi stres oksidatif di otak, serta menghambat aktivasi mikroglia yang merusak jaringan saraf (Untersmayr dkk., 2022).

Salah satu molekul utama yang menengahi efek ini adalah LPS. Ketika LPS dari lumen usus menembus ke sirkulasi darah akibat meningkatnya permeabilitas mukosa, molekul ini mampu menembus BBB, mengikat TLR4 pada mikroglia, dan memicu pelepasan sitokin inflamasi, seperti TNF- α serta IL-1 β di dalam otak. Respons ini menyebabkan neuroinflamasi, disfungsi sinaps, dan kematian sel saraf secara progresif. Penelitian menunjukkan bahwa kadar LPS dalam darah dan cairan serebrospinal meningkat secara signifikan pada pasien dengan alzheimer dan depresi berat, mengindikasikan bahwa *leaky gut* bisa menjadi pemicu sistemik dari gangguan neuropsikiatri (Veres-Székely dkk., 2023).

Menariknya, pendekatan terapeutik berbasis mikrobiota menunjukkan hasil yang menjanjikan. Intervensi seperti FMT dari donor muda ke tikus tua mampu mengembalikan komposisi mikrobiota sehat, menurunkan kadar zonulin, memperkuat kembali penghalang mukosa dan *blood-brain barrier*, serta memulihkan fungsi kognitif. Diet tinggi serat dan polifenol juga terbukti

meningkatkan populasi bakteri penghasil butirir dan memperkuat sinyal antiinflamasi di sepanjang *gut-brain axis*.

Dengan demikian, *leaky gut* bukan hanya masalah gastrointestinal lokal, melainkan fenomena sistemik yang mampu mengganggu keseimbangan neuroimunologis dan berkontribusi pada berbagai penyakit saraf. Penguatan kembali penghalang usus, restorasi mikrobiota sehat, serta pengelolaan stres dan pola makan menjadi langkah preventif serta terapeutik penting untuk menekan risiko neuroinflamasi dan degenerasi otak.

Usus Bocor dan Risiko Penyakit Kronis Terkait Penuaan

Penuaan merupakan suatu proses biologis yang kompleks, ditandai oleh penurunan progresif fungsi fisiologis dan kapasitas adaptif tubuh terhadap berbagai bentuk stresor, termasuk perubahan yang terjadi pada sistem pencernaan. Dalam konteks gerontologi modern, perhatian terhadap fungsi dinding mukosa usus semakin meningkat, terutama karena terbukti memiliki hubungan erat dengan berbagai manifestasi penyakit kronis pada lansia.

Leaky gut dapat memicu aktivasi sistem imun dan pelepasan sitokin proinflamasi secara berkelanjutan yang menjadi dasar dari kondisi peradangan kronis tingkat rendah yang diakibatkan oleh usia (penuaan), atau *inflammaging*. Studi menunjukkan bahwa pada individu lanjut usia, terjadi penurunan ekspresi protein-protein penting pembentuk *tight junction*, seperti *occludin*, *claudin*, dan ZO-1. Bersamaan dengan itu, ditemukan juga atrofi mukosa usus serta penurunan produksi mukus protektif yang disekresikan oleh sel goblet. Kombinasi perubahan ini secara signifikan meningkatkan risiko translokasi mikroba dan molekul imunogenik dari lumen usus ke jaringan sub-epitel, pada akhirnya menciptakan jalur inflamasi sistemik (Thevaranjan dkk., 2017).

Selain perubahan struktural, proses penuaan juga mengubah komposisi komunitas mikroba usus atau mikrobiota intestinalis, suatu kondisi yang dikenal sebagai disbiosis. Disbiosis pada lansia umumnya ditandai oleh penurunan jumlah mikroba protektif, seperti *Faecalibacterium prausnitzii* dan *Akkermansia muciniphila*, disertai peningkatan bakteri gram-negatif, seperti *Enterobacteriaceae* yang diketahui sebagai produsen utama LPS. Dalam studi eksperimental yang dilakukan oleh Fransen dkk. (2017), ditunjukkan bahwa transplantasi mikrobiota dari tikus tua ke tikus *germ-free* menginduksi ekspresi tinggi sitokin proinflamasi dan mempercepat tanda-tanda biologis penuaan, termasuk gangguan metabolisme serta imun, memperkuat hipotesis bahwa mikrobiota usus memiliki peran kunci dalam mempercepat atau memperlambat penuaan.

Dampak dari peningkatan permeabilitas usus tidak terbatas pada sistem imun dan metabolik, tetapi juga meluas hingga ke sistem saraf pusat melalui *gut-brain axis*. Molekul seperti LPS dan sitokin inflamasi yang berasal dari lumen usus, ketika memasuki sirkulasi, mampu menembus *blood-brain barrier* yang mengalami kerentanan seiring bertambahnya usia. Di dalam otak, molekul-molekul ini mengaktifasi mikroglia, yaitu sel imun residen di sistem saraf pusat yang selanjutnya menghasilkan sitokin proinflamasi dan radikal bebas yang merusak jaringan saraf. Keadaan ini dikenal sebagai neuroinflamasi, serta telah dikaitkan dengan penurunan fungsi kognitif serta perkembangan penyakit neurodegeneratif, seperti alzheimer dan parkinson (Boehme dkk., 2023).

Namun demikian, terdapat bukti kuat bahwa profil mikrobiota yang sehat mampu memperlambat proses ini. Studi *longitudinal* terhadap populasi *centenarian* menunjukkan bahwa mereka cenderung memiliki mikrobiota usus yang lebih bervariasi, dominan oleh bakteri penghasil butirrat dan metabolit antiinflamasi lainnya, serta memiliki kadar zonulin yang rendah. Komposisi mikrobiota ini menghasilkan efek protektif terhadap integritas mukosa, inflamasi, dan fungsi imun, yang diyakini turut berkontribusi terhadap kualitas

hidup dan harapan hidup yang lebih panjang (Biagi dkk., 2016; Salazar dkk., 2017).

Sejalan dengan pemahaman tersebut, sejumlah pendekatan intervensi telah dikembangkan dan diuji secara klinis. Pendekatan tersebut meliputi modulasi diet dengan asupan tinggi serat larut dan polifenol, suplementasi probiotik dan prebiotik, serta terapi farmakologis seperti *larazotide acetate* yang bekerja dengan cara menghambat jalur zonulin. Intervensi-intervensi ini secara konsisten menunjukkan hasil positif dalam meningkatkan ekspresi protein *tight junction*, mengurangi kadar LPS dan zonulin dalam darah, serta menurunkan biomarker inflamasi sistemik yang berperan dalam patogenesis penyakit kronis pada lansia (Donati Zeppa dkk., 2023).



5

STRATEGI MENJAGA KESEHATAN USUS UNTUK MENDUKUNG AWET MUDA

Pendekatan Diet: Makanan Sehat untuk Kesehatan Usus

Pendekatan diet memainkan peran penting dalam mempertahankan kesehatan usus, khususnya dalam konteks pencegahan dan penanganan kondisi *leaky gut syndrome*. Dalam berbagai studi terkini, jenis makanan yang dikonsumsi terbukti dapat memperkuat atau justru merusak integritas penghalang epitel usus. Oleh karena itu, pemilihan makanan secara tepat merupakan langkah strategis yang dapat digunakan untuk memperbaiki kondisi mukosa usus, mendukung mikrobiota protektif, serta menekan inflamasi sistemik kronis (Singh dkk., 2017; Tilg dkk., 2020). Berikut ini adalah dua kategori utama pendekatan berdasarkan diet, yaitu makanan yang membantu memperbaiki kondisi usus dan makanan yang harus dihindari.

Berikut penjelasan mengenai bahan makanan yang dapat membantu menjaga kesehatan usus.

1. Serat makanan

Ada jenis serat tertentu yang tidak bisa dicerna oleh tubuh, tapi justru menjadi makanan untuk bakteri baik di usus besar. Serat ini disebut serat larut, contohnya inulin (dari bawang), pektin (dari apel), dan pati resisten (dari pisang mentah atau nasi dingin).

Ketika bakteri baik memakan serat larut, bakteri baik seperti *Faecalibacterium prausnitzii*, *Butyricoccus*, dan *Subdoligranulum* akan menghasilkan SCFA seperti butirat, propionat, dan asetat. Zat tersebut sangat penting dalam menjaga usus sehat dengan memperkuat pertahanan usus sehingga tidak mudah bocor, mengurangi peradangan hingga melindungi tubuh dari penyakit kronis yang berkaitan dengan penuaan.

SCFA yang dihasilkan dari fermentasi serat memiliki fungsi penting secara fisiologis. Salah satunya, butirat, merupakan sumber energi utama bagi sel epitel usus besar (kolonosit) dan mendukung regenerasi lapisan pelindung usus (jaringan mukosa). Selain itu, butirat diketahui memiliki efek langsung terhadap struktur penghalang usus, yakni dengan menstimulasi ekspresi protein *tight junction* seperti *occludin*, *claudin*, dan ZO-1. Protein-protein ini mengikat erat antarsel epitel dan mencegah masuknya molekul berbahaya dari lumen usus ke jaringan sub-epitel. Dengan memperkuat struktur ini, SCFA secara tidak langsung menurunkan permeabilitas mukosa, mengurangi risiko *leaky gut*, dan menjaga integritas fisiologis sistem pencernaan secara keseluruhan (Del Bo' dkk., 2021).

Tak hanya itu, SCFA juga dikenal sebagai molekul bioaktif yang memiliki efek antiinflamasi yang kuat. Dalam konteks imunologis, butirat mampu menekan aktivasi sel imun proinflamasi di mukosa usus dengan cara menghambat jalur sinyal inflamasi, seperti NF- κ B dan menurunkan produksi sitokin, seperti TNF- α , IL-6, dan IL-1 β . SCFA juga meningkatkan diferensiasi Treg yang penting dalam menekan respons autoimun serta menjaga toleransi imun terhadap antigen makanan dan

mikrobiota komensal. Dengan demikian, keberadaan SCFA membantu sistem imun tetap seimbang dan tidak bereaksi berlebihan terhadap makanan atau bakteri baik (Vanegas dkk., 2017).

Studi tambahan menunjukkan bahwa diet rendah serat menyebabkan penurunan jumlah bakteri penghasil butirrat, penurunan kadar SCFA dalam feses, serta peningkatan permeabilitas usus dan inflamasi mukosa. Sebaliknya, peningkatan asupan serat larut secara konsisten dikaitkan dengan pemulihan mikrobiota protektif, peningkatan ekspresi *tight junction*, dan penurunan *biomarker* inflamasi sistemik yang sangat relevan dalam konteks pengelolaan penyakit metabolik, inflamasi kronis, serta proses penuaan (Sharma, 2022).

Dengan demikian, serat larut tidak hanya berfungsi sebagai bagian dari komponen nutrisi harian, tetapi juga berperan sebagai elemen terapeutik yang secara langsung mendukung struktur dan fungsi usus sehat. Penerapan pola makan tinggi serat, terutama dari sumber alami, seperti sayuran, buah-buahan, biji-bijian utuh, dan kacang-kacangan, menjadi pilar penting dalam strategi diet yang ditujukan untuk memulihkan integritas mukosa serta mencegah komplikasi sistemik yang berasal dari usus bocor.

2. Polifenol

Polifenol merupakan kelompok senyawa bioaktif yang secara alami terdapat dalam berbagai makanan nabati, termasuk teh hijau, buah beri, anggur, apel, kakao, dan sayuran berwarna. Senyawa ini dikenal luas karena sifat antioksidan, antiinflamasi, dan imunomodulator yang kuat. Dalam konteks kesehatan usus, polifenol memainkan peran sentral, tidak hanya sebagai agen pelindung jaringan dari kerusakan oksidatif, tetapi juga sebagai regulator penting bagi keseimbangan mikrobiota usus dan integritas mukosa epitel.

Sebagian besar polifenol tidak diserap secara efisien di usus halus dan karena itu mencapai kolon dalam bentuk tidak tercerna.

Di dalam usus besar, polifenol mengalami biotransformasi oleh mikrobiota usus menjadi metabolit aktif seperti asam fenolat serta flavonoid terkonjugasi. Proses ini tidak hanya menghasilkan senyawa bioaktif yang memiliki kapasitas biologis lebih tinggi, tetapi juga secara langsung memodulasi komposisi mikroba di lumen usus. Dalam studi yang dilakukan oleh Peron dkk. (2021), asupan diet yang kaya polifenol terbukti secara signifikan meningkatkan populasi mikroba protektif seperti *Faecalibacterium prausnitzii*, yaitu bakteri penghasil butirat yang penting dalam menjaga struktur *tight junction* dan mencegah permeabilitas epitel.

Di sisi lain, polifenol juga memiliki efek selektif dalam menekan pertumbuhan mikroba patogen oportunistik, seperti *Bilophila wadsworthia*, yaitu spesies yang diketahui berkontribusi pada inflamasi mukosa dan disbiosis. Efek antimikroba ini diperoleh tanpa mengganggu mikroba komensal yang bersifat simbiotik, menjadikan polifenol sebagai agen selektif dalam menjaga keseimbangan ekosistem usus (Bernardi dkk., 2020).

Lebih dari itu, polifenol berperan dalam memperkuat penghalang mukosa melalui peningkatan ekspresi protein-protein *tight junction*, seperti *occludin* dan *claudin*, serta penurunan ekspresi zonulin yakni protein endogen yang terkait dengan peningkatan permeabilitas mukosa. Hal ini menghasilkan peningkatan fungsi dinding usus, mencegah translokasi antigen dan endotoksin ke dalam sirkulasi sistemik, serta menurunkan risiko inflamasi kronis yang dapat memicu gangguan metabolik dan autoimun.

Dari sisi sistemik, polifenol juga diketahui memiliki peran dalam mengurangi stres oksidatif yang dapat merusak integritas mukosa. Dengan menetralkan radikal bebas dan menghambat aktivasi jalur inflamasi seperti NF- κ B, polifenol membantu menurunkan kadar sitokin proinflamasi, seperti TNF- α , IL-6, dan IL-1 β . Selain itu, polifenol turut berkontribusi dalam

memperbaiki profil lipid, menurunkan kadar kolesterol LDL, dan meningkatkan HDL yang semuanya berhubungan dengan keseimbangan metabolik yang lebih baik serta penurunan risiko penyakit kardiometabolik (Cani dan Van Hul, 2020).

Secara keseluruhan, keberadaan polifenol dalam pola makan sehari-hari tidak hanya memberikan manfaat lokal pada saluran cerna, tetapi juga menghasilkan efek sistemik yang signifikan melalui pengaruhnya terhadap mikrobiota, dinding epitel, dan inflamasi. Oleh karena itu, konsumsi makanan kaya polifenol harus menjadi bagian integral dari strategi nutrisi yang ditujukan untuk mencegah dan menangani gangguan seperti *leaky gut syndrome*, sindrom metabolik, dan inflamasi terkait penuaan.

3. Pola makan mediterania

Pola makan mediterania telah lama dikenal sebagai salah satu pola diet yang paling menyehatkan dan terbukti secara ilmiah memberikan perlindungan terhadap berbagai penyakit kronis. Diet ini secara khas terdiri atas konsumsi tinggi buah-buahan segar, sayuran hijau dan berwarna, kacang-kacangan, biji-bijian utuh, minyak zaitun sebagai sumber lemak utama, serta ikan laut yang kaya omega-3. Komposisi makanan tersebut menjadikan pola makan mediterania sebagai sumber alami yang kaya akan serat larut dan tidak larut, polifenol, flavonoid, vitamin antioksidan, serta asam lemak tak jenuh ganda (*polyunsaturated fatty acids* atau PUFA) seperti EPA dan DHA.

Dalam konteks kesehatan usus, berbagai studi menunjukkan bahwa pola makan mediterania secara signifikan meningkatkan keanekaragaman mikrobiota usus yang menjadi suatu indikator penting dari ekosistem usus yang sehat. Keanekaragaman ini mencakup peningkatan bakteri protektif, seperti *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia*, dan *Akkermansia muciniphila* yang berperan dalam produksi SCFA dan pemeliharaan struktur epitel usus. SCFA, seperti butirat dan propionat memiliki peran kunci dalam mendukung regenerasi mukosa, menekan ekspresi

zonulin, serta memperkuat *tight junction* antara sel-sel epitel (Rinninella dkk., 2019).

Asupan tinggi flavonoid dan polifenol dari buah beri, anggur merah, sayuran, serta teh herbal dalam diet ini juga memberikan manfaat tambahan dalam mengurangi stres oksidatif dan inflamasi. Polifenol yang mencapai kolon dimetabolisme oleh mikrobiota menjadi senyawa aktif yang bersifat antiinflamasi dan antimikroba selektif, mampu menekan bakteri patogen seperti *Bilophila wadsworthia* dan *Desulfovibrio spp.*, sekaligus mendukung pertumbuhan mikroba komensal (Salazar dkk., 2023).

Tak kalah penting, kandungan lemak sehat dari minyak zaitun ekstra virgin dan ikan laut menyediakan asam lemak omega-3 yang diketahui memiliki sifat anti inflamasi sistemik. Omega-3 tidak hanya menurunkan ekspresi sitokin proinflamasi, tetapi juga menghambat jalur inflamasi, dan memperkuat fungsi sawar mukosa. Hal ini sangat penting dalam konteks *leaky gut* karena inflamasi kronis tingkat rendah merupakan salah satu penyebab utama kerusakan epitel dan peningkatan permeabilitas usus.

Penelitian *longitudinal* juga menunjukkan bahwa individu yang secara konsisten mengikuti pola makan mediterania memiliki risiko lebih rendah terhadap gangguan metabolik, penyakit kardiovaskular, diabetes tipe 2, serta penurunan kognitif yang berkaitan dengan neuroinflamasi. Salah satu mekanisme utama yang menghubungkan semua kondisi ini adalah peran diet dalam menjaga integritas mukosa usus dan menekan transpor molekul imunogenik dari lumen ke sirkulasi darah.

Dengan demikian, pola makan mediterania tidak hanya berfungsi sebagai strategi nutrisi untuk pencegahan penyakit kronis, tetapi juga sebagai pendekatan terapeutik untuk memperbaiki gangguan permeabilitas usus (*leaky gut*). Integrasi diet ini ke dalam gaya hidup sehari-hari memberikan manfaat

yang holistik, mencakup dimensi pencernaan, imunologi, metabolik, dan neurologis.

Selanjutnya, macam-macam makanan yang harus dihindari, sebagaimana berikut.

1. Western diet

Pola makan Barat (*western diet*) merupakan salah satu faktor diet yang paling banyak dikaitkan dengan gangguan sistemik dan kerusakan mukosa usus. Diet ini secara umum dicirikan oleh tingginya konsumsi lemak jenuh, gula rafinasi, protein hewani olahan, serta rendahnya asupan serat, buah-buahan, dan sayuran. Makanan cepat saji, minuman manis, produk roti putih, dan daging olahan mendominasi jenis makanan dalam pola ini yang meskipun secara kalori tinggi, tetapi sedikit akan nutrisi bioaktif yang dibutuhkan untuk menjaga kesehatan saluran cerna.

Konsekuensi utama dari pola makan ini adalah terganggunya komposisi dan fungsi mikrobiota usus. Sejumlah penelitian menunjukkan bahwa diet tinggi lemak dan rendah serat menyebabkan penurunan signifikan dalam keragaman mikrobiota yang menjadi suatu indikator penting dari kesehatan usus yang optimal. Mikrobiota sehat yang biasanya didominasi oleh bakteri protektif, seperti *Faecalibacterium prausnitzii* digantikan oleh mikroorganisme proinflamasi, seperti *Enterobacteriaceae* dan *Desulfovibrio spp.* yang diketahui menghasilkan metabolit toksik, seperti LPS dan hidrogen sulfida. Kedua senyawa ini memiliki efek merusak langsung terhadap sel epitel usus dan memperparah respons inflamasi lokal (Zinöcker dan Lindseth, 2018; Agus dkk., 2016).

Disbiosis yang disebabkan oleh pola makan ini juga berdampak pada penurunan produksi SCFA, terutama butirrat. SCFA memiliki peran penting dalam mempertahankan energi kolonosit dan integritas *tight junction* antara sel-sel epitel. Ketika produksi SCFA menurun, struktur penghalang mukosa

menjadi rapuh, meningkatkan permeabilitas usus (*intestinal hyperpermeability*), dan memungkinkan molekul imunogenik seperti LPS dan antigen makanan menembus epitel dan mencapai jaringan sub-epitel.

Asupan tinggi kalori dan makanan ultra-proses dalam *western diet* juga merangsang ekspresi zonulin, yaitu protein endogen yang mengatur pembukaan sambungan antarsel epitel. Ekspresi zonulin yang berlebihan menyebabkan pembukaan kronis dari jalur *paracellular*, menurunkan ekspresi protein *tight junction* seperti *occludin* dan *claudin*, serta merusak kontinuitas dinding usus. Penelitian menunjukkan bahwa kadar zonulin meningkat secara signifikan pada individu yang mengonsumsi makanan tinggi lemak jenuh dan gula, dan peningkatan ini berkorelasi dengan peningkatan permeabilitas usus serta *biomarker* inflamasi sistemik seperti TNF- α dan IL-6 (Salazar dkk., 2023; Sharma, 2022).

Peningkatan permeabilitas mukosa yang disebabkan oleh pola makan Barat memicu *low-grade chronic inflammation*, yang menjadi pemicu utama berbagai penyakit kronis modern, seperti obesitas, diabetes melitus tipe 2, penyakit kardiovaskular, dan bahkan gangguan neurodegeneratif. Ini menandakan bahwa efek *western diet* tidak terbatas pada pencernaan, tetapi mencakup gangguan imunologis, metabolik, dan neurologis secara sistemik.

Dengan demikian, pola makan Barat dapat dianggap sebagai faktor pencetus sekaligus penguat dalam patogenesis *leaky gut syndrome*. Penurunan serat dan peningkatan aditif makanan, lemak jenuh, serta gula olahan bukan hanya mengganggu keseimbangan mikrobiota, tetapi juga merusak arsitektur dasar penghalang usus. Oleh karena itu, transformasi pola makan menjadi lebih seimbang dan berbasis makanan utuh menjadi strategi utama dalam mencegah disfungsi barrier usus dan komplikasi sistemiknya.

2. Alkohol dan makanan ultra-proses

Alkohol dan makanan ultra-proses merupakan dua kelompok konsumsi modern yang sangat berkontribusi terhadap kerusakan penghalang usus dan berkembangnya kondisi *leaky gut*. Konsumsi alkohol dalam jumlah tinggi dan dalam jangka waktu panjang telah lama diketahui berdampak negatif terhadap berbagai sistem organ, termasuk sistem pencernaan. Etanol, sebagai komponen utama alkohol, dan metabolit utamanya yaitu asetaldehida, memiliki efek sitotoksik langsung terhadap sel-sel epitel usus. Asetaldehida menyebabkan disorganisasi pada struktur sitoskeleton sel epitel, khususnya melalui gangguan filamen aktin dan protein struktural lainnya, yang pada akhirnya melemahkan kekuatan mekanis sambungan antarsel epitel (*tight junction*) (Salazar dkk., 2023).

Kerusakan tersebut diperburuk oleh stres oksidatif yang diinduksi oleh alkohol, di mana produksi radikal bebas meningkat dan sistem antioksidan endogen terganggu. Kombinasi antara stres oksidatif dan disrupsi struktural ini menyebabkan peningkatan ekspresi zonulin, protein endogen yang mengatur keterbukaan jalur *paracellular* di usus. Ketika ekspresi zonulin meningkat secara patologis, sambungan antarsel epitel seperti *occludin* dan *claudin* menjadi tidak stabil, dan permeabilitas usus meningkat drastis. Hal ini membuka peluang bagi molekul imunogenik seperti LPS, toksin mikroba, serta antigen makanan untuk melintasi lapisan epitel dan memicu aktivasi sistem imun mukosa yang bersifat proinflamasi.

Dampak negatif serupa juga ditemukan pada konsumsi makanan ultra-proses, yaitu makanan yang melalui berbagai tahapan industri dan biasanya mengandung bahan tambahan, seperti emulsifier, pemanis buatan, pewarna, pengawet, serta agen penguat rasa. Penelitian oleh Chassaing dkk. (2015) menunjukkan bahwa emulsifier seperti *carboxymethylcellulose* dan *polysorbate-80* yang umum digunakan dalam produk

makanan kemasan, mampu mengganggu struktur mukosa usus dan menyebabkan peningkatan kontak langsung antara mikroba lumen serta sel epitel. Hal ini memicu respons imun lokal, inflamasi mukosa, dan peningkatan permeabilitas epitel usus. Selain itu, emulsifier diketahui menyebabkan penipisan lapisan lendir (mukus) yang berfungsi sebagai penghalang fisik utama terhadap invasi mikroorganisme.

Pemanis buatan seperti sukralosa, aspartam, dan sodium *saccharin* juga telah dikaitkan dengan perubahan profil mikrobiota usus yang cenderung meningkatkan dominasi bakteri proinflamasi dan mengurangi populasi mikroba penghasil SCFA seperti *Faecalibacterium prausnitzii*. Ketidakseimbangan ini memperparah disfungsi mukosa dan mempercepat perkembangan *leaky gut*. Di sisi lain, makanan cepat saji dan olahan tinggi seperti sosis, nugget, mie instan, dan snack ringan umumnya tinggi garam, lemak trans, serta aditif sintetis, tetapi sangat rendah serat dan antioksidan alami. Kombinasi ini menciptakan lingkungan usus yang disfungsi secara struktural maupun imunologis.

Secara keseluruhan, konsumsi alkohol dan makanan ultra-proses memberikan tekanan yang luar biasa terhadap stabilitas penghalang usus. Efek sinergis antara kerusakan selular, stres oksidatif, disbiosis mikrobiota, dan peningkatan zonulin menjadikan kedua kelompok konsumsi ini sebagai faktor risiko utama dalam patogenesis *leaky gut syndrome* serta gangguan kronis yang menyertainya, seperti penyakit metabolik, autoimun, dan neurodegeneratif.

3. Asupan protein hewani berlebih

Pola konsumsi makanan tinggi protein hewani, khususnya dari daging merah dan produk olahan seperti sosis, bacon, dan daging asap, semakin menjadi bagian dari gaya hidup modern di berbagai negara. Meskipun protein hewani merupakan sumber nutrisi penting, seperti asam amino esensial, zat besi heme,

dan vitamin B12, konsumsi dalam jumlah berlebih serta tidak seimbang dengan serat dapat memberikan dampak negatif yang serius terhadap ekosistem mikrobiota usus dan integritas mukosa gastrointestinal.

Salah satu dampak utama dari konsumsi protein hewani yang tinggi adalah produksi metabolit toksik oleh mikrobiota usus selama proses fermentasi residu protein yang tidak diserap sempurna di usus halus. Ketika jumlah protein berlebih mencapai kolon, bakteri proteolitik menguraikannya menjadi senyawa seperti amonia, fenol, p-kresol, dan hidrogen sulfida. Amonia dapat menyebabkan kerusakan langsung pada sel epitel kolon dengan mengganggu keseimbangan pH dan menghambat metabolisme normal sel. Sementara itu, hidrogen sulfida memiliki sifat sitotoksik yang terbukti menghambat respirasi mitokondria pada sel epitel usus, merusak mukosa, dan meningkatkan risiko inflamasi kronis (Salazar dkk., 2023; Martinez-Medina dan Garcia-Gil, 2014).

Lebih lanjut, diet tinggi protein hewani yang tidak disertai dengan cukup serat juga menyebabkan pergeseran komposisi mikrobiota usus ke arah disbiosis. Bakteri proteolitik seperti *Bacteroides*, *Alistipes*, dan *Bilophila wadsworthia* cenderung berkembang dalam lingkungan tinggi protein dan rendah serat, sementara mikroba komensal penghasil butirir seperti *Faecalibacterium prausnitzii* dan *Roseburia spp.* mengalami penurunan jumlah. Ketidakseimbangan ini berdampak buruk pada produksi SCFA, khususnya butirir yang esensial dalam menjaga fungsi dinding mukosa dan menstimulasi ekspresi protein *tight junction* seperti *occludin* dan *claudin* (Bischoff dkk., 2014).

Kondisi disbiosis ini tidak hanya menurunkan ketahanan struktural epitel, tetapi juga meningkatkan ekspresi zonulin sebagai protein pengatur keterbukaan antarsel epitel yang menjadi penanda utama peningkatan permeabilitas usus.

Ekspresi zonulin yang berlebihan memicu pelepasan sambungan antarsel yang memungkinkan masuknya molekul asing, seperti antigen makanan, toksin, dan lipopolisakarida (LPS) ke jaringan sub-epitel. Translokasi molekul-molekul tersebut mengaktifkan sistem imun mukosa dan memicu pelepasan sitokin proinflamasi seperti IL-6 dan TNF- α , menciptakan keadaan inflamasi kronis tingkat rendah yang menjadi ciri khas *leaky gut* serta berbagai penyakit sistemik yang terkait dengannya, termasuk obesitas, resistensi insulin, dan gangguan autoimun.

Tak hanya itu, studi *eksperimental* menunjukkan bahwa tikus yang diberi diet tinggi protein hewani menunjukkan penurunan ketebalan lapisan mukus, peningkatan aktivasi makrofag mukosa, dan peningkatan ekspresi gen inflamasi di usus besar. Ini memperkuat pemahaman bahwa efek dari protein hewani bukan sekadar tergantung pada jumlah konsumsi, tetapi juga pada keseimbangan dengan nutrisi lain seperti serat, antioksidan, dan polifenol yang tidak hanya mendukung mikrobiota menguntungkan, tetapi juga melindungi epitel dari kerusakan.

Dengan demikian, meskipun protein hewani penting dalam diet manusia, konsumsi berlebihan tanpa imbang serat nabati dapat menjadi faktor risiko signifikan bagi gangguan penghalang usus. Pendekatan diet seimbang yang mengutamakan protein dari sumber nabati, serta memperbanyak sayuran, buah, dan biji-bijian utuh, sangat disarankan sebagai strategi preventif dalam menjaga kesehatan usus, menurunkan risiko *leaky gut*, dan mencegah komplikasi sistemik yang ditimbulkannya.

Pendekatan diet untuk mengatasi *leaky gut* harus difokuskan pada dua arah utama, yaitu meningkatkan asupan makanan yang bersifat protektif bagi mukosa usus dan mikrobiota, serta menghindari jenis makanan yang dapat memperburuk struktur dan fungsi penghalang epitel. Serat makanan, polifenol, dan pola makan berbasis mediterania

terbukti secara konsisten mendukung keutuhan *tight junction*, menurunkan kadar zonulin, dan memperkuat flora usus komensal. Sebaliknya, *western diet*, alkohol, dan makanan ultra-proses menjadi pemicu utama terjadinya kerusakan mukosa, disbiosis, dan inflamasi kronis. Dengan demikian, perencanaan diet menjadi intervensi terapeutik nonfarmakologis yang sangat menjanjikan dalam upaya memulihkan kesehatan usus secara menyeluruh.

Peran Probiotik, Prebiotik, dan Sinbiotik dalam Memperbaiki Kesehatan Usus

Kesehatan usus merupakan fondasi penting bagi fungsi fisiologis tubuh secara menyeluruh, termasuk sistem imun, metabolisme, dan bahkan regulasi neurokognitif. Ketika integritas penghalang epitel usus terganggu seperti pada kondisi *leaky gut syndrome*, molekul-molekul asing seperti toksin mikroba, antigen makanan, dan LPS dapat menembus epitel dan memicu respons imun sistemik yang bersifat kronis. Salah satu pendekatan terapeutik yang semakin mendapat perhatian dalam memperkuat kembali fungsi usus adalah penggunaan probiotik, prebiotik, dan sinbiotik, baik secara tunggal maupun kombinatif. Ketiga komponen ini berperan aktif dalam mengembalikan keseimbangan mikrobiota usus, meningkatkan produksi metabolit pelindung seperti SCFA, serta memperbaiki struktur dan fungsi penghalang mukosa. Adapun penjelasan lebih lanjut sebagaimana berikut.

1. **Probiotik: mikroorganisme protektif penjaga epiteliumnya**
Probiotik merupakan mikroorganisme hidup yang bila dikonsumsi dalam jumlah yang cukup, memberikan manfaat kesehatan yang signifikan bagi inangnya. Umumnya berasal dari genus *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, dan *Saccharomyces*, mikroorganisme ini secara alami dapat ditemukan dalam berbagai makanan fermentasi, seperti yoghurt, kefir, tempe, dan kimchi, serta tersedia dalam bentuk suplemen kesehatan.

Dalam beberapa dekade terakhir, probiotik telah menjadi pusat perhatian dalam bidang gastroenterologi, imunologi, dan nutrisi klinis karena kemampuannya dalam memodulasi mikrobiota usus, menguatkan fungsi barier mukosa, dan menekan inflamasi sistemik yang berkontribusi pada berbagai penyakit kronis.

Salah satu mekanisme paling penting dari probiotik dalam menjaga kesehatan saluran pencernaan adalah kemampuannya untuk memperkuat sambungan antarsel epitel usus melalui peningkatan ekspresi protein-protein *tight junction*, seperti *occludin*, *claudin*, dan *ZO-1*. Protein-protein ini membentuk jaringan pengikat antarsel yang menjaga kekompakan dan selektivitas barier epitel usus sehingga hanya molekul bermanfaat yang dapat melewatinya secara terkontrol. Dalam kondisi gangguan seperti *leaky gut*, struktur ini melemah, memungkinkan molekul berbahaya seperti toksin mikroba, antigen makanan, dan LPS menembus ke jaringan sub-epitel dan memicu aktivasi sistem imun.

Beberapa strain probiotik, seperti *Bifidobacterium infantis* dan *Lactobacillus rhamnosus GG* telah terbukti secara *in vivo* maupun *in vitro* mampu meningkatkan ekspresi protein *tight junction*, sekaligus menekan pelepasan zonulin yang berperan sebagai protein regulator permeabilitas usus yang sering meningkat dalam kondisi patologis seperti penyakit celiac dan inflamasi usus. Penekanan ekspresi zonulin oleh probiotik memungkinkan sambungan epitel kembali tertutup rapat sehingga mencegah masuknya molekul imunogenik dan memperbaiki homeostasis mukosa (Veres-Székely dkk., 2023; Rose dkk., 2021).

Selain memperkuat struktur mekanis epitel, probiotik juga memiliki efek imunomodulator yang penting. Salah satunya adalah peningkatan produksi IL-10, suatu sitokin antiinflamasi yang menghambat pelepasan sitokin proinflamasi seperti TNF- α , IL-6, dan IL-1 β . Probiotik juga diketahui mampu menurunkan aktivitas jalur sinyal NF- κ B, yang merupakan regulator utama

dalam transkripsi gen-gen inflamasi. Dengan demikian, konsumsi probiotik tidak hanya mengurangi kerusakan mukosa akibat inflamasi berlebihan, tetapi juga menciptakan lingkungan mikro yang kondusif untuk regenerasi epitel dan toleransi imun.

Tak kalah penting, probiotik dapat meningkatkan sekresi IgA pada lapisan mukosa, yaitu antibodi sekretori yang berperan dalam mempertahankan barier imunologis terhadap mikroorganisme patogen tanpa memicu peradangan berlebihan. IgA bekerja dengan menetralkan antigen dan mencegah adhesi mikroba ke permukaan epitel yang berarti keberadaan probiotik dapat memperkuat lapisan pertahanan pertama dari sistem imun mukosa.

Secara klinis, manfaat penggunaan probiotik telah dibuktikan dalam sejumlah besar penelitian. Konsumsi rutin probiotik secara konsisten menunjukkan penurunan risiko dan keparahan gejala pada berbagai gangguan saluran cerna seperti sindrom iritasi usus (IBS), diare akibat penggunaan antibiotik, serta penyakit radang usus kronis seperti penyakit *crohn* dan kolitis ulseratif. Probiotik juga diketahui mendukung pemulihan mikrobiota usus setelah terapi antibiotik yang sering kali menyebabkan disbiosis.

Efek probiotik yang beragam dan menguntungkan ini tidak hanya bersifat lokal di usus, tetapi juga berdampak sistemik melalui poros usus-imun dan poros usus-otak. Oleh karena itu, integrasi probiotik dalam pola makan sehari-hari atau terapi komplementer menjadi sangat relevan dalam strategi penguatan kesehatan usus, pencegahan penyakit kronis, dan pemulihan fungsi sistemik yang terganggu oleh disfungsi penghalang usus.

2. Prebiotik: makanan bagi mikroba yang menguntungkan
Prebiotik merupakan komponen pangan noncerna yang telah mendapatkan perhatian besar dalam ilmu gizi fungsional dan mikrobiologi usus karena kemampuannya dalam memperkuat hubungan simbiotik antara makanan dan mikrobiota usus.

Tidak seperti karbohidrat yang dapat dipecah oleh enzim pencernaan manusia di usus halus, prebiotik melewati saluran pencernaan atas dalam bentuk utuh dan mencapai kolon, di mana mereka difermentasi oleh mikroorganisme komensal yang menguntungkan, terutama dari genus *Faecalibacterium*, *Bifidobacterium*, dan *Lactobacillus*.

Jenis prebiotik yang paling umum digunakan dan banyak diteliti meliputi inulin, FOS, dan GOS. Senyawa ini secara alami terkandung dalam berbagai bahan pangan seperti bawang putih, bawang merah, pisang, asparagus, gandum, dan *artichoke*. Fungsi utama dari prebiotik adalah sebagai substrat fermentatif bagi bakteri penghasil SCFA, yaitu asetat, propionat, dan yang paling penting, butirat. Proses fermentasi ini bukan hanya berkontribusi terhadap keseimbangan mikrobiota, tetapi juga menghasilkan metabolit bioaktif yang secara langsung memengaruhi struktur dan fungsi mukosa usus.

Butirat yang merupakan salah satu SCFA yang paling banyak diteliti, memiliki peran fisiologis yang sangat vital. *Pertama*, ia berfungsi sebagai sumber energi utama bagi kolonosit—sel epitel kolon yang berperan dalam mempertahankan integritas penghalang mukosa. *Kedua*, butirat secara langsung memperkuat struktur *tight junction* melalui peningkatan ekspresi protein, seperti *occludin*, *claudin*, dan ZO-1 yang menjaga kerapatan sambungan antarsel epitel usus. *Ketiga*, butirat menurunkan ekspresi zonulin, protein regulator permeabilitas usus yang ketika berlebihan dapat membuka jalur paracellular dan menyebabkan *leaky gut*.

Di samping peran strukturalnya, butirat juga memiliki efek antiinflamasi lokal yang sangat kuat. Ia menekan jalur sinyal proinflamasi seperti NF- κ B dan mengurangi pelepasan sitokin, seperti IL-6 dan TNF- α , serta menstimulasi produksi IL-10 yang bersifat antiinflamasi. Efek ini tidak hanya menguntungkan bagi keseimbangan imun lokal di mukosa usus, tetapi juga

memberikan dampak sistemik, mengingat bahwa inflamasi lokal di usus merupakan salah satu pemicu utama dari *low-grade chronic inflammation* yang terlibat dalam berbagai penyakit kronis, seperti obesitas, diabetes melitus tipe 2, dan gangguan neurodegeneratif.

Studi oleh Holmes dkk. (dalam Quaranta dkk., 2022) menunjukkan bahwa suplementasi prebiotik secara signifikan meningkatkan kadar SCFA dalam feses, sekaligus menurunkan kadar IL-6 dalam serum. Temuan ini menegaskan bahwa intervensi prebiotik tidak hanya bekerja pada tingkat lokal di usus, tetapi juga dapat memberikan manfaat sistemik yang nyata, terutama dalam menurunkan inflamasi dan memperbaiki metabolisme tubuh secara keseluruhan.

Lebih lanjut, prebiotik juga berperan dalam menstimulasi pertumbuhan mikrobiota protektif, meningkatkan keberagaman mikroba, serta menekan kolonisasi bakteri patogen yang sering diasosiasikan dengan kondisi disbiosis. Prebiotik juga meningkatkan produksi mukus oleh sel goblet, mempertebal lapisan mukosa sebagai barier tambahan, serta mendorong diferensiasi sel epitel untuk mempercepat regenerasi lapisan usus yang rusak.

Dengan semua manfaat tersebut, prebiotik telah diakui sebagai agen dietetik yang sangat potensial dalam mendukung terapi untuk kondisi *leaky gut*, IBS, dan bahkan sebagai bagian dari strategi pencegahan penyakit metabolik dan autoimun. Pengintegrasian prebiotik dalam pola makan sehari-hari melalui konsumsi pangan tinggi serat larut menjadi langkah sederhana namun berdampak besar dalam memperbaiki keseimbangan ekosistem mikrobiota dan integritas barier usus.

3. Sinbiotik: kolaborasi probiotik dan prebiotik yang sinergis
Sinbiotik adalah konsep nutrisi terapeutik yang menggabungkan dua komponen utama, yaitu probiotik (mikroorganisme hidup yang menguntungkan) dan prebiotik (substrat yang secara

selektif dimetabolisme oleh mikroba tersebut). Kombinasi ini dirancang untuk menciptakan efek sinergis, di mana prebiotik berperan sebagai sumber nutrisi yang mendukung pertumbuhan dan aktivitas probiotik sehingga memperkuat kolonisasi mikroba bermanfaat di dalam saluran pencernaan.

Berbeda dari penggunaan probiotik atau prebiotik secara tunggal, sinbiotik berpotensi menghasilkan dampak biologis yang lebih besar. Hal ini karena sinbiotik menggabungkan efek langsung dari mikroorganisme hidup dengan stimulasi pertumbuhan mikroba indigenus yang menguntungkan melalui fermentasi prebiotik. Beberapa formulasi sinbiotik bahkan dirancang dengan pendekatan «komplementer,» di mana komponen prebiotik ditujukan secara khusus untuk strain probiotik tertentu sehingga meningkatkan efisiensi kolonisasi, kelangsungan hidup dalam lingkungan usus yang kompetitif, dan kapasitas metaboliknya.

Salah satu mekanisme utama dari sinbiotik dalam memperbaiki fungsi penghalang usus adalah kemampuannya dalam meningkatkan ekspresi protein *tight junction*, seperti *occludin*, *claudin*, dan *ZO-1*. Protein-protein ini penting untuk menjaga integritas epitel usus dan mengatur permeabilitas selektif terhadap zat-zat yang masuk ke sirkulasi sistemik. Dalam kondisi seperti *leaky gut*, struktur *tight junction* melemah yang memungkinkan masuknya antigen makanan, mikrobiota toksin, dan molekul proinflamasi ke jaringan sub-epitel. Sinbiotik terbukti dapat memperbaiki struktur ini dan secara signifikan mengurangi permeabilitas mukosa, sebagaimana ditunjukkan oleh penurunan kadar zonulin dalam beberapa uji klinis dan eksperimental (Quaranta dkk., 2022).

Selain memperkuat barrier fisik mukosa, sinbiotik juga meningkatkan produksi SCFA, terutama butirir yang memiliki berbagai manfaat protektif. SCFA mendukung regenerasi epitel, menjadi sumber energi bagi kolonosit, serta menekan jalur

sinyal inflamasi seperti NF- κ B. Peningkatan kadar SCFA ini juga dikaitkan dengan perbaikan profil metabolik, termasuk sensitivitas insulin, regulasi glukosa, dan homeostasis lipid.

Dari aspek imunologis, sinbiotik menunjukkan kemampuan dalam modulasi sistem imun mukosa, termasuk peningkatan ekspresi gen antiinflamasi, seperti IL-10 dan penurunan ekspresi gen proinflamasi seperti TNF- α dan IL-6. Efek ini tecermin dalam berbagai studi intervensi, di mana konsumsi sinbiotik secara rutin menurunkan *biomarker* inflamasi sistemik seperti CRP dan mengurangi kejadian inflamasi subklinis pada pasien dengan sindrom metabolik, sindrom iritasi usus (IBS), serta gangguan inflamasi usus lainnya.

Sinbiotik sangat bermanfaat dan efektif untuk membantu memulihkan kesehatan usus setelah adanya penggunaan antibiotik atau infeksi saluran cerna. Dalam kondisi tersebut, keseimbangan mikrobiota terganggu, jumlah mikroba protektif menurun drastis, dan populasi oportunistik seperti *Enterobacteriaceae* meningkat. Intervensi sinbiotik tidak hanya mempercepat pemulihan populasi mikroba komensal, tetapi juga mencegah kolonisasi mikroba patogen dan mengembalikan ekosistem mikroba ke kondisi eubiosis.

Keunggulan lain dari sinbiotik adalah potensinya dalam menurunkan stres oksidatif. Melalui modulasi mikrobiota, peningkatan SCFA, dan penurunan molekul inflamasi, sinbiotik menghambat produksi radikal bebas di tingkat selular, yang jika dibiarkan dapat merusak DNA, protein struktural sel epitel, dan mitokondria. Selain itu, beberapa kombinasi sinbiotik telah dilaporkan memperbaiki profil lipid, menurunkan kadar kolesterol LDL dan trigliserida, serta meningkatkan HDL yang menandakan manfaat sistemik dari intervensi berbasis mikrobiota ini.

Dengan seluruh rangkaian mekanisme tersebut, yang dimulai dari penguatan penghalang epitel, peningkatan SCFA, modulasi

imun, hingga efek antioksidatif, sinbiotik menjadi strategi intervensi yang sangat menjanjikan dalam konteks pencegahan dan pengobatan gangguan yang berakar dari usus bocor dan disbiosis. Oleh karena itu, sinbiotik tidak hanya relevan dalam nutrisi klinis dan gastroenterologi, tetapi juga menjadi bagian integral dalam pendekatan preventif untuk penyakit metabolik, inflamasi kronis, dan penuaan dini.

Probiotik, prebiotik, dan sinbiotik berperan secara sinergis dalam memperbaiki kesehatan usus melalui berbagai jalur biologis. Mulai dari penguatan struktur penghalang epitel, peningkatan produksi SCFA, hingga modulasi respons imun mukosa, pendekatan ini telah terbukti efektif dalam berbagai studi klinis dan eksperimental. Dalam konteks kondisi seperti *leaky gut syndrome*, inflamasi kronis, serta gangguan pencernaan dan metabolik, integrasi ketiga komponen ini dalam strategi diet serta terapi menjadi sangat penting. Intervensi mikrobiota ini bukan hanya bersifat kuratif, tetapi juga sangat potensial sebagai langkah preventif untuk menjaga homeostasis sistem pencernaan dan kesehatan sistemik secara keseluruhan.

Terapi Modern dan Tindakan Klinis untuk Usus Bocor

Usus bocor atau *leaky gut syndrome* merupakan kondisi yang ditandai oleh peningkatan permeabilitas mukosa usus, akibat terganggunya struktur *tight junction* yang menghubungkan sel-sel epitel usus. Ketika struktur penghalang ini melemah, berbagai molekul asing seperti toksin mikroba, antigen makanan, dan LPS dapat menembus epitel dan masuk ke sirkulasi sistemik. Kejadian ini memicu inflamasi sistemik tingkat rendah (*low-grade inflammation*) yang berkontribusi pada berbagai penyakit kronis, seperti sindrom metabolik, gangguan autoimun, dan neurodegeneratif. Oleh karena itu, pendekatan terapi modern terhadap usus bocor tidak hanya bertujuan memperbaiki gejala gastrointestinal, tetapi juga mencegah komplikasi sistemik

yang ditimbulkannya. Selanjutnya, penjelasan lebih lanjut seperti di bawah ini.

1. Terapi farmakologis: antagonis zonulin dan modulator penghalang usus

Salah satu kemajuan paling menonjol dalam terapi modern untuk mengatasi disfungsi penghalang usus adalah pengembangan *larazotide acetate* merupakan sebuah peptida sintetik yang secara selektif menghambat aktivitas protein zonulin. Zonulin sebagai protein endogen memiliki fungsi fisiologis dalam mengatur keterbukaan sambungan antarsel epitel atau yang dikenal dengan *tight junction*. Mekanisme ini pada dasarnya bersifat sementara dan diperlukan untuk penyerapan nutrisi serta pertahanan imun terhadap patogen. Namun, dalam berbagai kondisi patologis seperti infeksi bakteri, paparan gluten (terutama pada individu dengan penyakit *celiac*), stres kronis, dan disbiosis mikrobiota, zonulin dapat dilepaskan secara berlebihan. Akibatnya, sambungan antarsel epitel menjadi terbuka secara kronis, menyebabkan peningkatan permeabilitas mukosa dan memungkinkan translokasi molekul antigenik serta toksik ke jaringan sub-epitel serta sirkulasi sistemik.

Larazotide acetate bekerja dengan cara menghambat pengikatan zonulin ke reseptornya di permukaan sel epitel sehingga mencegah terjadinya pembukaan *tight junction* yang tidak terkontrol. Dalam uji klinis yang dilakukan Fasano (2012), *larazotide* terbukti menurunkan transpor *paracellular* dan mengurangi paparan sistem imun terhadap antigen gluten pada pasien *celiac*. Sementara itu, studi lebih lanjut oleh Veres-Székely dkk. (2023) menunjukkan bahwa *larazotide* tidak hanya efektif pada *celiac disease*, tetapi juga memiliki efek positif dalam mengurangi gejala pada pasien dengan sindrom iritasi usus (IBS) dan gangguan gastrointestinal lainnya yang dikaitkan dengan peningkatan permeabilitas usus.

Efek klinis *larazotide* mencakup penurunan kadar LPS dalam plasma sebagai penanda translokasi mikroba dari lumen usus ke darah, serta perbaikan *biomarker* inflamasi seperti CRP dan IL-6. Secara klinis, pasien yang mendapat terapi *larazotide* dilaporkan mengalami penurunan yang signifikan terhadap gejala nyeri perut, kembung, dan diare kronik yang menandakan adanya pemulihan fungsi dinding mukosa dan serta berkurangnya peradangan mukosa.

Lebih dari itu, *larazotide* dinilai memiliki profil keamanan yang tinggi karena tidak diserap secara sistemik dalam jumlah yang signifikan, sehingga efek sampingnya sangat minimal. Hal ini menjadikannya kandidat ideal untuk terapi jangka panjang, baik sebagai monoterapi maupun dikombinasikan dengan strategi lain, seperti diet tanpa gluten, probiotik, dan antiinflamasi lokal.

Di samping *larazotide*, perkembangan penelitian juga mengarah pada identifikasi target molekuler lain yang berperan dalam regulasi integritas penghalang usus. Salah satunya adalah *myosin light chain kinase* (MLCK) atau enzim yang mengatur kontraksi sitoskeleton sel epitel. Aktivasi MLCK memicu kontraksi aktin-myosin yang mengarah pada terbukanya *tight junction*. Inhibitor MLCK telah terbukti secara *in vitro* mencegah disrupsi barier epitel akibat inflamasi dan stimulasi patogen. Pendekatan ini potensial untuk diterapkan dalam kondisi inflamasi kronis seperti penyakit *crohn* dan kolitis ulseratif.

Jalur molekuler lainnya yang menjadi sasaran adalah NF- κ B, faktor transkripsi utama yang mengatur ekspresi gen-gen inflamasi. Aktivasi NF- κ B oleh sinyal proinflamasi seperti LPS atau sitokin (misalnya TNF- α) menyebabkan pelepasan enzim dan mediator yang memperparah kerusakan epitel. Penggunaan inhibitor selektif NF- κ B tengah dikaji sebagai cara untuk menekan respons imun berlebih dan memperpanjang waktu regenerasi mukosa tanpa menghambat fungsi imunologis yang sehat.

Dengan pendekatan yang semakin terfokus pada pemulihan integritas mukosa melalui modulasi jalur molekuler spesifik, terapi usus bocor kini bergerak menuju era terapi berbasis target molekuler yang tidak hanya bertujuan meredakan gejala, tetapi juga memperbaiki akar patofisiologis dari disfungsi penghalang epitel. Pendekatan ini menawarkan prospek baru dalam pengobatan berbagai penyakit yang selama ini belum sepenuhnya dipahami akar sistemiknya, termasuk penyakit autoimun, neurodegeneratif, dan metabolik yang kini diketahui memiliki keterkaitan erat dengan gangguan pada usus.

Dengan demikian, *larazotide acetate* dan modulator jalur seperti MLCK dan NF- κ B merepresentasikan tonggak penting dalam terapi inovatif berbasis sains yang ditujukan untuk mengembalikan keutuhan penghalang usus sebagai langkah preventif serta kuratif dalam penyakit kronis berbasis inflamasi.

2. Intervensi diet dan nutrisi presisi

Dalam beberapa dekade terakhir, intervensi berbasis diet telah berkembang menjadi salah satu strategi paling menjanjikan dalam manajemen gangguan permeabilitas usus atau *leaky gut syndrome*. Tidak seperti terapi farmakologis yang sering menargetkan gejala atau jalur molekuler secara spesifik, pendekatan diet menysasar akar fisiologis dan mikrobiologis dari disfungsi penghalang mukosa dengan cara yang lebih alami dan multifaktorial. Hal ini sejalan dengan pandangan bahwa usus bukan hanya organ pencernaan, tetapi juga pusat imunologis dan neuroendokrin yang sangat dipengaruhi oleh komposisi dan kualitas makanan yang dikonsumsi sehari-hari.

Salah satu aspek utama dari terapi diet dalam konteks usus bocor adalah penggunaan makanan tinggi serat larut, seperti inulin, pektin, dan pati resisten. Serat jenis ini tidak dapat dicerna oleh enzim manusia dan mencapai kolon dalam bentuk utuh, di mana mereka difermentasi oleh mikrobiota menjadi SCFA seperti asetat, propionat, serta butirrat. SCFA terutama butirrat,

memainkan peran kunci dalam menjaga homeostasis mukosa. Butirat tidak hanya menjadi sumber energi utama bagi sel epitel kolon (kolonosit), tetapi juga berfungsi sebagai agen antiinflamasi dan pelindung penghalang. Ia dapat meningkatkan ekspresi protein *tight junction* seperti *occludin* dan ZO-1, serta menekan pelepasan zonulin, suatu protein endogen yang berperan dalam membuka sambungan antarsel. Dengan kata lain, peningkatan kadar SCFA dari fermentasi serat memiliki dampak langsung terhadap penguatan struktur penghalang epitel.

Selain itu, polifenol, senyawa bioaktif yang banyak ditemukan dalam buah beri, teh hijau, anggur merah, serta sayuran berwarna, telah terbukti memiliki efek sinergis terhadap fungsi penghalang usus. Polifenol tidak sepenuhnya diserap di usus halus dan mencapai kolon, di mana mereka dimetabolisme oleh mikrobiota menjadi senyawa aktif yang menstimulasi pertumbuhan mikrobiota yang bermanfaat dan menekan spesies proinflamasi. Dalam studi MaPLE oleh Del Bo' dkk. (2021), ditemukan bahwa konsumsi diet tinggi polifenol secara signifikan menurunkan kadar zonulin serum, memperbaiki komposisi mikrobiota usus, serta mengurangi *biomarker* inflamasi sistemik seperti CRP dan IL-6 pada kelompok lansia. Temuan ini menegaskan bahwa intervensi diet bukan hanya berfungsi lokal di saluran cerna, tetapi juga memiliki dampak sistemik yang signifikan terhadap peradangan kronis yang sering menyertai proses penuaan.

Lebih lanjut, paradigma baru dalam terapi diet mulai beralih ke nutrisi presisi berbasis mikrobiota. Pendekatan ini menyesuaikan rekomendasi makanan berdasarkan profil mikrobiota individu yang dinilai melalui teknologi sekuensing DNA tinja. Tujuannya adalah merancang intervensi diet yang sesuai dengan kondisi mikrobiologis usus masing-masing orang sehingga hasil yang dicapai menjadi lebih optimal dan tahan lama. Hal ini penting karena respons tubuh terhadap intervensi nutrisi sangat bervariasi, tergantung pada keberagaman, dominasi

spesies mikroba tertentu, dan kapasitas metabolik mikrobiota yang ada. Sebagai contoh, seseorang dengan dominasi mikroba penghasil SCFA kemungkinan besar akan merespons lebih baik terhadap diet tinggi serat dibandingkan mereka yang memiliki komposisi mikrobiota disbiotik.

Nutrisi presisi juga memungkinkan identifikasi “*responder*” dan “*non-responder*” terhadap intervensi diet tertentu, serta potensi risiko intoleransi makanan, sensitivitas gluten *non-celiac*, atau fermentasi berlebihan yang menyebabkan gejala gastrointestinal. Dengan demikian, pendekatan ini membawa harapan besar dalam individualisasi terapi usus bocor, menghindari pendekatan “*one-size-fits-all*” yang selama ini menjadi keterbatasan dalam terapi konvensional.

Dalam jangka panjang, kombinasi antara pola makan berbasis serat dan polifenol, personalisasi diet berdasarkan mikrobiota, serta penghindaran makanan proinflamasi seperti makanan ultra-proses dan tinggi lemak jenuh menjadi bagian dari strategi holistik untuk memperkuat penghalang usus, memulihkan homeostasis mikrobiota, serta menurunkan risiko penyakit kronis yang berakar dari saluran cerna. Diet bukan hanya sekadar asupan kalori, melainkan intervensi terapeutik yang memiliki kekuatan biologis untuk memodulasi jalur imunologis dan inflamasi secara langsung.

Dengan pendekatan ini, terapi diet bertransformasi dari sekadar rekomendasi nutrisi menjadi alat klinis yang presisi, ilmiah, dan personal yang mampu mengatasi masalah dasar dari disfungsi dinding usus dan mendukung kesehatan jangka panjang.

3. Probiotik, prebiotik, dan sinbiotik

Modulasi mikrobiota melalui probiotik dan prebiotik merupakan strategi penting dalam mengatasi disbiosis dan mendukung regenerasi barier mukosa. Probiotik, seperti *Lactobacillus rhamnosus* GG dan *Bifidobacterium infantis*

terbukti meningkatkan ekspresi protein *tight junction* dan menurunkan pelepasan zonulin. Prebiotik seperti FOS dan GOS, menjadi substrat bagi mikroba penghasil SCFA. Sementara itu, sinbiotik, kombinasi dari probiotik dan prebiotik, menunjukkan efek sinergis dalam meningkatkan kolonisasi mikroba protektif, menurunkan stres oksidatif, serta memperkuat lapisan mukosa. Quaranta dkk. (2022) menekankan bahwa penggunaan sinbiotik memberikan hasil lebih unggul dibandingkan probiotik atau prebiotik tunggal dalam mengurangi inflamasi sistemik dan meningkatkan toleransi mukosa setelah infeksi atau penggunaan antibiotik.

4. Terapi tambahan dan pemulihan pasca-disbiosis

Penggunaan antibiotik jangka panjang, meskipun sering kali diperlukan dalam penanganan infeksi bakteri sistemik atau kronik, memiliki efek samping yang signifikan terhadap ekosistem mikroba usus. Salah satu dampak paling serius adalah terjadinya disbiosis, yaitu ketidakseimbangan komunitas mikrobiota, di mana mikroorganisme protektif seperti *Faecalibacterium prausnitzii*, *Bifidobacterium spp.*, dan *Akkermansia muciniphila* mengalami penurunan drastis. Sementara itu, populasi mikroba oportunistik dan patogen seperti *Enterobacteriaceae* atau *Clostridioides difficile* justru berkembang pesat. Ketidakseimbangan ini bukan hanya mengganggu metabolisme dan sintesis SCFA, tetapi juga melemahkan fungsi penghalang epitel usus, meningkatkan ekspresi zonulin, dan memicu permeabilitas mukosa yang lebih besar.

Dalam konteks ini, transplantasi mikrobiota tinja (FMT) muncul sebagai terapi regeneratif yang menjanjikan. FMT adalah prosedur di mana mikrobiota kompleks dari feses donor sehat ditransfer ke saluran cerna pasien, dengan tujuan mengembalikan ekosistem mikroba yang sehat dan fungsional. Prosedur ini telah diakui dalam pengobatan infeksi *Clostridioides difficile* berulang, dan kini diperluas aplikasinya untuk menangani kondisi

terkait disbiosis kronis, termasuk usus bocor dan gangguan neurokognitif yang menyertainya.

Studi oleh Yan dkk. (2023) memberikan bukti kuat mengenai efektivitas FMT dalam mengatasi konsekuensi usus bocor yang dipicu oleh disbiosis akibat antibiotik. Dalam studi ini, dilakukan transplantasi mikrobiota dari donor muda yang sehat ke individu atau hewan model yang mengalami penuaan atau disbiosis berat. Hasilnya menunjukkan bahwa FMT berhasil memulihkan keanekaragaman mikroba komensal, terutama bakteri penghasil butirir dan SCFA lainnya, yang sangat penting dalam memperkuat *tight junction* dan menyediakan energi untuk kolonisasi. Lebih dari itu, terjadi penurunan signifikan kadar zonulin, baik dalam serum maupun ekspresi lokal di mukosa usus, yang menandakan pemulihan fungsi penghalang epitel secara struktural dan fungsional.

Salah satu temuan penting dari studi tersebut adalah bahwa FMT juga berdampak pada fungsi neurologis, khususnya dalam konteks neuroinflamasi yang dipicu oleh translokasi mikroba. Dalam kondisi usus bocor, molekul seperti LPS dapat menembus ke dalam sirkulasi sistemik dan mencapai otak, terutama ketika *blood-brain barrier* juga mengalami penurunan integritas seiring bertambahnya usia. FMT dari donor muda tidak hanya mengurangi kadar LPS, tetapi juga menurunkan aktivasi mikroglia (sel imun otak) dan menstabilkan jalur neuroendokrin, sehingga terjadi peningkatan fungsi kognitif dan penurunan perilaku seperti kecemasan atau kebingungan yang biasanya muncul akibat inflamasi neurogenik.

Efek sistemik dari FMT ini memperkuat hipotesis bahwa *gut-brain axis* memiliki peran krusial dalam pengaturan fungsi imun, saraf, dan metabolik secara simultan. Oleh karena itu, pemulihan integritas usus melalui FMT tidak hanya menyelesaikan gangguan lokal di saluran cerna, tetapi juga memiliki implikasi

jangka panjang terhadap kesehatan otak, pengendalian inflamasi sistemik, dan perlambatan proses penuaan biologis.

Dalam praktik klinis, FMT kini mulai diterapkan dengan prosedur yang lebih aman dan terstandar, baik melalui kapsul oral, enema, maupun kolonoskopi. Penelitian terkini juga mengembangkan pendekatan yang lebih terarah, yaitu “*next-generation FMT*” yang menggunakan komunitas mikroba terdefinisi dari donor yang dikultur secara selektif sehingga mengurangi risiko penularan patogen dan meningkatkan efisiensi kolonisasi mikroba terapeutik.

Dengan semua bukti tersebut, FMT dapat dianggap sebagai strategi pemulihan sistemik berbasis mikrobiota yang sangat kuat, terutama dalam konteks *leaky gut* yang kompleks akibat intervensi medis jangka panjang seperti antibiotik. Kombinasi antara intervensi mikrobiota, terapi diet pendukung, dan penguatan sistem imun menjadi kunci pendekatan holistik untuk memulihkan kesehatan usus dan sistemik secara menyeluruh.

5. Tindakan klinis berbasis edukasi dan gaya hidup
Selain intervensi medis dan nutrisi yang bersifat langsung terhadap perbaikan struktur dan fungsi penghalang usus, pendekatan preventif berbasis edukasi serta perubahan gaya hidup memiliki peranan fundamental dalam keberhasilan terapi jangka panjang untuk kondisi *leaky gut syndrome*. Kondisi ini bukan hanya dipicu oleh faktor biokimia atau infeksi, tetapi juga sangat dipengaruhi oleh pola hidup modern yang cenderung tinggi stres, rendah kualitas tidur, buruk dalam pilihan makanan, serta minim aktivitas fisik. Oleh karena itu, membangun kesadaran pasien melalui pendekatan edukatif dan konseling klinis menjadi pilar penting dalam strategi manajemen integratif.

Salah satu fokus utama dalam edukasi klinis adalah pemahaman mengenai dampak makanan proinflamasi terhadap permeabilitas usus. Makanan seperti alkohol, produk ultra-proses, seperti makanan cepat saji, daging olahan, dan camilan

tinggi aditif, serta pola makan bergaya Barat atau *western diet* yang kaya lemak jenuh, gula rafinasi, dan rendah serat telah terbukti secara ilmiah menyebabkan penurunan keragaman mikrobiota, memicu disbiosis, serta meningkatkan ekspresi zonulin yang mengatur pembukaan *tight junction*. Akibatnya, terjadi peningkatan permeabilitas mukosa dan stimulasi sistem imun yang kronis. Oleh karena itu, pasien perlu dibimbing untuk secara bertahap menghindari sumber makanan ini dan menggantinya dengan makanan berbasis nabati, kaya polifenol, serta mengandung serat fermentabel yang mendukung pertumbuhan mikroba protektif.

Selain aspek nutrisi, kualitas tidur juga memainkan peranan penting dalam memulihkan homeostasis sistemik dan menjaga stabilitas imun. Tidur yang tidak memadai atau terganggu diketahui meningkatkan kadar kortisol, hormon stres utama yang memengaruhi poros hipotalamus-hipofisis-adrenal (HPA axis). Aktivasi kronis poros ini dapat menurunkan ekspresi protein *tight junction*, memperburuk pelepasan zonulin, dan menyebabkan pembukaan sambungan antarsel epitel secara terus-menerus. Oleh sebab itu, edukasi tentang *sleep hygiene*, seperti jadwal tidur yang konsisten, menghindari paparan layar sebelum tidur, dan menciptakan lingkungan tidur yang tenang harus menjadi bagian dari pendekatan terapeutik.

Manajemen stres juga menjadi komponen kunci dalam mencegah eksaserbasi usus bocor. Stres psikologis, baik akut maupun kronis telah terbukti memiliki korelasi langsung dengan kerusakan dinding mukosa melalui pelepasan hormon stres dan aktivasi sistem saraf simpatis. Kondisi ini dapat memperburuk *leaky gut* bahkan dalam ketiadaan faktor pemicu lain. Oleh karena itu, terapi berbasis *mindfulness*, meditasi, pernapasan diafragmatik, serta teknik relaksasi kognitif lainnya semakin banyak diterapkan dalam intervensi berbasis klinik dan komunitas. Studi-studi terbaru menunjukkan bahwa praktik

mindfulness secara konsisten mampu menurunkan *biomarker* inflamasi, memperbaiki kualitas tidur, dan mengurangi pelepasan kortisol basal yang semuanya berkontribusi terhadap pemulihan fungsi barier usus.

Selain intervensi individual, dukungan psikososial dalam bentuk konseling kelompok, edukasi komunitas, atau pendampingan klinis juga sangat membantu pasien dalam mempertahankan gaya hidup sehat secara berkelanjutan. Banyak pasien dengan gangguan usus kronis seperti IBS atau IBD mengalami kecemasan atau depresi yang memperburuk gejala mereka. Oleh karena itu, integrasi pendekatan psikosomatik dalam pengobatan medis menjadi aspek penting yang tidak dapat diabaikan.

Penerapan makanan fermentasi alami seperti tempe, yoghurt probiotik, kimchi, dan kombucha juga merupakan bagian dari pendekatan gaya hidup sehat yang mendukung regenerasi mikrobiota dan penguatan penghalang epitel. Makanan ini mengandung mikroorganisme hidup yang dapat memperbaiki keseimbangan mikrobiota usus secara alami dan mempercepat pemulihan pasca-antibiotik atau infeksi.

Secara keseluruhan, edukasi pasien yang berbasis pada ilmu pengetahuan, konseling perilaku, dan pendampingan berkelanjutan merupakan investasi jangka panjang dalam memelihara integritas usus dan mencegah kekambuhan. Upaya ini bukan hanya mendukung pengobatan medis yang sedang berlangsung, tetapi juga mengurangi ketergantungan pada terapi farmakologis, menekan biaya pengobatan, dan meningkatkan kualitas hidup pasien secara holistik.

Terapi modern untuk sindrom usus bocor menuntut pendekatan multimodal yang mengintegrasikan intervensi molekuler, terapi nutrisi, modulasi mikrobiota, dan manajemen gaya hidup. Penggunaan *larazotide* asetat, diet tinggi serat-polifenol, suplementasi sinbiotik,

dan FMT adalah contoh intervensi yang secara ilmiah terbukti memperbaiki integritas penghalang usus serta menurunkan risiko inflamasi sistemik. Dengan pemahaman yang semakin berkembang tentang *gut-immune axis* dan *gut-brain axis*, intervensi terhadap *leaky gut* menjadi kunci dalam pencegahan berbagai penyakit kronis dan degeneratif yang berakar dari usus.



MENJAGA KESEHATAN USUS UNTUK PENUAAN SEHAT

Rutinitas Sehat untuk Mendukung Kesehatan Usus

Penuaan merupakan proses biologis alami yang disertai dengan penurunan bertahap fungsi fisiologis tubuh, termasuk pada sistem gastrointestinal. Dalam proses penuaan, integritas dinding usus (*intestinal barrier*) cenderung menurun karena berkurangnya ekspresi protein *tight junction*, meningkatnya permeabilitas mukosa, serta terjadinya disbiosis mikrobiota. Oleh karena itu itu, mempertahankan kesehatan usus melalui rutinitas harian menjadi strategi penting dalam mendukung penuaan sehat (*healthy aging*) (Vanegas dkk., 2017).

1. Konsumsi serat larut setiap hari

Serat larut seperti inulin, pektin, dan pati resisten memainkan peran penting dalam menjaga kesehatan usus karena berfungsi sebagai prebiotik, yaitu substrat yang tidak dicerna oleh enzim tubuh manusia, tetapi dapat difermentasi oleh mikrobiota usus menjadi SCFA. Tiga jenis utama SCFA yang dihasilkan dari proses ini adalah asetat, propionat, dan butirat. Di antara ketiganya, butirat memiliki fungsi paling vital karena merupakan sumber

energi utama bagi kolonosit, sel epitel kolon yang bertanggung jawab menjaga keutuhan dan fungsi penghalang usus.

Produksi SCFA melalui fermentasi serat ini tidak hanya berkontribusi pada metabolisme energi lokal di saluran pencernaan, tetapi juga memiliki efek sistemik yang signifikan. SCFA diketahui meningkatkan ekspresi protein *tight junction* seperti *occludin* dan *claudin*, yang merupakan komponen utama dari sambungan antarsel epitel. Dengan memperkuat struktur sambungan ini, SCFA membantu mempertahankan integritas penghalang mukosa, sehingga mencegah molekul berbahaya seperti endotoksin, antigen makanan, dan mikroorganisme patogen yang akan menembus ke dalam jaringan sub-epitel dan sirkulasi sistemik.

Lebih jauh lagi, SCFA juga memiliki efek regulatif terhadap protein zonulin, yaitu regulator utama dari permeabilitas *paracellular*. Ketika kadar zonulin meningkat, struktur *tight junction* cenderung melemah dan memungkinkan kebocoran mukosa yang dikenal sebagai *leaky gut*. Namun, SCFA seperti butirir terbukti mampu menekan ekspresi zonulin sehingga menjaga penghalang mukosa tetap rapat dan selektif.

Efek antiinflamasi SCFA juga sangat penting dalam konteks penuaan. Seiring bertambahnya usia, tubuh mengalami peningkatan inflamasi tingkat rendah yang persisten atau *inflammaging* yang berkontribusi terhadap berbagai penyakit degeneratif, seperti diabetes melitus tipe 2, aterosklerosis, dan gangguan neurodegeneratif. SCFA membantu menghambat jalur inflamasi seperti NF- κ B, mengurangi produksi sitokin proinflamasi misalnya TNF- α dan IL-6, serta merangsang pelepasan sitokin antiinflamasi seperti IL-10. Dengan demikian, asupan serat larut secara teratur tidak hanya menyehatkan usus, tetapi juga berfungsi sebagai intervensi biologis alami untuk menekan inflamasi sistemik yang berkaitan dengan penuaan (Del Bo' dkk., 2021; Vanegas dkk., 2017).

Dalam jangka panjang, pola makan yang kaya serat larut mendukung komposisi mikrobiota yang eubiotik, yaitu mikrobiota yang beragam dan stabil, serta mendukung homeostasis metabolik, kekebalan, dan kognitif. Oleh karena itu, serat larut bukan sekadar bagian dari diet sehat, tetapi merupakan pilar utama dari strategi nutrisi modern yang berbasis pada ilmu mikrobiota dan penuaan sehat.

2. Pilih makanan tinggi polifenol

Polifenol merupakan kelompok senyawa bioaktif yang secara alami yang terdapat dalam berbagai makanan nabati, termasuk teh hijau, buah beri, seperti blueberry dan raspberry, anggur merah, cokelat hitam, serta sayuran berwarna seperti kol ungu dan brokoli. Senyawa ini dikenal luas karena aktivitas antioksidan, antiinflamasi, dan imunomodulator yang kuat. Meskipun sebagian kecil polifenol diserap di usus halus, sebagian besar akan mencapai usus besar dalam bentuk tidak tercerna, di mana mereka berinteraksi langsung dengan komunitas mikrobiota usus.

Dalam kolon, mikrobiota memetabolisme polifenol menjadi senyawa bioaktif sekunder seperti fenol, asam fenolat, dan urolitin yang memiliki bioaktivitas lebih tinggi serta dapat memberikan manfaat sistemik bagi tubuh. Metabolit polifenol ini menstimulasi pertumbuhan mikrobiota komensal yang menguntungkan, termasuk *Faecalibacterium prausnitzii*, *Akkermansia muciniphila*, dan *Lactobacillus spp.* Mikrobiota ini diketahui berperan penting dalam menjaga keseimbangan imunologis mukosa, menghasilkan short-chain fatty acids (SCFA), serta memperkuat struktur penghalang epitel.

Selain mendukung pertumbuhan mikroba bermanfaat, polifenol juga memiliki efek selektif dalam menekan pertumbuhan bakteri patogen oportunistik, seperti *Bilophila wadsworthia*, *Desulfovibrio spp.*, dan *Enterobacteriaceae*. Patogen ini sering dikaitkan dengan kondisi disbiosis, inflamasi mukosa, dan

peningkatan permeabilitas usus. Dengan menurunkan dominasi mikrobiota patogen, polifenol membantu mengembalikan komposisi mikrobiota yang lebih seimbang dan eubiotik.

Secara struktural, polifenol juga berkontribusi dalam menjaga integritas dinding epitel usus. Beberapa studi menunjukkan bahwa metabolit polifenol dapat meningkatkan ekspresi protein *tight junction* seperti *occludin*, *claudin*, dan ZO-1, yang bertanggung jawab atas rapatnya sambungan antarsel epitel. Efek ini secara langsung mencegah kebocoran mukosa usus (*leaky gut*) dan menurunkan kemungkinan translokasi molekul asing seperti LPS ke dalam sirkulasi sistemik.

Di sisi lain, polifenol juga memiliki kemampuan menurunkan stres oksidatif lokal di mukosa usus dengan menetralkan radikal bebas serta menghambat aktivasi jalur inflamasi seperti NF- κ B. Dengan demikian, mereka tidak hanya memperbaiki struktur mukosa secara fisik, tetapi juga menciptakan lingkungan imunologis yang kondusif untuk penyembuhan dan regenerasi jaringan.

Bukti klinis dari studi terbaru oleh Peron dkk. (2021) serta tinjauan sistematis oleh Bernardi dkk. (2020) dan Cani dan Van Hul (2020) menunjukkan bahwa diet kaya polifenol secara signifikan meningkatkan keanekaragaman mikrobiota, menurunkan *biomarker* inflamasi, dan memperbaiki respons imun mukosa. Temuan ini mendukung pandangan bahwa polifenol adalah komponen diet yang esensial dalam strategi nutrisi modern, terutama dalam upaya mencegah gangguan metabolik, inflamasi kronis, dan memperlambat proses penuaan biologis melalui jalur mikrobiota-usus.

3. Rutin mengonsumsi makanan fermentasi
Makanan fermentasi seperti yoghurt, kefir, tempe, kimchi, dan kombucha merupakan sumber alami probiotik, yaitu mikroorganisme hidup yang ketika dikonsumsi dalam jumlah yang tepat, memberikan manfaat kesehatan pada inangnya,

terutama dalam konteks kesehatan saluran cerna dan sistem imun. Produk fermentasi ini telah digunakan secara tradisional dalam berbagai budaya, dan kini kembali mendapatkan perhatian ilmiah sebagai bagian penting dari diet sehat yang berfokus pada mikrobiota.

Mikroorganisme yang terkandung dalam makanan fermentasi, seperti *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, dan *Saccharomyces boulardii*, memiliki kemampuan untuk berkolonisasi sementara di lumen usus, berinteraksi dengan mikrobiota inang, dan memberikan dampak positif terhadap keseimbangan ekosistem mikrobiota. Konsumsi rutin makanan fermentasi terbukti meningkatkan keanekaragaman mikrobiota usus, yang merupakan indikator penting dari kesehatan usus dan imunitas sistemik.

Salah satu mekanisme penting dari probiotik alami ini adalah kemampuannya untuk memperkuat struktur dinding epitel usus. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa probiotik dapat meningkatkan ekspresi protein penyusun *tight junction* seperti *ZO-1*, *occludin*, dan *claudin* yang berperan penting dalam menjaga rapatnya sambungan antarsel epitel. Dengan memperkuat sambungan ini, probiotik membantu menurunkan permeabilitas usus dan mencegah kebocoran molekul asing seperti antigen makanan, toksin mikroba, dan LPS ke dalam sirkulasi sistemik.

Selain itu, probiotik dari makanan fermentasi diketahui mampu menurunkan aktivitas zonulin yang berperan untuk membuka *tight junction* untuk kebutuhan penyerapan, tetapi jika berlebihan dapat menyebabkan kondisi *leaky gut*. Dengan menghambat pelepasan zonulin, makanan fermentasi membantu memulihkan integritas penghalang mukosa yang rusak akibat stres, infeksi, atau diet buruk.

Lebih jauh, konsumsi makanan fermentasi juga dapat meningkatkan produksi IgA sekretori (sIgA), yaitu jenis antibodi

yang disekresikan ke permukaan mukosa usus. sIgA memainkan peran penting dalam imunitas mukosa, membantu menetralkan patogen dan toksin, serta menjaga toleransi imun terhadap antigen makanan dan mikrobiota komensal. Peningkatan kadar sIgA juga dikaitkan dengan penurunan kejadian infeksi saluran cerna dan peradangan kronis lokal.

Berdasarkan temuan dalam studi oleh Quaranta dkk. (2022), intervensi berbasis makanan fermentasi atau suplementasi probiotik tidak hanya memperbaiki fungsi dinding mukosa, tetapi juga menurunkan *biomarker* inflamasi, memperbaiki respons imun sistemik, serta meningkatkan ketahanan tubuh terhadap gangguan metabolik dan pencernaan. Dengan demikian, konsumsi harian makanan fermentasi bukan hanya tradisi kuliner, melainkan juga merupakan bagian dari terapi alami dan preventif yang berbasis bukti ilmiah untuk mendukung kesehatan usus dan memperpanjang masa sehat di berbagai tahap kehidupan.

4. Hindari makanan proinflamasi dan ultra-proses

Western diet yang secara umum merujuk pada pola makan modern tinggi kalori dengan dominasi lemak jenuh, gula rafinasi, dan protein hewani, serta sangat rendah serat pangan, telah diidentifikasi sebagai salah satu faktor utama pemicu disfungsi usus dalam banyak studi terkini. Pola diet ini tidak hanya mengubah keseimbangan metabolik tubuh, tetapi juga memiliki efek langsung terhadap komposisi mikrobiota usus dan integritas penghalang epitel, yang menjadi inti dari berbagai gangguan kesehatan sistemik.

Salah satu konsekuensi paling nyata dari pola makan ala Barat (*Western Diet*) adalah penurunan keanekaragaman mikrobiota usus. Mikroorganisme yang tergolong komensal dan protektif, seperti *Faecalibacterium prausnitzii*, *Bifidobacterium spp.*, dan *Akkermansia muciniphila*, mengalami penurunan jumlah yang signifikan, sementara bakteri patogen atau oportunistik seperti

Enterobacteriaceae dan *Desulfovibrio spp.* mengalami proliferasi. Ketidakseimbangan ini mengarah pada kondisi yang disebut disbiosis, yaitu terganggunya kestabilan dan fungsi mikrobiota yang sehat.

Akibat dari disbiosis ini adalah penurunan produksi SCFA, seperti butirat, asetat, dan propionat. SCFA, terutama butirat, sangat penting dalam menjaga energi bagi sel epitel usus (kolonosit), menurunkan inflamasi lokal, serta memperkuat *tight junction*. Ketika produksi SCFA menurun, struktur epitel menjadi rapuh, dan ekspresi protein pengikat seperti *occludin* dan *claudin* juga menurun. Dampaknya, terjadi peningkatan ekspresi zonulin, yaitu protein fisiologis yang membuka sambungan antarsel epitel dan meningkatkan permeabilitas mukosa usus (Sharma, 2022; Salazar dkk., 2023; Zinöcker dan Lindseth, 2018).

Selain itu, kandungan tinggi emulsifier, pemanis buatan, dan aditif sintesis dalam makanan ultra-proses yang sering menyertai *western diet* memberikan efek destruktif tambahan terhadap penghalang mukosa. Studi oleh Chassaing dkk. (2015) menunjukkan bahwa konsumsi emulsifier, seperti karboksimetilselulosa dan polisorbent-80 dapat menyebabkan peluruhan lapisan mukosa, gangguan metabolisme mikroba, serta meningkatkan transmigrasi bakteri ke jaringan sub-epitel. Efek ini mempercepat terjadinya inflamasi mukosa dan memperparah respons imun lokal yang abnormal.

Western diet juga memengaruhi aktivitas imun dan sistemik melalui peningkatan kadar LPS dalam sirkulasi, akibat melemahnya penghalang usus. LPS yang masuk ke aliran darah mengaktifasi jalur TLR4 dan NF- κ B, memicu pelepasan sitokin proinflamasi seperti IL-6 dan TNF- α , yang menjadi pemicu utama peradangan kronis tingkat rendah (*low-grade inflammation*) yang merupakan salah satu karakteristik dari *inflammaging* pada lansia.

Secara keseluruhan, konsumsi jangka panjang makanan dengan pola *Western diet* tidak hanya meningkatkan risiko obesitas, resistensi insulin, dan penyakit metabolik, tetapi juga secara langsung mempercepat degradasi fungsi penghalang usus, memperburuk kondisi mikrobiota, serta meningkatkan kerentanan terhadap inflamasi sistemik. Oleh karena itu, strategi diet yang mengacu pada *evidence-based* saat ini menekankan pentingnya menghindari pola makan semacam ini dan menggantinya dengan diet tinggi serat, polifenol, dan makanan fermentasi sebagai pendekatan integratif untuk memulihkan fungsi mukosa usus dan mencegah berbagai penyakit kronis yang berkaitan dengan penuaan.

5. Kelola stres secara teratur

Stres kronis merupakan salah satu faktor psikofisiologis yang sangat berpengaruh terhadap fungsi sistem pencernaan, khususnya dalam konteks integritas penghalang usus. Ketika individu mengalami stres secara terus-menerus, sistem saraf pusat merespons dengan mengaktifasi poros hipotalamus-hipofisis-adrenal (HPA *axis*) yang merupakan jalur hormonal utama dalam regulasi stres. Aktivasi poros HPA menghasilkan peningkatan sekresi hormon kortisol, hormon glukokortikoid yang dikenal luas karena efek immunosupresif dan antiinflamasinya dalam jangka pendek, namun justru berbahaya jika berada dalam konsentrasi tinggi secara berkepanjangan.

Salah satu dampak utama dari peningkatan kortisol kronis adalah penurunan ekspresi protein penyusun *tight junction*, seperti *occludin*, *claudin*, dan ZO-1. Protein-protein ini berfungsi menjaga sambungan rapat antara sel-sel epitel usus, sehingga molekul asing dari lumen tidak dapat dengan mudah menembus ke dalam jaringan sub-epitel. Ketika ekspresi protein ini menurun akibat paparan kortisol yang berlebihan, struktur penghalang usus menjadi longgar sehingga meningkatkan risiko terjadinya kebocoran usus (*leaky gut*).

Selain itu, stres kronis juga merangsang pelepasan zonulin, suatu protein endogen yang mengatur keterbukaan sambungan antarsel epitel. Dalam kondisi normal, zonulin berperan penting dalam mengatur lalu lintas molekul dan partikel yang diperbolehkan melewati penghalang epitel secara temporer. Namun, dalam kondisi stres kronis, pelepasan zonulin meningkat secara signifikan dan tidak terkontrol, pada akhirnya menyebabkan peningkatan permeabilitas mukosa usus secara patologis. Kondisi ini membuka jalur paracellular yang memungkinkan molekul seperti antigen makanan, toksin mikroba, dan LPS masuk ke dalam sirkulasi sistemik dan memicu aktivasi imun.

Efek lanjutan dari gangguan ini adalah munculnya respons inflamasi kronis tingkat rendah yang menjadi karakteristik *inflammaging* pada lansia serta dikaitkan dengan munculnya berbagai gangguan kesehatan seperti sindrom iritasi usus (IBS), gangguan autoimun, bahkan gangguan neuropsikiatri seperti kecemasan dan depresi. Dengan demikian, keterkaitan antara stres kronis, integritas usus, dan inflamasi sistemik telah menjadi fokus utama dalam pendekatan medis modern yang bersifat integratif.

Menariknya, studi terbaru oleh Veres-Székely dkk. (2023) menunjukkan bahwa intervensi manajemen stres berbasis *mindfulness*, seperti meditasi, yoga, atau teknik pernapasan sadar, mampu menurunkan aktivitas poros HPA, menurunkan kadar kortisol, dan menekan pelepasan zonulin. Praktik-praktik ini juga terbukti menurunkan kadar sitokin proinflamasi seperti IL-6 dan TNF- α , serta meningkatkan ekspresi protein *tight junction* yang semuanya berkontribusi terhadap pemulihan integritas barrier mukosa usus.

Dengan demikian, manajemen stres bukan hanya pendekatan psikologis, tetapi merupakan komponen terapeutik penting dalam menjaga dan memulihkan kesehatan usus, terutama dalam

konteks penuaan dan gangguan metabolik. Edukasi gaya hidup sehat yang menggabungkan pendekatan mental, fisik, dan nutrisi menjadi semakin relevan dalam model kedokteran personal yang berorientasi pada pencegahan penyakit kronis dari akar sistemik.

6. Tidur yang cukup dan berkualitas

Kurang tidur telah diidentifikasi sebagai salah satu faktor gaya hidup yang memberikan dampak negatif yang signifikan terhadap homeostasis saluran cerna dan fungsi mikrobiota usus. Dalam konteks ilmiah, tidur bukan hanya sekadar aktivitas restoratif bagi sistem saraf pusat, tetapi juga memainkan peran penting dalam mengatur ritme sirkadian tubuh, termasuk aktivitas metabolik dan imunologis yang terjadi di sepanjang saluran pencernaan. Ritme sirkadian ini mengendalikan fluktuasi harian berbagai fungsi fisiologis, termasuk motilitas usus, sekresi mukus, regenerasi epitel, dan komposisi mikrobiota.

Ketika seseorang mengalami durasi tidur yang pendek atau kualitas tidur yang buruk, terjadi disrupsi ritme sirkadian yang mengakibatkan perubahan besar pada ekosistem mikroba usus. Studi menunjukkan bahwa keanekaragaman mikrobiota, yang menjadi suatu indikator utama dari kesehatan saluran cerna, akan mengalami penurunan dalam kondisi kurang tidur. Penurunan ini mencakup berkurangnya populasi mikroba komensal seperti *Faecalibacterium*, *Lactobacillus*, dan *Bifidobacterium*, yang berperan penting dalam produksi SCFA, penguatan dinding mukosa, dan pengaturan sistem imun mukosa.

Kondisi disbiosis yang disebabkan oleh gangguan tidur juga berdampak pada aktivasi jalur inflamasi sistemik. Ketidakseimbangan mikrobiota dapat memicu peningkatan permeabilitas usus, memungkinkan molekul proinflamasi seperti LPS untuk masuk ke dalam sirkulasi. Akibatnya, terjadi peningkatan aktivasi reseptor imun seperti TLR4 dan jalur NF- κ B yang memicu pelepasan sitokin proinflamasi seperti IL-6 dan TNF- α . Hal ini memperburuk inflamasi sistemik tingkat

rendah yang menjadi dasar dari berbagai gangguan metabolik, neurologis, dan autoimun.

Selain memengaruhi mikrobiota, kurang tidur juga memberikan tekanan pada poros hipotalamus-hipofisis-adrenal (HPA *axis*) yang mengatur respons tubuh terhadap stres. Ketika ritme tidur terganggu, HPA *axis* mengalami hiperaktivasi dan menyebabkan peningkatan kadar kortisol dalam jangka panjang. Kortisol dalam jumlah tinggi berkontribusi pada penurunan ekspresi protein *tight junction* dan peningkatan pelepasan zonulin yang pada akhirnya memperburuk integritas dinding usus (*intestinal barrier*). Dengan demikian, tidur yang tidak memiliki peran dalam memperkuat hubungan antara stres, usus bocor, dan aktivasi inflamasi.

Sebaliknya, tidur berkualitas secara konsisten terbukti memiliki efek restoratif pada sistem gastrointestinal. Tidur yang cukup membantu menstabilkan HPA *axis*, menurunkan produksi kortisol, dan mengurangi tekanan oksidatif di mukosa usus. Studi oleh Rinninella dkk. (2019) mengonfirmasi bahwa tidur yang optimal mendukung regenerasi sel epitel usus, mempertahankan keanekaragaman mikrobiota, serta meningkatkan produksi SCFA, terutama butirrat, yang berperan sebagai antiinflamasi dan pelindung mukosa.

Dalam kerangka penuaan sehat, menjaga kebiasaan tidur yang baik menjadi komponen penting dalam strategi preventif terhadap gangguan usus dan penyakit kronis yang berkaitan dengan inflamasi dan disfungsi imun. Oleh karena itu, intervensi gaya hidup yang mencakup *sleep hygiene*, pengaturan paparan cahaya, dan pengelolaan stres emosional sangat direkomendasikan untuk mendukung kesehatan usus secara menyeluruh.

7. Aktif secara fisik

Aktivitas fisik, khususnya dalam bentuk olahraga sedang hingga ringan seperti berjalan kaki, bersepeda, yoga, atau berenang telah terbukti memberikan manfaat yang luas terhadap kesehatan

usus, baik secara langsung melalui mekanisme lokal dalam saluran cerna maupun secara sistemik melalui peranannya dalam menurunkan peradangan kronis tingkat rendah. Seiring dengan meningkatnya pemahaman tentang hubungan antara gaya hidup dan mikrobiota usus, olahraga kini tidak lagi dipandang hanya sebagai bagian dari manajemen berat badan, melainkan sebagai salah satu intervensi fisiologis penting yang dapat memperkuat integritas mukosa dan mendukung penuaan yang sehat.

Salah satu dampak positif olahraga terhadap usus adalah peningkatan keanekaragaman mikrobiota. Studi menunjukkan bahwa individu yang aktif secara fisik memiliki komposisi mikrobiota yang lebih seimbang dan bervariasi dibandingkan dengan individu yang sedentari. Keanekaragaman ini ditandai oleh tingginya proporsi mikroba protektif seperti *Faecalibacterium prausnitzii*, *Akkermansia muciniphila*, dan *Bifidobacterium spp.* yang masing-masing berperan dalam produksi SCFA, pengaturan sistem imun, dan penjagaan struktur penghalang usus.

Lebih jauh, olahraga mendukung motilitas usus yang sehat, membantu mencegah konstipasi dan mempercepat transit waktu kolon yang pada gilirannya mencegah akumulasi toksin dan fermentasi yang merugikan. Efek ini sangat penting dalam menghindari pertumbuhan berlebih mikroba patogen dan menjaga stabilitas lingkungan mikroba usus.

Dalam kaitannya dengan produksi SCFA, aktivitas fisik terbukti meningkatkan fermentasi serat oleh mikroba usus menjadi butirir, propionat, dan asetat. Butirir secara khusus dikenal sebagai molekul utama yang mendukung homeostasis epitel, menghambat jalur inflamasi NF- κ B, dan menurunkan pelepasan zonulin, protein yang meningkatkan permeabilitas usus. Oleh karena itu, melalui peningkatan SCFA, olahraga membantu mempertahankan penghalang epitel yang utuh dan selektif, mencegah terjadinya kondisi *leaky gut*.

Selain itu, olahraga juga memiliki efek positif terhadap kadar inflamasi sistemik. Dengan menurunkan lemak visceral dan memperbaiki sensitivitas insulin, aktivitas fisik menurunkan kadar sitokin proinflamasi seperti IL-6, TNF- α , dan CRP yang sering kali terlibat dalam kerusakan jaringan usus. Efek ini menjadi semakin penting dalam konteks penuaan, karena inflamasi tingkat rendah kronis (*inflammaging*) merupakan salah satu faktor utama yang mempercepat disfungsi mukosa dan kerusakan jaringan gastrointestinal.

Studi yang dilakukan oleh Cresci dan Bawden (2015) menunjukkan bahwa olahraga teratur dikaitkan dengan penurunan kadar zonulin, serta peningkatan ekspresi protein *tight junction* seperti *occludin* dan *claudin* pada model hewan serta manusia. Temuan ini menguatkan bahwa aktivitas fisik tidak hanya berdampak pada jaringan otot atau metabolisme energi, tetapi juga memberikan kontribusi signifikan dalam menjaga fungsi barrier mukosa usus.

Dengan demikian, olahraga bukan hanya bagian dari gaya hidup sehat, tetapi merupakan strategi terapeutik nonfarmakologis yang kuat dalam menjaga kesehatan saluran cerna dan memperlambat proses penuaan sistemik. Kombinasi antara pola makan sehat, manajemen stres, dan aktivitas fisik secara konsisten akan memperkuat ketahanan usus terhadap disfungsi dan inflamasi, serta memberikan perlindungan terhadap gangguan metabolik dan neurodegeneratif yang sering muncul pada usia lanjut.

8. Hidrasi optimal

Konsumsi air yang cukup merupakan salah satu aspek fundamental dalam menjaga fungsi fisiologis saluran pencernaan, khususnya dalam mendukung kesehatan mukosa usus dan aktivitas mikrobiota. Meskipun sering kali terabaikan dalam diskusi nutrisi, hidrasi yang optimal berperan penting dalam

mempertahankan homeostasis gastrointestinal, baik secara mekanik, kimiawi, maupun imunologis.

Salah satu manfaat utama air adalah melindungi dan menjaga kelembaban mukosa usus, yaitu lapisan permukaan dalam saluran pencernaan yang terdiri atas epitel dan lendir pelindung. Mukosa yang terhidrasi dengan baik mampu mempertahankan viskositas mukus yang optimal, sehingga menciptakan barier fisik yang efektif terhadap mikroba patogen dan molekul asing. Sebaliknya, dehidrasi menyebabkan penurunan volume dan elastisitas mukus, sehingga memperbesar risiko abrasi mekanis, peradangan, dan kerusakan pada penghalang epitel usus.

Air juga memiliki peran krusial dalam menjaga konsistensi tinja dan mencegah konstipasi. Asupan cairan yang memadai membantu meningkatkan kandungan air dalam feses, mempercepat transit kolon, serta memfasilitasi proses defekasi yang normal. Konstipasi kronis yang disebabkan oleh kekurangan cairan tidak hanya menimbulkan ketidaknyamanan, tetapi juga berdampak terhadap komposisi mikrobiota usus, dengan meningkatkan fermentasi proteolitik dan produksi metabolit toksik, seperti amonia dan hidrogen sulfida.

Selain itu, hidrasi yang baik mendukung proses eliminasi toksin dan produk limbah metabolik, baik melalui urin maupun feses. Dalam sistem gastrointestinal, cairan berfungsi sebagai media transportasi bagi berbagai senyawa yang akan dibuang dari tubuh, termasuk endotoksin, sisa-sisa makanan yang tidak tercerna, dan produk fermentasi mikrobiota. Dalam konteks ini, hidrasi berperan sebagai bagian dari mekanisme detoksifikasi alami tubuh yang mendukung kesehatan sistemik.

Dari sudut pandang mikrobiota, air juga membantu memelihara tekanan osmotik dalam lumen usus yang diperlukan untuk aktivitas enzimatik dan metabolik mikroorganisme komensal. Tekanan osmotik yang stabil mendukung lingkungan fisiologis yang kondusif bagi mikrobiota bermanfaat seperti

Bifidobacterium dan *Lactobacillus*, serta mencegah proliferasi mikroba patogen. Selain itu, air juga membantu proses disolusi dan difusi nutrisi, termasuk karbohidrat kompleks yang akan difermentasi menjadi SCFA, molekul yang penting untuk menjaga integritas penghalang mukosa.

Dalam jangka panjang, hidrasi yang konsisten dan cukup menjadi bagian penting dari strategi mempertahankan kesehatan usus secara menyeluruh. Oleh karena itu, memastikan asupan cairan harian, umumnya direkomendasikan sekitar dua liter per hari untuk orang dewasa, harus menjadi bagian dari rutinitas kesehatan, terutama bagi individu yang mengalami penuaan, konstipasi kronis, atau memiliki riwayat gangguan pencernaan. Kombinasi antara hidrasi optimal, asupan serat yang memadai, dan pola hidup aktif akan menciptakan lingkungan usus yang seimbang, terlindungi, dan fungsional, mendukung proses pencernaan yang efisien serta imunitas mukosa yang kuat.

Kesehatan usus tidak dapat dipisahkan dari kesehatan sistemik dan menjadi elemen krusial dalam memperlambat penuaan fisiologis serta mencegah penyakit kronis yang berkaitan dengan inflamasi. Menerapkan rutinitas sehat seperti konsumsi serat, makanan fermentasi, manajemen stres, serta aktivitas fisik dan tidur yang baik, terbukti secara ilmiah dapat menjaga keutuhan dinding mukosa dan komposisi mikrobiota. Oleh karena itu, rutinitas harian ini bukan hanya bermanfaat bagi saluran cerna, tetapi menjadi landasan penting dalam strategi penuaan sehat secara menyeluruh.

Pentingnya Tidur, Aktivitas Fisik, dan Manajemen Stres

Berbagai penelitian terkini menegaskan bahwa tidur yang cukup, aktivitas fisik yang teratur, dan manajemen stres yang efektif bukan sekadar bagian dari gaya hidup sehat secara umum, melainkan merupakan fondasi utama dalam menjaga kesehatan usus serta

sistemik secara menyeluruh. Ketiga aspek ini saling terkait dan memiliki pengaruh langsung terhadap homeostasis mikrobiota usus, fungsi penghalang mukosa, dan keseimbangan sistem imun. Dalam konteks *leaky gut syndrome* maupun proses penuaan sehat (*healthy aging*), peran dari pola hidup ini menjadi semakin penting karena kontribusinya dalam menurunkan inflamasi kronis tingkat rendah (*inflammaging*), mencegah disfungsi epitel usus, dan mendukung keberagaman serta stabilitas mikroba komensal. Adapun penjelasan lebih lanjut akan dipaparkan di bawah ini.

1. Pentingnya tidur

Tidur bukan hanya berfungsi sebagai waktu pemulihan bagi otak dan sistem saraf pusat, tetapi juga menjadi waktu krusial untuk proses regenerasi epitel saluran cerna. Kurang tidur, baik dalam durasi maupun kualitas, diketahui mengganggu ritme sirkadian mikrobiota, yaitu fluktuasi alami populasi dan aktivitas mikroba usus sepanjang hari. Ketidakseimbangan ini dapat menyebabkan penurunan keanekaragaman mikrobiota dan kerusakan struktur dinding mukosa.

Studi oleh Rinninella dkk. (2019) menunjukkan bahwa gangguan tidur mengaktifasi poros hipotalamus-hipofisis-adrenal (HPA) yang meningkatkan sekresi kortisol, hormon stres utama. Peningkatan kadar kortisol yang kronis terbukti dapat menurunkan ekspresi protein *tight junction*, seperti *occludin* dan *claudin* memperlemah sambungan antarsel epitel usus dan meningkatkan permeabilitas *paracellular*. Dampaknya, berbagai molekul asing seperti LPS dan antigen makanan dapat masuk ke dalam jaringan, memicu respons imun dan inflamasi sistemik. Sebaliknya, tidur yang cukup dan berkualitas terbukti menurunkan kadar kortisol, menyeimbangkan aktivitas sistem imun, serta mendukung pemulihan jaringan usus.

2. Pentingnya aktivitas fisik

Aktivitas fisik yang teratur, terutama pada intensitas sedang hingga ringan, seperti jalan kaki, yoga, bersepeda, atau berenang, memberikan dampak positif terhadap keanekaragaman mikrobiota usus. Studi oleh Cresci dan Bawden (2015) mengungkapkan bahwa olahraga tidak hanya meningkatkan jumlah mikroba protektif seperti *Faecalibacterium prausnitzii* dan *Akkermansia muciniphila*, tetapi juga merangsang produksi SCFA seperti butirir yang berperan sebagai molekul antiinflamasi alami dan sumber energi utama bagi sel epitel usus (*kolonosit*).

SCFA juga dikenal mampu menekan pelepasan zonulin, protein yang membuka sambungan antarsel dan merupakan penanda utama dalam kondisi *leaky gut*. Olahraga juga terbukti menurunkan kadar sitokin proinflamasi seperti IL-6, TNF- α , dan CRP yang secara langsung mengurangi beban inflamasi kronis yang sering ditemukan pada lansia dan penderita gangguan metabolik. Di samping itu, aktivitas fisik meningkatkan motilitas usus, yang penting dalam mencegah konstipasi dan akumulasi toksin dalam lumen cerna.

3. Pentingnya manajemen stress

Stres kronis merupakan salah satu pemicu paling umum dari kerusakan barier mukosa usus. Aktivasi poros HPA akibat stres berkepanjangan menyebabkan peningkatan hormon kortisol dan pelepasan zonulin, yang secara langsung memperbesar celah paracellular antarsel epitel dan memicu kebocoran usus. Dalam studi yang dikaji oleh Veres-Székely dkk. (2023), ditemukan bahwa stres psikologis dapat memperparah kondisi inflamasi di usus, mempercepat degradasi protein *tight junction*, dan menurunkan imunoglobulin A (IgA) sekretori yang berperan sebagai pertahanan imun utama di permukaan mukosa.

Namun, berbagai intervensi berbasis manajemen stres seperti *mindfulness-based stress reduction* (MBSR), meditasi, yoga, dan dukungan sosial, terbukti dapat menurunkan kadar

kortisol, menstabilkan HPA *axis*, dan memperbaiki respons imun mukosa. Praktik-praktik ini juga meningkatkan ekspresi protein pengikat sel epitel dan memperkuat lapisan mukosa usus dari agresi mikroba dan molekul asing.

Penerapan gaya hidup sehat berbasis tidur yang cukup, aktivitas fisik teratur, dan manajemen stres efektif adalah fondasi esensial dalam menjaga fungsi saluran cerna dan integritas mukosa usus, terutama dalam menghadapi tantangan penuaan dan stresor modern. Ketiga pilar ini bekerja secara sinergis dalam hal-hal berikut.

- a. Meningkatkan diversitas dan stabilitas mikrobiota usus.
- b. Menurunkan aktivasi sistem imun mukosa dan sistemik.
- c. Memperkuat penghalang epitel usus.
- d. Mencegah dan memperbaiki *leaky gut syndrome*.
- e. Mengurangi risiko peradangan kronis, penyakit metabolik, dan gangguan neurodegeneratif.

Dengan demikian, intervensi berbasis gaya hidup ini bukan sekadar pelengkap, tetapi menjadi bagian integral dari pendekatan preventif dan terapeutik yang berbasis bukti ilmiah modern dalam menjaga kesehatan usus dan kesejahteraan jangka panjang.

Kebiasaan Sehari-Hari yang Mendukung Kesehatan Usus dan Kulit

Hubungan antara kesehatan usus dan kulit kini telah menjadi salah satu fokus penting dalam kajian ilmiah modern, terutama melalui konsep *gut-skin axis*, yang merupakan sebuah sistem komunikasi dua arah yang menghubungkan mikrobiota usus, sistem imun, metabolit mikroba, dan kondisi kulit secara keseluruhan. Jalur ini menggambarkan bagaimana kesehatan gastrointestinal dapat memengaruhi struktur, fungsi, dan homeostasis kulit, serta sebaliknya, bagaimana gangguan kulit sering mencerminkan kondisi inflamasi sistemik yang bermula dari usus. Dalam konteks ini, kebiasaan sehari-hari berperan sentral

dalam mempertahankan keseimbangan ekosistem mikrobiota dan mencegah disfungsi imun yang berkontribusi terhadap inflamasi usus maupun kulit. Adapun penjelasan lebih lanjut terkait hubungan-hubungan tersebut dijabarkan di bawah ini.

1. Mengonsumsi makanan tinggi serat dan polifenol

Asupan serat larut seperti inulin, pektin, dan pati resisten telah diakui secara luas sebagai komponen penting dalam menjaga homeostasis mikrobiota usus. Senyawa-senyawa ini termasuk dalam kategori prebiotik, yaitu zat yang tidak dapat dicerna menjadi substrat bagi mikroorganisme komensal di dalam kolon. Beberapa spesies mikrobiota yang sangat diuntungkan oleh konsumsi serat ini antara lain *Faecalibacterium prausnitzii*, *Subdoligranulum*, dan *Bifidobacterium spp.* yang diketahui memiliki kapasitas tinggi dalam memfermentasi serat menjadi SCFA seperti asetat, propionat, dan khususnya butirat.

SCFA memainkan peran yang sangat krusial dalam mempertahankan integritas dinding epitel usus. Butirat misalnya, tidak hanya menjadi sumber energi utama bagi kolonosit (sel-sel epitel kolon), tetapi juga berperan aktif dalam meningkatkan ekspresi protein-protein struktural seperti *occludin* dan *claudin*, dua komponen utama dari *tight junction* yang menghubungkan antarsel epitel secara erat. Selain itu, SCFA terbukti menurunkan pelepasan zonulin, yaitu protein regulator yang meningkatkan permeabilitas epitel saat dilepaskan dalam jumlah berlebihan. Oleh karena itu, konsumsi serat larut secara konsisten dapat memperkuat barier mukosa usus dan mencegah terjadinya *leaky gut syndrome*.

Lebih jauh lagi, manfaat dari SCFA tidak hanya bersifat lokal pada saluran cerna, tetapi juga memberikan efek sistemik melalui peredaran darah. Butirat sebagai molekul sinyal memiliki sifat antiinflamasi yang telah terbukti mampu menekan ekspresi sitokin proinflamasi seperti TNF- α , IL-6, dan IL-1 β . Efek ini berkontribusi terhadap pengurangan peradangan sistemik,

termasuk inflamasi yang terjadi pada kulit. Beberapa studi melaporkan adanya penurunan intensitas jerawat, dermatitis atopik, dan *rosacea* pada individu dengan peningkatan produksi SCFA dan komposisi mikrobiota yang sehat.

Di samping serat larut, polifenol juga memiliki peran yang sangat penting dalam modulasi mikrobiota dan fungsi dinding mukosa. Polifenol adalah senyawa bioaktif yang secara alami ditemukan dalam berbagai sumber nabati seperti buah beri, teh hijau, anggur merah, kakao, serta sayuran berwarna gelap. Sebagian besar polifenol tidak tercerna oleh enzim pencernaan manusia di usus halus dan akan mencapai kolon dalam bentuk utuh. Di sana, polifenol dimetabolisme oleh mikrobiota menjadi senyawa aktif yang dapat memberikan berbagai manfaat biologis.

Metabolit polifenol ini terbukti mampu menstimulasi pertumbuhan mikrobiota protektif serta menekan kolonisasi mikrobiota oportunistik dan proinflamasi, seperti *Bilophila wadsworthia*, yang sering dikaitkan dengan peningkatan produksi hidrogen sulfida (H₂S) dan kerusakan epitel usus. Selain itu, polifenol juga memiliki aktivitas antioksidan dan antiinflamasi tinggi yang tidak hanya bermanfaat dalam memperbaiki homeostasis usus, tetapi juga dalam mengurangi stres oksidatif pada kulit, memperkuat lapisan epidermis, dan mempercepat regenerasi sel kulit.

Dengan demikian, pola makan tinggi serat larut dan polifenol dapat dipertimbangkan sebagai intervensi nutrisi strategis yang bersifat holistik, mendukung barier biologis baik di usus maupun pada permukaan kulit. Integrasi diet semacam ini menjadi sangat relevan dalam pendekatan preventif dan terapeutik terhadap berbagai gangguan kronis yang berasal dari peradangan mukosa, sekaligus menjadi bagian integral dari program *healthy aging* dan perawatan kulit dari dalam. (Del Bo' dkk., 2021; Bernardi dkk., 2020).

2. Rutin mengonsumsi makanan fermentasi

Makanan fermentasi seperti yoghurt, kefir, kimchi, dan tempe merupakan sumber alami dari probiotik, yaitu mikroorganisme hidup yang ketika dikonsumsi dalam jumlah adekuat dapat memberikan manfaat kesehatan signifikan bagi inangnya. Dalam konteks kesehatan usus dan kulit, makanan fermentasi memiliki peran penting dalam menstabilkan ekosistem mikrobiota usus, mendukung fungsi imun, serta memperkuat barier epitel mukosa. Hal ini terutama dimediasi oleh keberadaan strain bakteri probiotik seperti *Lactobacillus rhamnosus* dan *Bifidobacterium longum*, yang terbukti memiliki aktivitas imunomodulator dan antiinflamasi yang kuat.

Salah satu mekanisme utama dari probiotik ini adalah kemampuannya dalam meningkatkan ekspresi protein struktural pada lapisan epitel usus, seperti ZO-1 dan *claudin*, yang merupakan bagian dari sambungan antarsel (*tight junction*). Protein-protein ini membentuk barier fisik yang mencegah masuknya molekul asing, toksin, dan mikroorganisme patogen ke dalam jaringan sub-epitel dan sirkulasi sistemik. Dengan demikian, probiotik membantu dalam memperbaiki dan menjaga integritas penghalang mukosa, yang sangat krusial dalam pencegahan kondisi *leaky gut* dan gangguan inflamasi sistemik yang menyertainya.

Lebih dari sekadar mendukung struktur barier, probiotik juga berperan dalam modulasi sistem imun mukosa. Strain seperti *L. rhamnosus* dan *B. longum* dapat menurunkan aktivasi jalur inflamasi seperti NF- κ B yang merupakan regulator utama dari produksi sitokin proinflamasi seperti IL-6, TNF- α , dan IL-1 β . Dengan menghambat jalur ini, probiotik membantu menurunkan peradangan di tingkat lokal maupun sistemik. Selain itu, probiotik juga diketahui meningkatkan produksi sIgA, yang berfungsi sebagai lini pertahanan pertama terhadap patogen di permukaan mukosa usus.

Efek sistemik dari regulasi imun ini menjangkau hingga ke jaringan kulit. Studi menunjukkan bahwa kondisi kulit inflamasi, seperti jerawat, eksim atopik, dan *rosacea* sangat dipengaruhi oleh status mikrobiota usus serta tingkat peradangan sistemik. Dengan menurunnya kadar inflamasi akibat peran probiotik dalam menyeimbangkan respons imun, keparahan lesi kulit pada penderita gangguan dermatologis juga mengalami perbaikan signifikan. Probiotik juga diduga berperan dalam menurunkan reaktivitas imun terhadap alergen, yang sangat penting dalam pengelolaan eksim atopik dan dermatitis alergi.

Selain itu, konsumsi rutin makanan fermentasi juga mendukung produksi SCFA, yang diketahui memiliki manfaat luas, termasuk menyeimbangkan pH lumen usus, menghambat pertumbuhan mikrobiota patogen, dan memperkuat fungsi epitel. Kombinasi antara efek struktural, imunologis, dan metabolik dari konsumsi probiotik menjadikan makanan fermentasi sebagai komponen penting dalam diet terapeutik dan preventif terhadap gangguan gastrointestinal dan dermatologis yang bersumber dari disfungsi mikrobiota dan inflamasi kronis.

Dengan demikian, integrasi makanan fermentasi dalam pola makan harian tidak hanya mendukung kesehatan saluran pencernaan, tetapi juga memberikan dampak positif terhadap fungsi imun sistemik dan kesehatan kulit, menjadikannya bagian esensial dari gaya hidup holistik yang menargetkan *gut-skin axis* sebagai satu kesatuan fisiologis yang tidak terpisahkan. Temuan ini didukung oleh hasil penelitian terbaru seperti yang disampaikan oleh Quaranta dkk. (2022), yang menegaskan peran strategis probiotik dalam memperkuat barier mukosa dan menurunkan inflamasi melalui pendekatan nutrisi berbasis mikrobiota.

3. Menjaga kualitas tidur

Tidur yang cukup dan berkualitas setiap malam merupakan komponen esensial dalam menjaga homeostasis sistemik,

terutama dalam konteks kesehatan usus dan kulit. Aktivitas tidur tidak hanya berfungsi sebagai proses restoratif bagi sistem saraf, tetapi juga memainkan peran penting dalam mengatur ritme sirkadian mikrobiota, menjaga integritas barier epitel usus, serta menstabilkan poros hipotalamus-hipofisis-adrenal (HPA) yang merupakan sumbu utama dalam respons stres tubuh. Dalam kondisi ideal, tidur yang teratur dan mendalam membantu sinkronisasi berbagai sistem tubuh, termasuk sistem imun, metabolisme, dan regenerasi jaringan.

Sebaliknya, kurang tidur atau tidur yang terganggu telah terbukti mengaktifasi poros HPA secara berlebihan yang menyebabkan peningkatan sekresi kortisol, hormon stres utama. Kortisol dalam kadar tinggi secara kronis berkontribusi terhadap disfungsi mukosa usus dengan cara menurunkan ekspresi protein pengikat antarsel epitel, seperti *occludin*, *claudin*, dan ZO-1. Akibatnya, struktur *tight junction* melemah, dan terjadi peningkatan permeabilitas mukosa, suatu kondisi yang dikenal sebagai *leaky gut*. Keadaan ini memungkinkan molekul asing seperti lipopolisakarida (LPS), antigen makanan, dan toksin mikroba menembus epitel dan memicu aktivasi imun sistemik.

Efek sistemik dari gangguan tidur ini tidak berhenti di usus, tetapi juga sangat memengaruhi kulit sebagai organ yang sensitif terhadap perubahan imun dan hormonal. Peningkatan reaksi inflamasi sistemik akibat *leaky gut* dapat memperburuk kondisi kulit yang inflamatorik seperti jerawat hormonal, eksem, dan psoriasis. Selain itu, peningkatan kadar kortisol mempercepat kerusakan kolagen dan elastin di kulit, memperlambat proses regenerasi sel epidermis, dan menyebabkan penuaan dini, ditandai dengan hilangnya elastisitas kulit, munculnya garis halus, dan kekeringan.

Tidur juga berperan dalam proses pemulihan jaringan, termasuk epitel usus dan kulit. Selama fase tidur yang dalam (*deep sleep*), terutama tahap *non-rapid eye movement* (NREM),

terjadi peningkatan sekresi *growth hormone* yang mendukung proliferasi sel epitel, sintesis kolagen, dan perbaikan kerusakan mikroskopis akibat paparan radikal bebas maupun proses metabolik harian. Dengan kata lain, tidur berkualitas memiliki efek anabolik langsung terhadap struktur dermis dan lapisan mukosa gastrointestinal.

Studi oleh Rinninella dkk. (2019) menunjukkan bahwa kualitas tidur yang buruk berkorelasi dengan penurunan keanekaragaman mikrobiota usus, peningkatan marker inflamasi dalam serum, serta gangguan integritas mukosa. Gangguan tidur juga menyebabkan perubahan dalam komposisi mikrobiota yang berdampak pada penurunan produksi SCFA yang penting bagi nutrisi sel epitel dan fungsi imun lokal.

Dengan demikian, tidur yang cukup dan berkualitas dapat dianggap sebagai intervensi fisiologis alami yang berperan dalam menjaga keseimbangan *gut-skin axis*. Selain mengoptimalkan metabolisme mikrobiota dan menekan peradangan sistemik, tidur yang sehat juga memberikan landasan biologis yang kuat untuk kesehatan dan kecantikan kulit dari dalam. Maka dari itu, dalam strategi preventif dan terapeutik terhadap gangguan gastrointestinal dan dermatologis berbasis inflamasi, pola tidur yang baik harus dimasukkan sebagai pilar penting dalam gaya hidup sehat holistik.

4. Aktivitas fisik ringan hingga sedang

Aktivitas fisik yang dilakukan secara rutin dan teratur, seperti berjalan kaki, yoga, atau bersepeda telah terbukti memberikan dampak yang sangat luas tidak hanya pada kesehatan kardiovaskular dan keseimbangan metabolik, tetapi juga pada keseimbangan mikrobiota usus dan fungsi sistem integumen (kulit). Dalam beberapa tahun terakhir, perhatian ilmiah terhadap peran olahraga dalam mendukung *gut-skin axis* semakin meningkat, mengingat efek sistemiknya yang menguntungkan

terhadap fungsi imun, homeostasis epitel, serta pengendalian peradangan.

Salah satu kontribusi paling penting dari olahraga terhadap kesehatan usus adalah kemampuannya dalam meningkatkan keanekaragaman mikrobiota. Latihan fisik terbukti memperbesar proporsi mikroba protektif seperti *Faecalibacterium prausnitzii*, *Bifidobacterium spp.*, dan *Akkermansia muciniphila* yang semuanya berperan dalam fermentasi serat dan produksi SCFA. SCFA berperan dalam memperkuat sambungan epitel (*tight junction*), dan menghambat pelepasan zonulin, sehingga menurunkan permeabilitas usus (*leaky gut*) dan menjaga integritas dinding mukosa.

Selain itu, aktivitas fisik juga berdampak positif terhadap motilitas usus yang penting dalam mencegah stagnasi isi usus, memperlancar eliminasi feses, dan mencegah konstipasi sebagai salah satu faktor yang dapat memengaruhi mikrobiota serta meningkatkan risiko inflamasi lokal. Pergerakan usus yang optimal akan mengurangi waktu kontak antara toksin dan dinding mukosa, sekaligus mendukung lingkungan mikroba yang lebih sehat.

Di sisi lain, olahraga juga memberikan efek langsung terhadap kesehatan kulit. Dengan meningkatkan sirkulasi darah ke jaringan dermis, aktivitas fisik membantu meningkatkan suplai oksigen dan nutrisi ke sel-sel kulit, mempercepat regenerasi sel epidermis, dan merangsang produksi kolagen, yang penting untuk elastisitas dan kekencangan kulit. Latihan atau *work out* juga mendorong proses detoksifikasi alami melalui keringat, yang membantu mengeluarkan zat sisa metabolik dari tubuh dan membersihkan pori-pori kulit.

Selanjutnya yang tak kalah penting, olahraga memiliki efek antiinflamasi sistemik. Melalui mekanisme seperti penurunan adipokin proinflamasi dan peningkatan produksi sitokin antiinflamasi seperti IL-10, olahraga mampu menekan jalur

inflamasi seperti NF- κ B yang terlibat dalam berbagai penyakit kronis berbasis peradangan, termasuk jerawat, eksim, psoriasis, dan penuaan kulit yang dipercepat. Studi juga menunjukkan bahwa latihan aerobik sedang menurunkan kadar TNF- α dan IL-6, dua sitokin utama yang berkontribusi terhadap inflamasi sistemik dan kerusakan jaringan.

Temuan ini sejalan dengan laporan dari Cresci dan Bawden (2015) yang menekankan bahwa latihan fisik berperan penting dalam memodulasi mikrobiota dan sistem imun mukosa, serta menurunkan tingkat inflamasi kronik yang sering kali menjadi akar dari gangguan dermatologis dan gastrointestinal.

Dengan demikian, olahraga tidak hanya dilihat sebagai aktivitas untuk kebugaran jasmani, tetapi juga sebagai intervensi terapeutik alami yang menyasar akar fisiologis dari gangguan usus dan kulit, serta memperkuat pertahanan biologis tubuh. Dalam konteks pendekatan gaya hidup sehat dan penuaan optimal, aktivitas fisik rutin menjadi pilar integral dalam menjaga keseimbangan ekosistem mikroba dan respons imun yang adaptif, baik untuk kenyamanan saluran pencernaan maupun untuk kejernihan dan kesehatan kulit yang tampak dari luar.

5. Manajemen stres dengan teknik relaksasi

Stres psikologis kronis merupakan salah satu faktor pemicu utama yang berdampak negatif terhadap kesehatan sistemik, termasuk fungsi saluran cerna dan kulit. Ketika tubuh mengalami stres yang berkepanjangan, HPA *axis* akan teraktivasi secara berlebihan. Aktivasi ini menyebabkan produksi hormon kortisol meningkat secara signifikan, suatu respons yang bersifat adaptif dalam jangka pendek namun sangat merugikan jika berlangsung secara terus-menerus.

Kadar kortisol yang tinggi memiliki dampak langsung terhadap penghalang mukosa usus dan kulit. Pada lapisan epitel usus, kortisol berlebihan menurunkan ekspresi protein-protein kunci pada tight junction, seperti *occludin*, *claudin*, dan ZO-1 yang

bertanggung jawab menjaga kohesi antarsel epitel. Akibatnya, terjadi peningkatan permeabilitas epitel, kondisi yang dikenal sebagai *leaky gut*, di mana molekul asing seperti toksin, antigen makanan, dan fragmen mikrobiota dapat menembus barier biologis dan memicu respons imun sistemik yang patologis.

Efek serupa juga terjadi pada kulit. Kortisol menurunkan aktivitas sel imun lokal seperti *Langerhans cells*, serta menekan produksi IgA sekretori yang berfungsi sebagai pelindung pertama terhadap mikroorganisme patogen. Kombinasi antara pelemahan barier kulit dan penurunan imunitas lokal menciptakan kondisi ideal bagi munculnya *flare-up* berbagai gangguan dermatologis, seperti jerawat hormonal, rosacea, eksem atopik, dan bahkan psoriasis. Kondisi-kondisi ini sering memburuk secara klinis pada saat individu mengalami stres emosional atau psikososial.

Lebih dari itu, stres juga memperkuat jalur neuroinflamasi, di mana sistem saraf dan sistem imun berinteraksi secara maladaptif. Kortisol yang tinggi dapat mengaktifkan jalur inflamasi seperti NF- κ B dan meningkatkan produksi sitokin proinflamasi, yang memperparah peradangan mukosa dan menurunkan kapasitas regeneratif jaringan epitel.

Namun demikian, berbagai intervensi manajemen stres telah terbukti secara ilmiah mampu membalikkan efek negatif dari stres kronis ini. Teknik seperti meditasi *mindfulness*, latihan pernapasan dalam (*deep breathing*), yoga, dan *journaling* reflektif diketahui dapat menurunkan kadar kortisol, menstabilkan aktivitas HPA *axis*, dan memperbaiki respons sistem imun, baik secara lokal maupun sistemik. Penurunan kortisol ini berdampak pada perbaikan struktur barier epitel, peningkatan aktivitas sel imun pelindung, serta berkurangnya gejala klinis dari inflamasi usus maupun kulit.

Studi oleh Veres-Székely dkk. (2023) secara eksplisit mendukung temuan ini, menyebutkan bahwa pengelolaan stres secara efektif mampu memperkuat kembali barier mukosa,

menyeimbangkan mikrobiota usus, dan meningkatkan kualitas hidup pasien dengan gangguan kronis berbasis inflamasi. Dalam konteks *gut-skin axis*, pengelolaan stres bukan hanya berfungsi sebagai terapi tambahan, tetapi merupakan komponen kunci dari pendekatan integratif untuk menjaga kesehatan usus dan kulit secara bersamaan.

Dengan demikian, memahami dan mengelola stres tidak hanya penting bagi keseimbangan emosional, tetapi juga bagi ketahanan fisiologis tubuh terhadap gangguan inflamasi, menjadikan intervensi psikologis sebagai strategi preventif dan terapeutik yang esensial dalam menjaga homeostasis jaringan mukosa dan integumen tubuh.

6. Hidrasi yang memadai

Konsumsi air yang cukup setiap hari merupakan salah satu pilar utama dalam menjaga kesehatan fisiologis tubuh secara menyeluruh, termasuk keseimbangan mikrobiota usus, integritas mukosa gastrointestinal, serta fungsi dan tampilan kulit. Meskipun terdengar sederhana, hidrasi yang memadai memiliki dampak luas terhadap berbagai sistem tubuh dan menjadi bagian esensial dari intervensi gaya hidup yang bersifat preventif dan terapeutik.

Bagi orang dewasa, asupan air yang direkomendasikan umumnya berada pada kisaran dua liter per hari, tergantung pada kondisi iklim, aktivitas fisik, dan kebutuhan individual. Dalam konteks kesehatan usus, air berperan penting dalam menjaga konsistensi tinja, mempercepat motilitas usus, serta memfasilitasi proses detoksifikasi melalui ekskresi limbah metabolik. Ketika tubuh terhidrasi dengan baik, volume feses menjadi cukup lunak untuk dikeluarkan tanpa memerlukan tekanan berlebih yang mencegah risiko konstipasi yaitu sebuah kondisi yang dapat memperburuk disbiosis mikrobiota dan meningkatkan permeabilitas usus.

Air juga memiliki peran protektif terhadap lapisan mukosa usus, membantu menjaga kelembapan lingkungan lumen yang mendukung produksi lendir oleh sel goblet. Lendir ini tidak hanya berfungsi sebagai pelindung mekanis, tetapi juga merupakan habitat penting bagi bakteri komensal. Mukosa yang terhidrasi dengan baik akan mempertahankan struktur epitelium silindris satu lapis dengan sambungan antarsel (*tight junction*) yang utuh sehingga mencegah terjadinya *leaky gut* dan translokasi molekul patogenik ke dalam jaringan sub-epitel.

Dampak hidrasi tidak berhenti di saluran cerna. Kulit sebagai organ terluar tubuh sangat bergantung pada status hidrasi sistemik untuk mempertahankan homeostasis struktural dan fungsionalnya. Hidrasi yang optimal membantu mengurangi *transepidermal water loss* (TEWL), yaitu kehilangan air melalui kulit akibat penguapan dengan cara menjaga kadar air dalam stratum korneum, lapisan kulit paling luar yang bertugas sebagai pelindung utama terhadap patogen, alergen, dan stresor lingkungan. Kulit yang kekurangan air akan terlihat kusam, kasar, dan lebih rentan terhadap iritasi, sementara kulit yang terhidrasi menunjukkan elastisitas, kilau alami, serta ketahanan yang lebih baik terhadap penuaan dini.

Lebih lanjut, air mendukung sirkulasi darah yang efisien, memastikan bahwa oksigen dan nutrisi penting dapat terdistribusi dengan baik ke seluruh jaringan tubuh, termasuk jaringan dermis tempat berlangsungnya sintesis kolagen dan elastin. Selain itu, hidrasi membantu mempertahankan fungsi metabolik mikrobiota usus yang sangat bergantung pada kondisi lingkungan yang stabil untuk melakukan fermentasi serat, produksi SCFA, dan modulasi imun.

Dengan demikian, konsumsi air yang cukup bukan hanya berfungsi untuk menghilangkan dahaga, tetapi merupakan faktor fundamental dalam menjaga keseimbangan ekosistem biologis tubuh, dari usus hingga kulit. Dalam upaya mempertahankan

gut-skin axis yang sehat, hidrasi harus dianggap sebagai bagian tak terpisahkan dari strategi intervensi nutrisi dan gaya hidup holistik yang berorientasi pada kesehatan jangka panjang dan penuaan sehat.

7. Menghindari alkohol, rokok, dan makanan ultra-proses
Kebiasaan mengonsumsi alkohol, rokok, dan makanan ultra-proses telah terbukti secara ilmiah menjadi faktor signifikan yang mengganggu keseimbangan mikrobiota usus dan merusak integritas dinding mukosa, baik di sistem pencernaan maupun kulit. Dalam beberapa dekade terakhir, pola makan dan gaya hidup modern yang ditandai oleh konsumsi tinggi daging olahan, makanan cepat saji, minuman bergula, serta produk yang mengandung zat aditif sintetis seperti emulsifier dan pemanis buatan, telah dikaitkan secara langsung dengan meningkatnya prevalensi penyakit inflamasi kronis, termasuk gangguan dermatologis dan gastrointestinal.

Di dalam saluran cerna, konsumsi makanan ultra-proses dan alkohol mengubah komposisi mikrobiota dengan menurunkan jumlah mikroorganisme protektif seperti *Faecalibacterium prausnitzii* dan *Bifidobacterium spp.*, serta meningkatkan populasi bakteri patogenik atau oportunistik seperti *Enterobacteriaceae* dan *Desulfovibrio spp.* Kondisi ketidakseimbangan ini yang dikenal sebagai disbiosis, berperan besar dalam peningkatan ekspresi zonulin, yaitu protein regulator yang membuka sambungan antarsel epitel (*tight junction*). Akibatnya, terjadi peningkatan permeabilitas usus, memungkinkan molekul asing seperti LPS, antigen makanan, dan mikrobiota beracun yang memasuki sirkulasi darah dan memicu aktivasi imun sistemik.

Lebih jauh, zat aditif dalam makanan olahan seperti emulsifier (contohnya karboksimetilselulosa dan polisorbent-80) serta pemanis buatan (seperti sakarin dan aspartam) telah terbukti dalam model eksperimental memperparah kerusakan barrier usus. Studi oleh Chassaing dkk. (2015) menunjukkan bahwa

emulsifier menyebabkan penipisan lapisan mukus, mengaktifkan inflamasi mukosa, serta mempercepat pembongkaran protein *tight junction* yang pada akhirnya memperburuk *leaky gut* dan memperkuat jalur inflamasi seperti NF- κ B. Akibatnya, terjadi peradangan tingkat rendah yang kronis (*inflammaging*) yang berdampak sistemik, termasuk ke jaringan kulit.

Dalam konteks kesehatan kulit, efek sistemik dari disbiosis mikrobiota yang dipicu oleh gaya hidup tidak sehat ini muncul dalam bentuk peradangan wajah, jerawat, eksim, dan rosacea. Gangguan pada fungsi barier usus menciptakan lonjakan kadar sitokin proinflamasi yang beredar, seperti IL-6 dan TNF- α , yang dapat memicu respons inflamasi pada dermis dan mengganggu homeostasis epidermal. Selain itu, peningkatan kadar LPS dalam sirkulasi akibat usus bocor juga dikaitkan dengan gangguan imunitas kulit dan kerentanan terhadap infeksi maupun iritasi.

Rokok menjadi faktor risiko tambahan yang memperparah kerusakan jaringan. Nikotin dan senyawa kimia lain dalam rokok secara langsung merusak struktur kolagen dan elastin, yang merupakan dua komponen penting untuk elastisitas dan kekencangan kulit. Rokok juga meningkatkan produksi radikal bebas yang memicu stres oksidatif, menyebabkan penuaan kulit yang dipercepat, kerutan dini, dan hilangnya kilau alami. Kombinasi antara inflamasi sistemik dan stres oksidatif dari rokok dan pola makan tidak sehat menciptakan lingkungan biologis yang sangat destruktif bagi jaringan kulit dan mukosa.

Dengan demikian, gaya hidup yang mencakup konsumsi alkohol, rokok, dan makanan ultra-proses harus dipandang bukan sekadar sebagai faktor estetika, tetapi sebagai ancaman nyata terhadap integritas sistem penghalang biologis tubuh. Intervensi gaya hidup yang berfokus pada pengurangan konsumsi zat aditif, berhenti merokok, dan membatasi alkohol, merupakan langkah penting dalam menurunkan inflamasi kronis, menyeimbangkan mikrobiota, serta memperbaiki kesehatan kulit dan usus secara

holistik. Pemahaman ini memperkuat peran *gut-skin axis* dalam praktik klinis dan gaya hidup modern yang berorientasi pada penuaan sehat.

Pola hidup sehari-hari memiliki pengaruh sistemik yang kuat terhadap kesehatan usus dan kulit, dua organ yang terhubung erat melalui *gut-skin axis*. Kebiasaan sehat seperti konsumsi serat dan polifenol, hidrasi optimal, olahraga teratur, tidur cukup, serta pengelolaan stres yang baik merupakan intervensi nonfarmakologis yang berbasis bukti ilmiah dalam mendukung penghalang biologis tubuh. Meningkatkan diversitas mikrobiota, menurunkan inflamasi, dan memperkuat integritas penghalang merupakan strategi utama dalam mencegah gangguan sistemik dan memperlambat proses penuaan dari dalam ke luar. Oleh karena itu, pendekatan integratif terhadap kesehatan usus harus disertai kesadaran akan manfaat langsungnya terhadap kulit, sebagai refleksi luar dari keseimbangan dalam tubuh.

Peran Nutrisi dalam Menjaga Penuaan Sehat

Nutrisi memainkan peran sentral dalam menjaga kualitas hidup dan memperlambat proses penuaan. Dalam kerangka biologis, penuaan merupakan akumulasi bertahap dari kerusakan molekuler dan seluler yang menyebabkan penurunan fungsi fisiologis, meningkatnya kerentanan terhadap penyakit kronis, dan berkurangnya kapasitas adaptasi terhadap stres internal maupun eksternal. Seiring bertambahnya usia, individu mengalami perubahan metabolik, hormonal, dan imunologis yang kompleks. Dalam konteks ini, nutrisi bukan hanya menjadi sumber energi dan zat gizi esensial, tetapi juga bertindak sebagai modulator aktif dalam proses penuaan—baik melalui interaksi dengan mikrobiota usus, regulasi ekspresi gen, maupun kontrol terhadap *inflammaging*.

Salah satu aspek paling krusial dari hubungan antara nutrisi dan penuaan sehat adalah pengaruhnya terhadap komposisi dan fungsi mikrobiota usus. Makanan tinggi serat larut, seperti inulin dan pati resisten, serta kaya polifenol seperti yang ditemukan dalam buah beri, sayuran berwarna, dan teh hijau, berkontribusi terhadap peningkatan keanekaragaman mikrobiota yang menguntungkan. Bakteri komensal seperti *Faecalibacterium prausnitzii* dan *Akkermansia muciniphila* menghasilkan SCFA yang berperan dalam memperkuat *tight junction*, menekan ekspresi zonulin, dan menghambat aktivasi jalur inflamasi NF- κ B yang terlibat dalam berbagai penyakit degeneratif yang berkaitan dengan usia (Salazar, 2023).

Di sisi lain, pola makan tinggi lemak jenuh, gula rafinasi, dan makanan ultra-proses yang lazim disebut *Western diet* terbukti memicu disbiosis, yaitu ketidakseimbangan mikroba usus yang menghasilkan lebih banyak endotoksin seperti LPS. LPS yang melintasi penghalang usus yang melemah dapat menginduksi peradangan sistemik tingkat rendah, yang dikenal sebagai *inflammaging*, dan menjadi dasar dari berbagai penyakit kronis seperti diabetes melitus tipe 2, hipertensi, aterosklerosis, serta penyakit neurodegeneratif seperti alzheimer dan parkinson (Sharma, 2022).

Lebih dari itu, pendekatan nutrisi yang dipersonalisasi kini mulai mendapatkan perhatian besar dalam praktik klinis. Ordovas dan Berciano (2020) mengusulkan bahwa respons individu terhadap makanan sangat dipengaruhi oleh faktor genetik dan epigenetik, sehingga strategi nutrisi presisi (*precision nutrition*) berbasis profil genetik, metabolik, dan mikrobiota akan sangat efektif dalam mengoptimalkan intervensi nutrisi pada populasi lansia. Konsep ini mendasari upaya perancangan diet yang disesuaikan dengan kebutuhan biologis unik tiap individu sehingga efeknya tidak hanya preventif, tetapi juga bersifat terapeutik terhadap berbagai penanda biologis penuaan.

Salah satu pola makan yang telah terbukti secara konsisten mendukung penuaan sehat adalah diet Mediterania. Pola makan

ini mengedepankan konsumsi tinggi buah, sayuran, biji-bijian utuh, ikan, minyak zaitun, serta konsumsi rendah daging merah dan gula tambahan. Studi NU-AGE oleh Ghosh dkk. (2020) menunjukkan bahwa intervensi diet Mediterania selama satu tahun pada populasi lansia di lima negara Eropa secara signifikan meningkatkan keanekaragaman mikrobiota, menurunkan indeks frailty, memperbaiki tekanan darah, serta mengurangi penanda inflamasi sistemik seperti IL-6 dan CRP. Hal ini membuktikan bahwa pola makan tidak hanya memperbaiki kondisi metabolik, tetapi juga mengubah jalur penuaan biologis secara langsung.

Nutrien spesifik seperti polifenol, asam lemak omega-3, vitamin D, vitamin E, dan senyawa bioaktif seperti indoles dan flavonoid juga memiliki efek protektif terhadap proses penuaan. Polifenol yang ditemukan dalam teh hijau, anggur merah, dan kunyit terbukti menurunkan ekspresi gen proinflamasi dan memperkuat kapasitas antioksidan endogen. Studi Cani dan Van Hul (2020) menunjukkan bahwa metabolit polifenol yang dihasilkan oleh mikrobiota juga berperan dalam menekan proliferasi sel senesens dan mencegah stres oksidatif kronis. Hal ini penting karena sel senesens merupakan salah satu kontributor utama terhadap peradangan kronis dan penurunan fungsi jaringan.

Selain itu, pendekatan diet kaya antioksidan telah dikaitkan dengan pengurangan akumulasi sel senesens, seperti yang dilaporkan oleh Yousefzadeh dkk. (2020) dalam studi pada model hewan. Dari penelitian tersebut diketahui bahwa diet tinggi antioksidan mampu menurunkan jumlah sel senesens pada jaringan otot dan endotel vaskular, memperbaiki kapasitas fungsional, dan memperpanjang umur sehat (*healthspan*).

Dengan demikian, peran nutrisi dalam penuaan sehat mencakup tiga spektrum penting, yaitu memperkuat struktur dan fungsi penghalang biologis seperti mukosa usus, menyeimbangkan sistem imun dan respons inflamasi, serta menstabilkan mikrobiota dan ekspresi gen terkait usia. Dalam jangka panjang, implementasi pola

makan yang antiinflamasi, antioksidatif, dan berbasis makanan utuh nabati menjadi strategi gaya hidup utama dalam memperlambat laju penuaan biologis, memperpanjang masa hidup sehat, serta mencegah timbulnya penyakit kronis yang kerap menyertai usia lanjut.

Dengan dukungan data eksperimental dan klinis yang terus berkembang, nutrisi kini tidak lagi dianggap sekadar pelengkap dalam perawatan lansia, melainkan fondasi ilmiah dari intervensi penuaan yang proaktif, fungsional, dan terukur.



STUDI KASUS DAN TESTIMONI

Berbagai Pengalaman dalam Mengatasi Usus Bocor dan Meningkatkan Kesehatan

Usus bocor atau *leaky gut* merupakan kondisi medis serius yang memerlukan penanganan profesional karena dapat mengancam nyawa jika tidak ditangani secara tepat. Diagnosis dan terapi tidak dapat dilakukan secara mandiri, melainkan harus melibatkan tenaga medis profesional di fasilitas kesehatan yang memadai. Pada tahap awal, dokter akan melakukan pemeriksaan fisik untuk menilai kondisi umum pasien. Guna memastikan adanya kebocoran dan menentukan tingkat keparahannya, dokter juga akan melakukan sejumlah pemeriksaan penunjang, seperti foto rontgen perut, CT-scan, MRI, serta tes darah.

Setelah diagnosis ditegakkan dan penyebab kebocoran diketahui, dokter akan merancang pendekatan penanganan yang sesuai. Dalam banyak kasus, intervensi bedah menjadi langkah utama untuk menutup lubang atau memperbaiki kerusakan pada dinding usus. Beberapa metode yang digunakan meliputi prosedur kolonoskopi, laparoskopi, dan operasi terbuka.

Kolonoskopi merupakan metode invasif minimal yang memungkinkan dokter melihat langsung bagian dalam usus besar dengan menggunakan tabung fleksibel berkamera. Pada beberapa kasus, tindakan langsung berupa pemasangan klip khusus untuk menutup celah pada dinding usus dapat dilakukan saat kolonoskopi, tanpa perlu pembedahan terbuka, sehingga masa pemulihan relatif singkat.

Jika kondisi lebih kompleks, laparoskopi menjadi alternatif yang tetap menggunakan pendekatan minimal invasif. Melalui sayatan kecil, alat berbentuk tabung berkamera dimasukkan ke dalam rongga perut guna memvisualisasikan organ-organ dalam dan melakukan perbaikan seperti penjahitan area yang bocor. Metode ini efektif karena minim risiko dan mempercepat pemulihan jaringan.

Namun pada kasus yang berat, operasi terbuka menjadi satu-satunya pilihan yang memungkinkan dokter mengakses dan menangani bagian usus yang rusak secara langsung. Tindakan ini melibatkan sayatan besar di perut dan memberi ruang bagi dokter untuk memperbaiki atau bahkan mengangkat bagian usus yang rusak. Kadang-kadang tindakan ini disertai dengan pembuatan lubang buatan (stoma) di dinding perut untuk membantu fungsi pencernaan sementara waktu.

Setelah tindakan medis dilakukan, pasien perlu menjalani perawatan pasca-operasi di rumah sakit. Terapi cairan melalui infus, pemberian antibiotik untuk mencegah infeksi, serta obat pereda nyeri merupakan bagian dari protokol perawatan intensif. Pemantauan berkala dilakukan guna memastikan kondisi pasien tetap stabil dan menghindari komplikasi lanjutan. Setelah kondisi membaik dan fungsi usus kembali normal, pasien diperbolehkan pulang, meskipun pemulihan total membutuhkan waktu serta perawatan lanjutan yang terencana dan disiplin.

Pemulihan dari usus bocor tidak hanya bergantung pada prosedur medis. Setelah kondisi stabil, kemudian perlu diperhatikan peningkatan kesehatan usus secara menyeluruh guna menjaga

integritas dinding usus dan mencegah kekambuhan. Perubahan gaya hidup, pengaturan pola makan, serta manajemen stres menjadi kunci keberhasilan pemulihan jangka panjang.

Langkah pertama yang perlu dilakukan ialah memperbaiki pola makan. Konsumsi makanan tinggi aditif, pemanis buatan, dan gluten sebaiknya dihindari karena dapat memicu peradangan dan memperlemah lapisan usus. Sebaliknya, konsumsi sayuran hijau, buah beri, alpukat, ubi, dan ikan berlemak sangat dianjurkan karena kaya akan antioksidan, serat, dan asam lemak omega-3 yang membantu penyembuhan jaringan dan menjaga kekebalan tubuh.

Selain itu, menjaga keseimbangan mikrobiota usus menjadi aspek penting dalam pemulihan. Konsumsi probiotik yang berasal dari makanan fermentasi seperti yogurt alami, kefir, tempe, dan kimchi, serta prebiotik dari bawang putih, pisang, dan asparagus, membantu membentuk lingkungan mikrobiota yang sehat dan memperkuat sistem kekebalan.

Manajemen stres juga menjadi faktor penting. Stres yang berkepanjangan meningkatkan hormon kortisol yang dapat memperparah kebocoran usus melalui mekanisme *gut-brain axis*. Oleh karena itu, penting menerapkan pendekatan holistik seperti meditasi, journaling, olahraga ringan, dan teknik pernapasan dalam untuk menenangkan sistem saraf dan mendukung pemulihan.

Kualitas tidur juga turut berperan penting. Tidur malam yang cukup, minimal tujuh hingga delapan jam, dalam suasana yang tenang dan bebas cahaya, membantu proses regenerasi sel termasuk jaringan usus. Rutinitas tidur yang konsisten juga penting agar sistem imun bekerja optimal.

Penggunaan suplemen seperti L-glutamin, *zinc carnosine*, vitamin D, dan omega-3 dapat membantu pemulihan. Namun, penggunaannya harus berada di bawah pengawasan tenaga kesehatan untuk menghindari interaksi negatif dan efek samping yang tidak diinginkan.

Sebaliknya, penggunaan obat-obatan tertentu seperti NSAID, antibiotik jangka panjang, dan steroid perlu dihindari bila tidak benar-benar diperlukan, karena dapat merusak flora usus. Jika memang harus digunakan, perlindungan tambahan berupa konsumsi probiotik sebaiknya dilakukan untuk menjaga keseimbangan mikrobiota.

Selama masa pemulihan, penting untuk memantau gejala dan respons tubuh terhadap makanan atau aktivitas tertentu. Pencatatan harian mengenai makanan yang dikonsumsi dan gejala yang muncul akan membantu mengidentifikasi faktor pemicu dan mempercepat proses penyesuaian.

Secara keseluruhan, penanganan usus bocor membutuhkan kolaborasi antara intervensi medis dan perubahan gaya hidup secara menyeluruh. Deteksi dini, penanganan yang cepat, dan komitmen untuk menjalani pola hidup sehat menjadi fondasi penting dalam memastikan keberhasilan terapi serta menjaga kualitas hidup pasien pasca penyembuhan.

Dampak Positif Perubahan Gaya Hidup terhadap Penuaan

Penuaan sehat (*healthy aging*) merupakan proses multidimensional yang melibatkan adaptasi biologis, psikologis, dan sosial terhadap perubahan fisiologis. Dalam beberapa dekade terakhir, perhatian ilmiah tertuju pada peran mikrobiota usus, permeabilitas epitel, dan inflamasi sistemik tingkat rendah (*inflammaging*) sebagai mekanisme sentral dalam penuaan. Perubahan gaya hidup yang melibatkan pola makan, aktivitas fisik, manajemen stres, dan kualitas tidur terbukti menjadi intervensi nonfarmakologis yang sangat efektif dalam memperlambat proses penuaan. Berikut ini adalah uraian sistematis mengenai dampak positif perubahan gaya hidup tersebut berdasarkan temuan empiris terbaru, sebagaimana berikut.

1. Perbaiki komposisi mikrobiota usus dan penguatan dinding epitel

Perubahan pola makan memiliki dampak yang signifikan terhadap kesehatan saluran pencernaan, khususnya dalam mendukung pemulihan dan pencegahan kondisi usus bocor (*leaky gut syndrome*). Salah satu pendekatan yang terbukti efektif adalah dengan mengadopsi pola makan yang berfokus pada asupan serat larut, polifenol, dan makanan hasil fermentasi alami. Komponen-komponen ini tidak hanya memberikan manfaat nutrisi, tetapi juga memainkan peran penting dalam mengatur ekosistem mikrobiota usus serta menjaga integritas struktural dinding usus.

Serat larut seperti inulin, pektin, dan pati resisten merupakan substrat utama bagi mikroorganisme baik di usus besar. Ketika difermentasi oleh mikrobiota, serat-serat ini menghasilkan asam lemak rantai pendek atau SCFA seperti butirat, asetat, dan propionat. SCFA memiliki sejumlah manfaat fisiologis, terutama dalam memperkuat struktur *tight junction*. Produksi SCFA yang optimal membantu menjaga agar sambungan antarsel epitel tetap rapat sehingga mencegah terjadinya translokasi molekul asing atau zat toksik dari lumen usus ke dalam sirkulasi darah.

Lebih lanjut, butirat sebagai salah satu SCFA utama diketahui mampu menurunkan ekspresi zonulin, yakni protein regulator utama dalam kontrol permeabilitas usus. Ekspresi zonulin yang berlebihan diketahui berkontribusi terhadap pelebaran celah antarsel epitel dan menyebabkan terganggunya penghalang usus. Oleh karena itu, penghambatan ekspresi zonulin oleh butirat menjadi salah satu mekanisme protektif penting dalam mencegah terjadinya kebocoran usus. Selain itu, SCFA juga berfungsi sebagai sumber energi bagi sel-sel epitel kolon dan memiliki efek anti-inflamasi lokal yang semakin memperkuat fungsi mukosa sebagai barier imunologis primer.

Polifenol, senyawa bioaktif yang banyak ditemukan dalam buah beri, teh hijau, dan sayuran berwarna juga menunjukkan pengaruh yang sangat positif terhadap mikrobiota dan integritas usus. Polifenol memiliki sifat prebiotik dan antioksidan, serta dapat memodulasi populasi mikroba dengan cara menstimulasi pertumbuhan bakteri menguntungkan seperti *Lactobacillus* dan *Bifidobacterium*. Selain mendukung produksi SCFA, keberadaan bakteri baik ini juga meningkatkan keseimbangan ekosistem mikroba dan menekan pertumbuhan mikroorganisme patogen. Studi oleh Del Bo' dkk. (2021) menegaskan bahwa asupan tinggi polifenol dikaitkan dengan peningkatan keanekaragaman mikrobiota yang merupakan indikator penting dari kesehatan usus dan sistem kekebalan tubuh yang lebih kuat.

Sementara itu, makanan hasil fermentasi seperti tempe, kefir, dan yoghurt berperan dalam menyuplai bakteri probiotik langsung ke dalam saluran cerna. Probiotik ini bekerja secara sinergis dengan prebiotik (seperti serat larut) untuk membentuk lingkungan usus yang stabil dan sehat. Selain membantu dalam fermentasi dan produksi SCFA, probiotik juga berperan dalam memperkuat lapisan mukosa, mengatur respons imun, serta mengurangi peradangan sistemik yang menjadi ciri khas kondisi *leaky gut*. Integritas mukosa usus yang baik sangat krusial untuk mencegah penetrasi antigen, toksin, dan mikrobiota patogen ke dalam tubuh, yang jika terjadi, dapat memicu aktivasi sistem imun secara berlebihan dan berujung pada inflamasi sistemik.

Dengan demikian, pola makan yang kaya serat larut, polifenol, dan probiotik dari makanan fermentasi membentuk dasar dari strategi nutrisi yang efektif dalam menjaga kesehatan saluran pencernaan. Melalui mekanisme biologis yang kompleks namun terkoordinasi, pola makan ini tidak hanya mencegah kerusakan mukosa usus, tetapi juga secara aktif memperkuat barier epitel terhadap ancaman lingkungan internal dan eksternal. Dalam konteks medis, intervensi nutrisi ini sangat

relevan sebagai terapi pendukung dalam pemulihan usus bocor dan pencegahan penyakit inflamasi kronis lainnya yang berakar dari gangguan pada sistem pencernaan.

2. Penurunan *inflammaging* dan sitokin proinflamasi

Pola makan memegang peranan penting dalam mengatur respons imun tubuh dan menekan peradangan kronis tingkat rendah yang menjadi ciri khas dari *inflammaging*, yakni kondisi inflamasi sistemik yang berkembang seiring bertambahnya usia. Salah satu pendekatan yang terbukti efektif dalam mencegah dan mengendalikan proses ini adalah dengan menerapkan pola makan antiinflamasi. Pola makan ini dicirikan oleh rendahnya kandungan lemak jenuh dan tingginya asupan serat serta polifenol yang banyak ditemukan dalam buah, sayuran, biji-bijian, dan makanan nabati lainnya.

Asupan lemak jenuh yang tinggi diketahui dapat memicu aktivasi jalur inflamasi melalui stimulasi reseptor imun seperti TLR4 yang pada gilirannya meningkatkan produksi sitokin proinflamasi seperti IL-6, tumor TNF- α , dan CRP. Sitokin-sitokin ini merupakan indikator utama terjadinya inflamasi sistemik kronis dan telah dikaitkan dengan berbagai penyakit degeneratif yang muncul pada usia lanjut, seperti diabetes melitus tipe 2, aterosklerosis, dan penurunan fungsi kognitif. Oleh karena itu, membatasi konsumsi lemak jenuh dari sumber-sumber seperti daging olahan, produk susu tinggi lemak, dan makanan cepat saji menjadi langkah preventif yang penting.

Sebaliknya, peningkatan konsumsi serat dan polifenol dalam pola makan harian dapat memberikan efek protektif yang nyata terhadap sistem imun dan jaringan mukosa. Serat makanan berfungsi sebagai prebiotik yang merangsang pertumbuhan mikrobiota usus yang sehat. Mikrobiota ini kemudian menghasilkan SCFA seperti butirrat yang diketahui memiliki sifat antiinflamasi dan imunomodulator. SCFA dapat menghambat produksi sitokin proinflamasi sekaligus memperkuat dinding

usus sehingga mencegah translokasi endotoksin atau LPS yang menjadi pemicu aktivasi imun sistemik.

Polifenol atau senyawa antioksidan yang banyak ditemukan dalam buah beri, teh hijau, cokelat hitam, dan rempah-rempah seperti kunyit serta jahe juga berkontribusi dalam menghambat jalur inflamasi pada tingkat molekuler. Selain itu, polifenol juga mampu memperkuat fungsi sawar mukosa, memperbaiki profil lipid, serta meningkatkan kapasitas antioksidan tubuh secara keseluruhan.

Studi yang dilakukan oleh Cani dan Van Hul (2020) menegaskan bahwa modifikasi mikrobiota melalui intervensi nutrisi tidak hanya mampu memblok jalur inflamasi seperti NF- κ B, tetapi juga meningkatkan toleransi imun mukosa. Toleransi imun ini penting dalam menjaga keseimbangan antara respons terhadap patogen dan penghindaran terhadap reaksi berlebihan terhadap antigen non patogenik seperti makanan dan mikrobiota komensal. Mikrobiota yang seimbang membantu membentuk sistem imun yang toleran dan adaptif, mencegah reaksi imun yang merugikan dan mempertahankan homeostasis di sepanjang saluran cerna.

Dengan demikian, implementasi pola makan antiinflamasi yang rendah lemak jenuh dan tinggi kandungan serat serta polifenol merupakan strategi yang efektif dan ilmiah untuk memperlambat proses penuaan biologis. Strategi ini mendukung terciptanya kondisi sistemik yang minim inflamasi, memperkuat fungsi imun, dan menjaga integritas jaringan mukosa. Dalam jangka panjang, pola makan semacam ini tidak hanya memperbaiki kualitas hidup pada usia lanjut, tetapi juga menurunkan risiko morbiditas terkait usia dan meningkatkan peluang untuk menua secara sehat dan aktif.

3. Stabilisasi HPA *axis* dan penurunan stres sistemik
Manajemen stres merupakan komponen penting dalam menjaga kesehatan sistem pencernaan, khususnya dalam konteks

mencegah dan mengatasi kondisi *leaky gut* atau usus bocor. Stres kronis diketahui memberikan dampak sistemik yang luas terhadap tubuh, termasuk melemahkan fungsi penghalang usus melalui jalur neuroendokrin yang disebut sebagai HPA *axis*. Ketika seseorang mengalami stres berkepanjangan, HPA *axis* diaktifkan secara berlebihan yang memicu pelepasan hormon stres seperti kortisol. Meskipun kortisol memiliki fungsi adaptif dalam jangka pendek, peningkatan kadar kortisol yang terus-menerus dapat menimbulkan efek merugikan bagi kesehatan saluran cerna.

Kortisol berlebih diketahui dapat memengaruhi permeabilitas dinding usus dengan meningkatkan ekspresi zonulin, suatu protein yang mengatur celah antarsel epitel melalui mekanisme pengendalian *tight junctions*. Aktivasi zonulin menyebabkan pelebaran celah antarsel dan memungkinkan molekul asing, antigen, atau toksin bakteri masuk ke dalam sirkulasi sistemik. Hal ini menciptakan kondisi peradangan kronis tingkat rendah serta membebani sistem kekebalan tubuh. Oleh karena itu, intervensi yang bertujuan untuk menurunkan aktivasi HPA *axis* dan mengendalikan kadar kortisol menjadi sangat penting dalam menjaga integritas *dinding* usus dan mencegah perkembangan gangguan pencernaan berbasis inflamasi.

Salah satu pendekatan nonfarmakologis yang semakin banyak diteliti dan terbukti efektif adalah teknik manajemen stres melalui praktik relaksasi. Teknik-teknik seperti yoga, meditasi kesadaran penuh (*mindfulness meditation*), pernapasan dalam (*deep breathing*), dan *journaling* reflektif telah terbukti secara ilmiah dapat menurunkan aktivitas HPA *axis*. Aktivitas-aktivitas ini bekerja dengan merangsang sistem saraf parasimpatis yang bertanggung jawab atas respons relaksasi tubuh, menurunkan detak jantung, dan mengurangi ketegangan otot. Akibatnya, produksi kortisol pun menurun, dan tubuh memasuki kondisi

fisiologis yang lebih stabil dan tidak reaktif terhadap stresor lingkungan.

Penelitian oleh Veres-Székely dkk. (2023) memperkuat temuan ini dengan menunjukkan bahwa intervensi psikososial berbasis kesadaran penuh mampu mengurangi respons inflamasi sistemik serta memperkuat imunitas mukosa. Imunitas mukosa merupakan garis pertahanan pertama tubuh terhadap patogen dan zat asing yang masuk melalui saluran pencernaan. Ketika fungsi ini berjalan optimal, tubuh mampu mengidentifikasi dan menetralkan ancaman tanpa memicu reaksi inflamasi berlebihan yang dapat merusak jaringan usus. Intervensi *mindfulness* tidak hanya berdampak pada pengurangan stres subjektif, tetapi juga berkontribusi pada penurunan kadar *biomarker* inflamasi seperti IL-6 dan CRP yang sering meningkat pada individu dengan stres kronis.

Selain manfaat fisiologis, teknik relaksasi juga memberikan ruang bagi seseorang untuk meningkatkan kesadaran diri, memperbaiki respons emosional, dan mengembangkan pola pikir positif yang mendukung pemulihan. *Journaling* misalnya, mendorong refleksi atas pengalaman emosional dan membantu menstrukturkan pikiran-pikiran yang mengganggu menjadi lebih jelas dan terkendali. Dengan demikian, praktik-praktik ini tidak hanya bersifat pelengkap dalam pendekatan holistik terhadap kesehatan usus, tetapi justru menjadi bagian integral dari terapi gaya hidup yang menargetkan akar penyebab dari gangguan sistemik seperti usus bocor.

Dalam kerangka besar penuaan sehat dan pemeliharaan sistem imun, manajemen stres yang terstruktur dan konsisten memiliki kontribusi besar dalam mengurangi beban inflamasi tubuh. Integrasi teknik relaksasi dalam rutinitas harian, baik secara individu maupun dalam program dukungan kelompok, dapat menjadi langkah strategis yang murah, mudah diterapkan, dan berkelanjutan. Oleh karena itu, dalam konteks pengobatan

integratif, strategi pengelolaan stres berbasis kesadaran menjadi komponen esensial dalam menjaga ketahanan tubuh secara umum dan kesehatan usus secara khusus.

4. Optimalisasi fungsi tidur dan regenerasi sel

Tidur yang cukup dan berkualitas memainkan peran krusial dalam menjaga kesehatan sistem pencernaan, khususnya dalam menjaga keseimbangan mikrobiota usus serta integritas dinding epitel. Selama tidur, tubuh menjalani berbagai proses pemulihan fisiologis yang penting bagi sistem kekebalan, metabolisme, dan regenerasi sel, termasuk pada jaringan mukosa saluran cerna. Durasi tidur ideal bagi orang dewasa, yaitu antara 7–8 jam per malam, telah terbukti berkontribusi pada stabilitas ritme sirkadian yang tidak hanya mengatur siklus hormonal dan aktivitas sistem saraf, tetapi juga memengaruhi ekosistem mikrobiota yang hidup dalam saluran pencernaan.

Ritme sirkadian mikrobiota merujuk pada fluktuasi harian dalam komposisi dan fungsi mikroorganisme usus yang sangat dipengaruhi oleh pola tidur dan bangun. Ketika pola tidur terganggu atau tidak konsisten, keseimbangan ini menjadi terganggu yang berdampak langsung pada proses pencernaan, metabolisme, dan imunitas. Selama tidur yang optimal, terjadi peningkatan ekspresi protein pengikat epitel, seperti *occludin*, *claudin*, dan ZO-1 yang membentuk struktur *tight junctions*, yaitu sambungan antarsel yang berfungsi sebagai barier selektif antara lumen usus dan aliran darah. Struktur ini mencegah perpindahan zat berbahaya atau patogen dari usus ke dalam tubuh yang merupakan salah satu mekanisme pertahanan utama terhadap gangguan inflamasi dan penyakit autoimun.

Sebaliknya, kurang tidur atau kualitas tidur yang buruk dapat mengganggu integritas dinding usus dan memperburuk kondisi yang dikenal sebagai *leaky gut*. Studi yang dilakukan oleh Rinninella dkk. (2019) mengungkapkan bahwa gangguan tidur secara langsung berkaitan dengan menurunnya keanekaragaman

mikrobiota usus sebagai penanda penting yang menunjukkan kestabilan dan kesehatan mikrobiota. Keanekaragaman mikrobiota yang rendah biasanya disertai dengan peningkatan produksi zonulin, yaitu protein yang mengatur permeabilitas usus dan jika berlebihan maka akan menyebabkan pelonggaran sambungan antarsel epitel. Kondisi ini membuat lapisan usus menjadi lebih permeabel, memungkinkan molekul asing atau toksin masuk ke dalam sirkulasi darah dan memicu respons imun yang tidak diinginkan.

Tidak hanya itu, gangguan tidur juga berkaitan dengan penurunan produksi SCFA seperti butirat, propionat, dan asetat. SCFA merupakan hasil fermentasi serat oleh mikrobiota usus dan memiliki fungsi vital dalam mendukung kesehatan epitel, menekan peradangan, serta meningkatkan fungsi imun mukosa. Ketika produksi SCFA terganggu akibat pola tidur yang buruk, maka fungsi imun dan homeostasis jaringan turut terdampak, menciptakan lingkungan biologis yang rentan terhadap peradangan kronis tingkat rendah.

Pentingnya menjaga kualitas tidur tidak dapat dipisahkan dari upaya memperkuat sistem kekebalan dan mencegah berbagai gangguan pencernaan berbasis inflamasi. Tidur yang cukup mendukung kerja sistem parasimpatik yang merupakan bagian dari sistem saraf otonom yang berperan dalam pemulihan dan perbaikan jaringan. Dalam fase tidur yang dalam (*deep sleep*), tubuh meningkatkan produksi hormon pertumbuhan dan mempercepat regenerasi sel-sel epitel termasuk di saluran pencernaan. Hal ini penting dalam memperbaiki kerusakan mikroskopis yang terjadi akibat stres oksidatif, paparan toksin, maupun efek buruk dari pola makan yang tidak sehat.

Dengan mempertahankan pola tidur yang teratur dan mencukupi setiap malam, tubuh diberi kesempatan optimal untuk mengatur kembali keseimbangan imun, memperbaiki jaringan yang rusak, dan mengelola mikrobiota usus secara

dinamis. Oleh karena itu, intervensi gaya hidup yang bertujuan memperbaiki pola tidur sebaiknya dianggap sebagai bagian integral dari strategi pemulihan holistik pada kasus *leaky gut* dan berbagai kondisi inflamasi kronis lainnya. Tidur bukan sekadar istirahat pasif, melainkan fase aktif pemulihan tubuh yang sangat vital bagi kesehatan saluran cerna dan keseluruhan sistem imun.

5. Aktivitas fisik dan regulasi metabolisme

Aktivitas fisik tidak hanya bermanfaat untuk kebugaran jasmani secara umum, tetapi juga memainkan peran penting dalam menjaga kesehatan saluran pencernaan, khususnya dalam mendukung integritas usus dan keseimbangan mikrobiota. Berbagai penelitian menunjukkan bahwa olahraga dengan intensitas ringan hingga sedang, seperti berjalan kaki, yoga, atau bersepeda, dapat memberikan efek positif terhadap komposisi dan fungsi mikrobiota usus. Aktivitas ini meningkatkan keanekaragaman mikroorganisme yang menghuni saluran cerna yang merupakan indikator penting dari ekosistem mikroba yang sehat dan seimbang.

Keanekaragaman mikrobiota memiliki pengaruh langsung terhadap produksi SCFA seperti butirat, asetat, dan propionat. SCFA dikenal sebagai senyawa bioaktif hasil fermentasi serat oleh bakteri usus yang memiliki banyak manfaat fisiologis, terutama dalam menjaga fungsi dinding epitel usus dan menekan respons peradangan. Olahraga terbukti mampu menstimulasi produksi SCFA, yang pada gilirannya membantu memperkuat *tight junctions* antarsel epitel, menurunkan permeabilitas usus, dan menjaga integritas mukosa. Dengan demikian, olahraga berperan sebagai strategi nonfarmakologis yang efektif untuk mencegah dan mengelola kondisi seperti *leaky gut* dan inflamasi usus.

Selain memengaruhi mikrobiota dan SCFA, olahraga juga memberikan manfaat signifikan dalam memperbaiki motilitas usus. Gerakan fisik secara teratur membantu merangsang

kontraksi otot polos saluran cerna, mempercepat transit waktu makanan, dan mencegah konstipasi yang semuanya berkontribusi terhadap kesehatan saluran pencernaan. Olahraga juga meningkatkan aliran darah ke organ-organ pencernaan, mempercepat proses regenerasi jaringan, dan mendukung penyerapan nutrisi secara optimal.

Lebih jauh lagi, aktivitas fisik terbukti mampu menurunkan kadar LPS dalam sirkulasi darah. LPS merupakan komponen dinding sel bakteri gram-negatif yang bersifat proinflamasi jika memasuki aliran darah dalam jumlah berlebihan. Tingginya kadar LPS sering dikaitkan dengan peningkatan permeabilitas usus dan respons imun sistemik yang berlebihan. Melalui penurunan kadar LPS, olahraga membantu mengurangi beban peradangan dan menurunkan risiko penyakit kronis yang berakar dari gangguan sistem pencernaan dan disbiosis.

Selain manfaat lokal pada saluran cerna, olahraga juga berdampak positif terhadap sistemik, khususnya melalui pengaruhnya terhadap *gut-brain axis* atau *gut-brain axis*. Hubungan dua arah antara sistem saraf pusat dan mikrobiota usus memainkan peran penting dalam mengatur fungsi kognitif, *mood*, serta metabolisme. Studi yang dilakukan oleh Cresci dan Bawden (2015) menunjukkan bahwa olahraga mendukung fungsi otak dan metabolisme melalui modulasi mikrobiota dan peredaan inflamasi sistemik. Aktivitas fisik menstimulasi pelepasan faktor neurotropik seperti *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) yang mendukung neuroplastisitas, memori, dan suasana hati yang stabil.

Olahraga juga terbukti dapat menekan produksi sitokin inflamasi seperti TNF- α , IL-6, dan CRP. Sitokin-sitokin ini berperan besar dalam proses inflamasi kronis yang terkait dengan penuaan, resistensi insulin, gangguan kognitif, dan berbagai penyakit metabolik. Dengan mengurangi kadar sitokin ini, olahraga berkontribusi dalam menciptakan lingkungan

fisiologis yang mendukung homeostasis jaringan dan imunitas mukosa. Kombinasi antara peningkatan SCFA, penurunan LPS, dan penekanan inflamasi menjadikan olahraga sebagai salah satu pilar dalam intervensi gaya hidup untuk memperbaiki kesehatan usus dan sistem imun.

Secara keseluruhan, integrasi olahraga dalam rutinitas harian tidak hanya berdampak pada kebugaran tubuh secara umum, tetapi juga merupakan strategi terapeutik yang berdampak luas terhadap ekosistem mikroba, fungsi sistem pencernaan, dan keseimbangan imunologis tubuh. Dengan intensitas yang sesuai dan dilakukan secara konsisten, aktivitas fisik menjadi instrumen penting dalam mendukung pemulihan dari gangguan usus bocor, serta dalam menjaga kesehatan pencernaan dan kognitif secara berkelanjutan sepanjang siklus hidup.

6. Efek terpadu terhadap kognisi dan sistem saraf

Kesehatan usus memiliki keterkaitan erat dengan fungsi otak melalui mekanisme yang dikenal sebagai *gut-brain axis* yaitu sebuah sistem komunikasi dua arah yang melibatkan jalur saraf, imunologis, dan endokrin antara saluran pencernaan dan sistem saraf pusat. Salah satu aspek penting dari koneksi ini adalah integritas dinding usus. Ketika barrier usus mengalami kebocoran atau *leaky gut*, berbagai molekul yang seharusnya tertahan di dalam lumen usus dapat masuk ke dalam sirkulasi sistemik. Di antara molekul tersebut, LPS dan sitokin proinflamasi seperti TNF- α dan IL-6 menempati posisi utama dalam mencetuskan respons inflamasi yang meluas, termasuk pada sistem saraf pusat.

LPS sebagai komponen dinding sel bakteri gram-negatif, dikenal sebagai endotoksin yang sangat imunogenik. Ketika LPS berhasil melintasi barrier usus yang terganggu, ia dapat memasuki aliran darah dan pada akhirnya menembus *blood-brain barrier*, terutama apabila jika *blood-brain barrier* juga mengalami disfungsi akibat proses penuaan atau inflamasi kronis. Di dalam otak, LPS dan sitokin inflamasi memicu aktivasi mikroglia yang

merupakan sel imun utama di sistem saraf pusat yang bertanggung jawab atas pemantauan dan respons terhadap kerusakan jaringan atau invasi patogen. Namun, aktivasi mikroglia secara kronis justru berdampak negatif karena dapat menghasilkan radikal bebas dan sitokin proinflamasi tambahan yang memperburuk peradangan saraf dan mempercepat proses neurodegeneratif.

Fenomena ini menjelaskan mengapa kondisi seperti *leaky gut* tidak hanya berimplikasi pada gangguan pencernaan lokal, tetapi juga menjadi salah satu faktor risiko utama terhadap penurunan kognitif, gangguan suasana hati, hingga penyakit neurodegeneratif seperti alzheimer dan parkinson. Penuaan biologis yang disertai dengan perubahan mikrobiota, peningkatan permeabilitas usus, dan disfungsi *blood-brain barrier* menjadi kombinasi yang rentan terhadap percepatan kerusakan neurologis.

Dalam konteks ini, studi yang dilakukan oleh Yan dkk. (2023) memberikan bukti penting bahwa restorasi mikrobiota usus dapat memberikan dampak protektif terhadap sistem saraf pusat. Dalam penelitian tersebut, dilakukan transplantasi mikrobiota feses (FMT) dari donor muda kepada tikus lansia. Hasilnya menunjukkan peningkatan signifikan dalam fungsi kognitif, penurunan tanda-tanda neuroinflamasi, dan perlambatan hilangnya fungsi neurologis. Temuan ini menegaskan bahwa komposisi mikrobiota memainkan peran sentral dalam menjaga kesehatan otak, dan bahwa perbaikan kondisi mikrobiota dapat memberikan efek regeneratif bahkan pada fase penuaan lanjut.

FMT bekerja dengan cara memulihkan keanekaragaman dan komposisi mikroba yang optimal di saluran cerna, yang berdampak pada peningkatan produksi senyawa antiinflamasi seperti SCFA, pengurangan produksi LPS, serta pemulihan integritas dinding usus dan *blood-brain barrier*. Dengan demikian, peradangan sistemik yang bersumber dari usus dapat ditekan sebelum mencapai otak, dan sistem kekebalan pusat dapat dipertahankan dalam kondisi homeostatis.

Implikasi dari temuan ini sangat besar dalam ranah pengobatan preventif dan gaya hidup sehat. Intervensi berbasis usus, baik melalui pola makan tinggi serat dan polifenol, konsumsi probiotik dan prebiotik, olahraga teratur, tidur berkualitas, hingga manajemen stres yang baik, tidak hanya menjaga kesehatan saluran cerna, tetapi juga memberikan perlindungan jangka panjang terhadap fungsi kognitif. Oleh karena itu, perawatan usus tidak lagi hanya dipahami sebagai bagian dari pengelolaan penyakit gastrointestinal semata, melainkan menjadi strategi integral dalam mendukung kualitas penuaan secara neurologis.

Dengan bukti yang semakin kuat ini, konsep bahwa “otak yang sehat berasal dari usus yang sehat” tidak lagi bersifat spekulatif, tetapi telah mendapatkan validasi ilmiah yang kuat. Intervensi gaya hidup yang mendukung keseimbangan mikrobiota dan integritas barier usus kini menjadi fondasi penting dalam upaya memperlambat penuaan saraf, mencegah demensia, serta mempertahankan kualitas hidup pada usia lanjut.

Perubahan gaya hidup yang mencakup konsumsi makanan tinggi serat dan polifenol, olahraga teratur, tidur yang cukup, serta manajemen stres terbukti secara ilmiah meningkatkan komposisi mikrobiota, memperkuat penghalang epitel usus, menurunkan inflamasi sistemik, dan memperbaiki fungsi kognitif. Intervensi ini bukan hanya bersifat preventif, tetapi juga terapeutik dalam memperlambat penuaan dan mencegah penyakit kronis terkait usia.



DAFTAR PUSTAKA

- Alfas, F., dkk. “Systemic Inflammation, Leaky Gut and Brain Fog: A New Model Linking Chronic Inflammation to Neuropsychiatric Symptoms”. *Journal of Neuroinflammation*, 1(5), 78. 2018.
- Biagi, E., dkk. “Gut Microbiota and Extreme Longevity”. *Current Biology*, 26(11), 1480—1485. 2016.
- Castro-Mejía, dkk. “Physical Fitness In Community-Dwelling Older Adults is Linked to Dietary Intake, Gut Microbiota, and Metabolomic Signatures”. *Aging Cell*, 19(3), e13105. 2020.
- Collino, S., dkk. “Metabolic Signatures of Extreme Longevity in Northern Italian Centenarians Reveal A Complex Remodeling of Lipids, Amino Acids, and Gut Microbiota Metabolism”. *PLOS ONE*, 8(3), e56564. 2013.
- Costa, dkk. “Systematic Review: Exercise-Induced Gastrointestinal Syndrome—Implications for Health and Intestinal Disease.” *Aliment Pharmacol Ther.* 46(3), 246—65. 2017.
- DeMeo, M. T., dkk. “Intestinal Permeability Defects in Irritable Bowel Syndrome: A Pilot Study”. *Neurogastroenterology dan Motility*, 14(6), 669—675. 2020.
- Del Bo, C., dkk. “Polyphenol-Rich Diet and Gut Microbiota Modulation in Older Adults: The Maple Study”. *Clinical Nutrition*, 40(8), 4455—4466. 2021.
- Donati Zeppa, dkk. “Interventions on Gut Microbiota for Healthy Aging”. *Cells*, 12(1), 34. 2023.

- Fasano, A. “Leaky Gut and Autoimmune Diseases”. *Clinical Reviews in Allergy dan Immunology*, 42(1), 71—78. 2012.
- Kavanagh, dkk. “Biomarker Usus Bocor Terkait dengan Peradangan dan Penurunan Fungsi Fisik pada Orang Dewasa yang Lebih Tua dengan Penyakit Kardimetabolik dan Keterbatasan Mobilitas”. *GeroScience*, 41(6), 923—933. 2019.
- Peron, G., dkk. “Crosstalk Antara Sawar Usus, Mikrobiota Usus, dan Metabolom Serum Setelah Diet Kaya Polifenol pada Subjek Yang Lebih Tua dengan «usus bocor»: Uji coba MaPLE”. *Clinical Nutrition*, 40, 5288—5297. 2021.
- Peterson, C. T., dkk. “Gut Microbiome and Inflammation in Chronic Disease: A Functional Perspective”. *Clinical Therapeutics*, 37(5), 796—805. 2015.
- Poto, R., dkk. “Peran Mikrobiota Usus dan Usus Bocor dalam Patogenesis Alergi Makanan”. *Nutrients*, 16(1), 92. 2024.
- Quaranta, G., dkk. “Fecal Microbiota Transplantation and Gut Microbiota Manipulation for the Treatment of Aging-Associated Disorders”. *Microorganisms*, 10(12), 2424. 2022.
- Rose, E. C., dkk. “Probiotic and Prebiotic Regulation of Tight Junction Proteins in the Gut Epithelium”. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(13), 6729. 2021.
- Salazar, J., dkk. “Menjelajahi Hubungan Antara Mikrobiota Usus dan Penuaan: Kemungkinan Modulator Usia”. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 20(7), 5845. 2023.
- Sato, Y., dkk. “Novel Bile Acid Biosynthetic Pathways Are Enriched in the Microbiome of Centenarians”. *Nature*, 599(7885), 458—464. 2021.
- Serek, P. dan Oleksy-Wawrzyniak. “Impact of Bacterial Infections, Probiotics, and Zonulin on Gut Barrier Integrity”. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(21), 11359. 2021.

- Sharma, R. “Emerging Links Between Gut Microbiome and Cellular Senescence in Aging and Disease: Perspectives and Therapeutic Opportunities”. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*, 14(3), 648—663. 2022.
- Singh, S., dkk. “Gut Microbial Signatures Correlate with Systemic Biological Aging”. *Microbiome*, 12(1), 31. 2024.
- Sonowal, R., dkk. “Indoles from Commensal Bacteria Extend Healthspan”. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 114(36), E7506—E7515. 2017.
- Untersmayr, E., dkk. “Disfungsi Penghalang Usus dan Inflammaging”. *Nutrients*, 14, 949. 2022.
- Van Wijck, dkk. “Physiology and Pathophysiology of Splanchnic Hypoperfusion and Intestinal Injury During Exercise: Strategies for Evaluation and Prevention.” *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 303(2), G155—68. 2012.
- Veres-Székely, A., dkk. “Zonulin as a Potential Therapeutic Target in Aging and Inflammation-Related Disorders”. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(7), 7548. 2023.
- Vijay, A. dan Valdes, A. M. “Role of the Gut Microbiome in Chronic Diseases: A Narrative Review”. *European Journal of Clinical Nutrition*, 76(4), 489—501. 2022.
- Wilmanski, dkk. “Gut Microbiome Pattern Reflects Healthy Ageing and Predicts Survival in Humans”. *Nature Metabolism*, 3(2), 274—286. 2021.
- Yan, H., Ren, J., dan Liu, G. H. “Fecal Microbiota Transplantation Rejuvenates the Aged Gut Microbiota to Restore Gut and Brain Functions”. *hLife*, 1(1), 8—11. 2023.

PROFIL PENULIS



Dr. Trilis Yulianti, S.Si., M.Kes. merupakan seorang profesional yang berpengalaman dalam bidang kesehatan dengan lebih dari 20 tahun karier di PT Prodia Widyahusada Tbk, di mana ia saat ini menjabat sebagai *Head of Office Strategy Management*. Dengan latar belakang pendidikan yang kuat, termasuk gelar Sarjana Sains dalam Biologi dan gelar Magister serta Doktor dalam Ilmu Kesehatan, Trilis telah berkontribusi signifikan dalam penelitian dan pengembangan praktik ilmiah. Di luar komitmennya di perusahaan, Trilis juga pernah aktif dalam dunia akademis sebagai Dosen Sessional di Institut Teknologi Bandung dan Universitas Padjadjaran (2009—2012), serta sebagai Dosen Tamu di Universitas Sumatera Utara (2022—2024). Keterlibatannya dalam pendidikan menunjukkan dedikasinya untuk menginspirasi generasi muda dalam bidang ilmu pengetahuan dan teknologi dalam berbagai artikel yang dimuat pada publikasi nasional maupun internasional.

Trilis mendapatkan gelar Magister Ilmu Biomedis dan Kimia Klinik serta gelar Doktor Ilmu Kedokteran dari Universitas Hasanuddin. Sejalan dengan riset S-2 dan S-3 mengenai obesitas, Trilis juga berperan bersama sie ilmiah HISOBI—suatu himpunan studi obesitas di Indonesia yang memiliki tujuan untuk menurunkan angka obesitas di Indonesia. Karena minatnya yang cukup kuat di bidang kimia klinis, Trilis juga bergabung sebagai anggota dari *Indonesian Association of Clinical Chemistry*. Selain itu, Trilis menjabat

sebagai Sekretaris di *Prodia Education and Research Institute* (PERI) dan berperan sebagai Dewan Editorial di *Indonesian Biomedical Journal*, berkontribusi pada kualitas penelitian dan publikasi ilmiah di Indonesia, serta menjadi Lead dalam *Working Group Anti-Aging* (2015—sekarang).

Dengan semangat untuk terus belajar dan berbagi, Trilis berpartisipasi aktif dalam seminar dan forum ilmiah, membahas topik-topik penting, seperti nutrigenomik dan biomarker penyakit. Publikasi ilmiahnya pun telah banyak dibuat di berbagai jurnal internasional. Melalui berbagai aktivitas ini, ia tidak hanya berfokus pada pengembangan karier pribadi, tetapi juga pada kemajuan kolektif di bidang kesehatan dan pendidikan, menjadikannya sebagai sosok yang berpengaruh di komunitas ilmiah. Komitmennya terhadap penelitian dan pendidikan mencerminkan kepeduliannya terhadap peningkatan kualitas hidup, terutama dalam konteks penuaan yang sehat. Tahun 2025 bersama teman-teman di *working group anti-aging* meluncurkan buku pertama “*Awet muda dimulai dari usus: Mengungkap Kaitan Leaky Gut dengan Penuaan dan Cara Mengatasinya*”.



Dr. Apt. Anna Meiliana, S.Si., S.S., M.Kes.

merupakan seorang peneliti, dosen, instruktur yoga, dan pemerhati gaya hidup. Anna adalah peneliti di bidang farmakologi dan farmasi klinik, dengan fokus pada pengaruh pola hidup terhadap kualitas hidup serta strategi menua yang sehat. Ia meyakini bahwa umur panjang bukan sekadar soal angka, melainkan tentang bagaimana seseorang menjalani hidup yang bermakna dan berkualitas sepanjang usianya. Dengan semangat untuk mengeksplorasi berbagai aspek penuaan sehat—dari ilmu molekuler hingga praktik keseharian—Anna berkomitmen membagikan wawasan tersebut kepada masyarakat luas agar semua orang dapat hidup lebih baik dan menua dengan berkualitas. Filosofi hidupnya tecermin dalam kutipan klasik dari René Descartes: “*Cogito, ergo sum.*”

Komitmen Anna terhadap pembelajaran sepanjang hayat tecermin dalam latar belakang pendidikannya yang beragam. Ia meraih gelar Sarjana Farmasi dan Apoteker dari Universitas Padjadjaran, melanjutkan studi Magister Kesehatan Masyarakat dengan fokus pada Kimia Klinik, serta meraih gelar Doktor di bidang Biomedik dari Universitas Hasanuddin. Selain itu, Anna juga menyelesaikan studi Sarjana Sastra Inggris di Universitas Terbuka, menunjukkan minatnya yang luas terhadap ilmu humaniora.

Karier profesional Anna dimulai sebagai Asisten Ilmiah untuk Komisaris Utama PT Prodia Widyahusada Tbk sejak tahun 2005. Di dunia akademik, ia mengajar di Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran untuk kelas Magister dan Doktoral sejak tahun 2013. Ia juga menjabat sebagai *Managing Editor* untuk jurnal *Indonesian Biomedical Journal* yang terindeks Scopus (Q4) selama lebih dari satu dekade, serta aktif sebagai mitra bestari di berbagai jurnal ilmiah nasional dan internasional.

Di luar dunia akademik dan ilmiah, Anna adalah seorang instruktur yoga bersertifikat RYT200, yoga Vinyasa, yoga terapi,

dan yoga untuk lansia. Sejak tahun 2017, ia aktif mengajar yoga dan membagikan sesi mengenai kesehatan otot lansia melalui kanal YouTube-nya, @nanayogalive. Ia juga aktif dalam organisasi nirlaba *Toastmasters International*, di mana ia pernah menjabat sebagai Direktur Divisi B untuk District 87 pada tahun 2022 dan menjadi Ketua Penyelenggara Konferensi Tahunan Toastmasters D87 pada tahun 2025.

Atas dedikasinya, Anna telah menerima berbagai penghargaan, termasuk *Young Scientist Award* dari *International Federation of Clinical Chemistry* pada tahun 2014, hibah penelitian dasar dari BIMA pada tahun 2024, serta menjadi pembicara di berbagai seminar nasional dan internasional di bidang farmasi dan kesehatan.



Dr. Siska Darmayanti, S.Si., M.Farm. adalah seorang *scientist* dengan yang telah berhasil mendapatkan gelar magister dan doktoral di bidang Biokimia Klinik dari Universitas Padjadjaran. Siska telah berkiprah di dunia pemasaran pelayanan kesehatan, khususnya laboratorium klinik selama hampir 20 tahun. Kini, dalam perannya sebagai *Branch Manager* di PT Prodia Widyahusada Tbk, ia menerapkan penggabungan pendekatan ilmiah dalam strategi pemasaran dan pengembangan bisnis.

Di luar pekerjaannya, Siska juga aktif di dunia akademik sebagai dosen pembimbing mahasiswa S-1 Poltekkes Jakarta III, serta menjadi reviewer untuk beberapa jurnal ilmiah seperti Jurnal Biologi Universitas Udayana dan *Indonesian Biomedical Journal*. Penelitian-penelitiannya telah terbit di jurnal internasional bereputasi (Scopus Q1 dan Q2), serta pada tahun 2023, Siska terpilih sebagai *Young Scientist* dalam ajang internasional IFCC-EFLM WorldLab EuroMedLab di Roma, Italia.

Selain itu, hingga saat ini Siska masih kerap berbagi edukasi kesehatan kepada masyarakat umum, memimpin dan berkontribusi sebagai konsultan proyek riset untuk analisis kesehatan di wilayah Jakarta. Ia juga tergabung dalam *Working Group Anti-Aging* di Komunitas Ilmiah Prodia. Dengan perpaduan antara ilmu, pengalaman manajerial, dan semangat belajar yang tinggi, Siska dikenal sebagai sosok yang adaptif, visioner yang dapat diterapkan dalam dunia profesional sehari-hari.



Nurrani Mustika Dewi, S.K.M., M.Farm.

merupakan seorang akademisi dan penyunting jurnal ilmiah yang telah bergelut di dunia penulisan artikel dan buku ilmiah selama 10 tahun. Nurrani memiliki pengalaman sebagai penyunting artikel ilmiah di beberapa jurnal ilmiah termasuk di antaranya pada *The Indonesian Biomedical Journal, Molecular and Cellular Biomedical Sciences, dan Indonesian Journal of Cancer Chemoprevention*. Selain sebagai penulis, Nurrani juga berkontribusi sebagai penelaah/mitra bestari untuk beberapa jurnal ilmiah baik nasional maupun internasional. Kontribusinya di bidang penelitian kesehatan dan penulisan ilmiah dapat dilihat dari publikasi-publikasi yang telah Nurrani terbitkan pada berbagai jurnal ilmiah.

Nurrani berhasil mendapatkan gelar sarjananya dari Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Indonesia pada tahun 2014 dengan peminatan ilmu Biostatistika dan Informasi Kesehatan. Setelah bekerja selama kurang lebih dua tahun, ketertarikannya dengan ilmu pendidikan dan kesehatan mendorongnya untuk melanjutkan pendidikan ke jenjang yang lebih tinggi. Sehingga pada tahun 2018, Nurrani berhasil menyelesaikan pendidikan magisternya di Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran. Saat ini, Nurrani sedang menjalani pendidikan doktoralnya di institusi yang sama.

Di luar aktivitas profesionalnya, Nurrani juga merupakan salah satu member aktif dari organisasi *Toastmasters International* yang merupakan sebuah organisasi nonprofit yang berfokus pada pelatihan keterampilan *public speaking* dan kepemimpinan melalui berbagai program pendidikan dan kegiatan komunitas. Dengan bergabung pada organisasi ini, Nurrani memiliki harapan untuk dapat terus mempelajari dan mengembangkan, tidak hanya bidang keahliannya, tetapi juga kemampuannya berbicara dan bernegosiasi di depan umum.

PROFIL EDITOR



Dra. Endang W. Hoyaranda, Apt. adalah seorang Farmasis lulusan ITB. Setelah menjadi pengajar selama 7 tahun di tempat ia belajar di Bandung, Endang kemudian hijrah ke Jakarta dan mengawali karirnya di bidang laboratorium medik di Prodia. Diawali sebagai Manajer Penelitian dan Pengembangan,

kemudian sebagai Direktur Operasi, dan selanjutnya sebagai Direktur Utama. Ia kemudian terlibat dalam proses pelebaran bidang laboratorium medik ke bidang uji klinik, kedokteran okupasi, industri diagnostik *in vitro*, dan saat ini menjabat sebagai komisaris dari tiga belas entitas anak Prodia, selain menjabat sebagai Direktur dari perusahaan induk seluruh Prodia Group.

Selain pekerjaan utamanya, Endang aktif dalam asosiasi yang bergerak di bidang laboratorium medik, bidang penelitian klinis, bidang ke-komisaris-an dan ke-direktur-an, serta pelayanan sosial lainnya seperti Yayasan Pendidikan Dwituna Rawinala dimana ia saat ini menjadi Ketuanya. Endang juga adalah seorang penulis. Bukunya berjudul *Merawat Simfoni Kerja* diterbitkan di tahun 2018.



Dr. Ferry Sandra, PBO., MIPM., PhD. meraih gelar dokter gigi dari Universitas Indonesia pada tahun 1996 dan gelar *Doctor of Philosophy* (Ph.D.) dari Kyushu University pada tahun 2001. Setelah itu, Ferry melanjutkan program *postdoctoral* di Harvard Medical School. Selain itu, Ferry juga memperoleh

sertifikasi dalam bidang *Master of International Project Management* (MIPM). Minat riset Ferry mencakup berbagai bidang, seperti Biokimia, Biologi Molekuler, Patologi, *Stem Cell* dan Biologi Kanker serta Pensinyalan Sel.

Saat ini, Ferry bertugas sebagai pengajar di Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Trisakti. Selain itu, Ferry juga aktif sebagai Wakil Presiden *Asian Cellular Therapy Organization* (ACTO); Wakil Ketua *Indonesian Association for the Study of Medicinals* (IASMED); *Senior Advisor* Prodia Group serta Senior Editor di 4 jurnal internasional. Saat ini, Ferry juga menduduki jabatan sebagai *Executive Director* pada *The Prodia Education and Research Institute* (PERI).

Dalam rangka memajukan ilmu biomedis di Indonesia, Ferry telah mendirikan 9 pusat penelitian yang menjembatani lingkungan akademik dan industri. Ferry juga telah menjadi *keynote speaker* di lebih dari 300 seminar, memublikasikan lebih dari 215 artikel ilmiah dan buku, serta membimbing 50 mahasiswa pascasarjana. Publikasinya telah memperoleh lebih dari 3780 sitasi dengan H-indeks sebesar 30 pada berbagai jurnal yang diakui secara internasional dan terindeks *Web of Science/ Scopus*.

AWET MUDA DIMULAI DARI USUS

Mengungkap Kaitan *Leaky Gut* dengan Penuaan dan Cara Mengatasinya

Cara hidup modern semakin sibuk. Teknologi pangan dan pertanian cenderung telah membuat manusia bisa mendapatkan variasi pangan lokal yang tidak terbatas, tetapi kultur baru di awal tahun 1950 dan meningkat pada 21, di tahun 2000an, mulai membuat tubuh mulai kelainan. Manusia gemar makan hasil pertanian. Tentu tidak salah. Makanan lokal yang baik manusia butuhkan untuk jadi dalam memacu perkembangan (mencapai kedua). Pengembangan diri dalam memacu selera makan semakin meningkat. Namun terjadi perubahan mikroflora di sepanjang usus dan tubuh untuk hidup menjadi lebih awal makan.

Dan juga standar, selama beberapa tahun manusia dengan cara memacu perkembangan lebih dengan mengembangkan vitamin. vitamin telah membuat tubuh rusak dan tubuhnya rusak. Tubuh manusia dipelajari untuk yang bisa ada rekayasa di tubuh. tidak membuat tubuh mengalami kerusakan di tubuh. bukan membuat tubuh itu. Bagaimana manusia di zaman baru ini, apa yang membuat manusia ini, tidak bisa makan yang diinginkan bisa diurus oleh tubuh manusia. Pola pangan yang manusia dirangsang juga bukan seperti yang di zaman sebelum banyak berurusan. Makanan yang dipangan, "you are what you think" atau "you are what you eat" juga. Setelah tubuh banyak penyakit timbul akibat faktor yang tidak bisa dihindarkan namun juga hidup manusia juga rusak. tidak dipelajari untuk pangan yang berbeda-beda membuat manusia. Pendidikan pada fungsi tubuh itu bukan terjadi secara spontan dan mengaktifkan secara instan, melainkan proses yang panjang bukan di praktik tubuh itu dipelajari secara langsung. tidak selamanya ada yang sering tidak menyadari bahwa tubuh mengalami perubahan secara instan.

Sejarah tubuh dalam tubuh itu telah dengan cara mengaktifkan secara satu aspek kehidupan manusia. Bagaimana fungsi tubuh manusia mengalami perkembangan, tidak di praktik tubuh itu sendiri tidak cukup baik. masalah dan masalah kesehatan yang akan dirasakan ke seluruh permasalahannya. Dan permasalahan prosedur bisa merupakan ke fungsi tubuh yang lain, ke organ tubuh yang lain. Berbagai penyakit penyakit yang timbul penyakit di seluruh tubuh dan masalah permasalahan. Tidak selamanya adalah body gut?

Namun, tidak ada kata berakhir untuk mengendahnya. Tidak di tubuh itu juga melibatkan bagaimana body gut bisa dihindarkan, bukan sering juga bisa dihindari. Ya juga melibatkan tubuh manusia ke pengembangan kesehatan tubuh di praktik tubuh, namun juga bisa menggunakan langkah ke ke praktik tubuh yang selanjutnya. Dengan demikian, perbaikan yang ingin mengaktifkan penyakit dengan aktif dalam rangka upaya di awal relatif mudah, atau ingin mengaktifkan gangguan dan penyakit yang tidak dapat dihindarkan, bisa dilakukan dengan berbagai cara melibatkan apa yang di praktik di tubuh itu.

