

Mekanisme Proteksi Mukosa Saluran Cerna

Amirmuslim Malik

Lab. Biokimia, Subdivisi Biokimia-Gizi Fakultas Kedokteran
Universitas Andalas, Padang

PENDAHULUAN

Mukosa saluran pencernaan merupakan barier antara tubuh dengan berbagai bahan, termasuk produk-produk pencernaan, toksin, obat-obatan, makanan/minuman dan mikroorganisme yang masuk lewat saluran cerna.

Dalam saluran pencernaan terdapat berbagai sistem yang kompleks, sehingga bahan-bahan yang berguna oleh tubuh akan diserap dan bahan-bahan yang talc berguna dinetralisir oleh sistem tersebut.

Saluran pencernaan mengandung berbagai sistem yang secara efektif dapat menangkap/proteksi terhadap bahan-bahan yang masuk saluran cerna. Proteksi tersebut dilakukan oleh adanya beberapa faktor :

1. Faktor pre-epitelial.
2. Integritas sel epitelial saluran cerna.
3. Proteksi oleh sistem imun yang terdapat lokal dalam saluran pencernaan sendiri dan umum dalam sistem pembuluh darah dan limfe.

Cairan musin yang dihasilkan oleh mukosa saluran cerna disebut sebagai faktorpre-epitelial. Dalam lambung selain musin juga dihasilkan cairan bikarbonat. Keduanya disebut sebagai faktor pre-epitelial yang merupakan faktor proteksi paling depan dalam saluran cerna yang letaknya meliputi secara merata lapisan permukaan sel epitel mukosa saluran cerna⁽¹⁾.

Lapisan sel epitel mukosa saluran cerna merupakan proteksi selanjutnya setelah musin dan bikarbonat. Mempertahankan integritas dan regenerasi lapisan sel epitel sangat penting untuk mempertahankan fungsi sekresi dan absorpsi dalam saluran pencernaan. Keriisakan sel epitel ini dapat menimbulkan komplikasi yang sangat berat.

Mikroorganisme dan toksin yang diproduksi oleh kuman dalam saluran cerna dapat merembes ke dalam sirkulasi umum, yang selanjutnya dapat menimbulkan sepsis dan kega-

Musin yang tak larut (*unstirred layer*) merupakan musin gel
Dibacakan pada : Simposium Perkembangan Mutakhir Perlindungan Mukosa1
Lambung, Padang, 1992.

galan fungsi berbagai organ (*multiple organ failure syndrome*) yang biasanya tingkat angka kematiannya tinggi^(2,3,4).

Proteksi terhadap toksin, obat-obatan dan bahan lainnya juga dilakukan dengan adanya sistem imun yang terdapat secara lokal dalam saluran pencernaan sendiri dan sistemik dalam sistem peredaran darah dan limfe, beserta organ-organnya⁽⁵⁾.

Dalam makalah ini akan dibahas secara ringkas mekanisme proteksi tiga faktor di atas dan kaitannya dengan beberapa keadaan patologis yang sering terjadi dalam bidang klinik.

FAKTOR PROTEKSI LAPISAN PRE-EPITELIAL

Lambung merupakan bahagian dari saluran pencernaan sebelah atas yang banyak sekali menghadapi pemaparan bahan-bahan yang dapat merusak jaringan mukosanya, termasuk bahan yang datang dari luar, maupun oleh asam dan enzim proteolitik yang diproduksinya sendiri. Oleh sebab itu dalam lambung terdapat sistem protektif yang berlapis-lapis dan sangat efektif menangkal hal tersebut.

Cairan musin dan bikarbonat yang disekresikan oleh kelenjar-kelenjar dalam mukosa lambung disebut sebagai proteksi pre-epitelial. Sedangkan dalam saluran cerna lainnya disekresikan cairan musin oleh berbagai kelenjar-kelenjar di lapisan mukosanya sebagai faktor proteksi dan pelincir.

1. Cairan Musin

Di dalam lambung cairan musin disekresikan dalam dua bentuk, larut (*soluble*) dan tak larut (*insoluble*). Bagian yang larut adalah berupa mukoprotein yang diproduksi oleh sel peptik (*chief, peptic* atau *principal cell*) dan sel leher (*mucous neck cells*); produksinya tergantung dari rangsangan nervus vagus. Fraksi ini talc berfungsi sebagai proteksi terhadap mukosa lambung secara langsung.

esofagus dan lambung sampai pada *pyloric junction*. Di samping berfungsi sebagai pelincir, yang lebih penting lagi berfungsi

untuk proteksi secara mekanis dan kimiawi terhadap apa yang kita makan/minum, produksi asam lambung dan pepsin sendiri.

Di usus halus lapisan *unstirred layer* ini berfungsi untuk proteksi terhadap absorpsi lemak dan memudahkan absorpsi elektrolit dan obat-obatan⁹⁾. Lapisan proteksi oleh musin yang tak larut ini di lambung begitu kuatnya sehingga bahan asam klorida dengan konsentrasi 0,1 M sampai dengan 1 M atau air mendidih dapat ditahan tanpa menyebabkan ulserasi di lambung.

Beberapa bahan yang tercerna dan yang diproduksi ke dalam lumen lambung dapat menembus barrier ini dan masuk ke lapisan epitel mukosa. Termasuk bahan ini adalah alkohol (etanol), garam, gula dalam konsentrasi beberapa kali lebih tinggi dari konsentrasinya dalam plasma. Konsentrasi yang tinggi ini dapat terjadi pada minuman alkohol berkadar tinggi, manisan-manisan dan kue-kue yang sangat manis. Bahan lain yang sangat kuat menembus barrier musin ini adalah aspirin, yang efektif dalam konsentrasi rendah sekalipun. Regurgitasi garam empedu juga dapat merusak barrier ini dalam konsentrasi rendah.

Tembusnya barrier ini, akan memudahkan baliknya lagi asam (HCl) dengan konsentrasi tinggi dari arah lumen ke arah lapisan epitel mukosa sehingga merusak lapisan sel epitel dengan berbagai akibat dan menimbulkan berbagai gejala dan keluhan :

- a. Merangsang motilitas lambung akibat terangsangnya sistem saraf, bila ini kuat dapat menimbulkan rasa nyeri perut dalam berbagai tingkat dan bermacam-macam bentuk.
- b. Merangsang ekskresi pepsinogen.
- c. Membebaskan histamin, dengan akibat peningkatan produksi asam lambung.
- d. Pembebasan histamin juga menyebabkan peningkatan permeabilitas kapiler dan vasodilatasi dan selanjutnya terjadi edema dan hiperemi, yang dapat berlanjut dengan terjadinya perdarahan.
- e. Meningkatkan keasaman di sekitar lapisan sel epitelial, yang dapat menimbulkan kegagalan transpor aktif melalui lapisan mukosa lambung yang selanjutnya dapat merusak lipid *bilayer* dan lebih lanjut dapat meracuni sistem enzim di sel epitel, dengan konsekuensi pembentukan enzim dan regenerasi sel epitel akan terhambat dan akhirnya terjadi berbagai gangguan pada mukosa termasuk gastritis, ulkus peptikum dengan berbagai keluhan seperti nyeri di ulu hati, rasa mual, kembung, perih, muntah dan muntah darah.

2. Cairan Bikarbonat

Sel-sel bagian permukaan, sel-sel leher dan sel prinsipal kelenjar lambung mensekresikan bikarbonat kira-kira 24 mMol. Bikarbonat ini bertujuan menetralkan keasaman di sekitar lapisan sel epitel; suasana netral itu dibutuhkan untuk berfungsi dengan baiknya enzim-enzim dan transpor aktif di sekeliling dan dalam lapisan sel epitel mukosa. Di samping itu sel-sel di atas juga memproduksi Natrium dengan konsentrasi sekitar 145 mMol.

Cairan bikarbonat dan musin yang tak larut merupakan faktor penting untuk proteksi lapisan sel epitel terhadap enzim-enzim proteolitik dan asam lambung. Bikarbonat berfungsi untuk menetralkan asam lambung sehingga area di permukaan epitel saluran cerna bersifat netral, dengan demikian pepsin tak bekerja di sekitar epitel serta HCl sendiri tak sampai merusak sel epitel mukosa lambung.

3. Respon Mukosa Lambung terhadap Trauma

Adanya benda asing seperti toksin, bakteri atau bahan-bahan terlalu asam atau basa yang masuk ke dalam lumen lambung, memberikan respon cepat dan efektif oleh sistem dalam mukosa lambung.

Mukosa lambung berusaha melokalisasi bahan tersebut sehingga kerusakan hanya terbatas dan mengenai superfisial. Respon pertama adalah terjadinya hiperemia akibat peningkatan aliran darah lokasi tersebut. Reaksi hiperemia menetralkan bahan-bahan asam basa atau toksin dan infeksi bakteri dan virus.

Hiperemia terjadi disebabkan banyak faktor termasuk respon saraf dan hormonal sehingga aliran darah ke lokasi tersebut meningkat. Bersamaan, akan terjadi peningkatan jumlah sel-sel fagositosis, relaksasi otot, permeabilitas. Akibatnya daerah kerusakan terlokalisasi dan memudahkan perbaikan daerah yang terkena.

FAKTOR PROTEKSI SEL EPITEL MUKOSA SALURAN CERNA

Lapisan sel epitel sepanjang saluran cerna berfungsi mensekresikan musin untuk pelincir dan proteksi serta enzim-enzim dan elektrolit yang dibutuhkan untuk proses pencernaan dan absorpsi. Untuk keperluan ini sel epitel menggunakan energinya sendiri yang sangat tergantung dari vaskularisasinya dan zat gizi yang lengkap. Dalam keadaan normal vaskularisasi ini sangat efektif dan sangat padat.

Lapisan sel-sel epitel saluran cerna secara terus menerus berganti dan beregenerasi setiap 1-3 hari, tergantung banyak faktor. Pergantian dan regenerasi di daerah lambung, usus halus dan usus besar berbeda. Pergantian dan regenerasi akan lebih cepat dalam keadaan hipermetabolik seperti demam tinggi, stress berat, sepsis dan dalam keadaan kelaparan. Pertumbuhan sel baru dalam saluran cerna diatur oleh banyak faktor termasuk tingkat rata-rata penganetrannya, jumlah mukosa yang masih baik dan hormonal⁽⁶⁾.

Saluran Pencernaan Pada Pasien Gawat dan Kritis

Dalam perawatan pasien gawat dan kritis saat ini, tim perawatan masih terfokus pada perawatan intensif fungsi paru-paru, fungsi jantung, ginjal dan hati, setelah keseimbangan air dan elektrolit terpenuhi. Sebahagian masih beranggapan bahwa saluran pencernaan tidak ada kaitannya dengan komplikasi-komplikasi berat dan hanya berfungsi dalam pencernaan dan penyebaran makanan.

Perkembangan terbaru saat ini, meletakkan organ saluran cerna, sebagai organ sentral yang sangat penting fungsinya dan harus sangat diperhatikan pada kasus-kasus gawat dan kritis,

untuk menghindari komplikasi berat.

Saluran cerna selain berfungsi untuk pencernaan dan penyerapan makanan, juga berfungsi untuk barrier mencegah masuknya kuman-kuman dan endotoksin ke dalam tubuh. Pada pasien gawat dan sangat gawat, barrier paling depan yaitu sel epitel mukosa saluran cerna melemah sehingga tubuh dapat meracuni dirinya sendiri dari endotoksin yang dihasilkan di usus, atau masuknya kuman ke sirkulasi darah sehingga timbul sepsis. Masuknya endotoksin ke dalam tubuh sedikit demi sedikit dapat menimbulkan demam, letih seperti gejala infeksi dan selanjutnya memberikan respon peningkatan katabolisme tubuh. Keadaan ini disebut sebagai hipermetabolik kronis⁽⁴⁾. Hipermetabolisme akibat endotoksin ini dapat berlanjut dengan yang lebih berat berupa kelumpuhan berbagai organ (*multiple organ failure syndrome*), dengan gejala-gejala gangguan pada hati, ginjal, jantung dan darah⁽²⁾. Angka kematian untuk "*multiple organ failure*" ini bervariasi antara 30-100%. Telah dilaporkan bahwa endotoksin yang menyebabkan komplikasi berat tersebut berasal dari saluran pencernaan⁽⁷⁾.

Lemahnya barrier di saluran cerna dapat disebabkan tidak cukupnya zat gizi dalam saluran pencernaan, bisa karena keadaan penyakitnya sendiri atau operasi yang dilakukan, sehingga saluran cerna menderita kelaparan dalam jangka waktu tertentu. Bila kelaparannya berlanjut sampai berhari-hari, maka pertumbuhan epitel mukosa usus terhambat dan selanjutnya berangsur-angsur menjadi atropi, enzim-enzim dan musin yang dihasilkan menurun, termasuk enzim proteolitik yang dihasilkan di lambung dan usus halus yang ikut membunuh kuman-kuman yang berada di sekitarnya. Bila keadaan berlanjut terus, atropi bertambah luas, enzim-enzim proteolitik dan musin makin menurun jumlahnya, sehingga barrier paling depan dalam saluran pencernaan makin lemah.

Untuk mempertahankan fungsi sel epitel mukosa saluran cerna, perlu makanan dan zat gizi yang cukup dalam saluran cerna sendiri. Pertumbuhan sel epitel saluran cerna menurun pada starvasi pada tikus percobaan⁽⁸⁾ dan pertumbuhan serta perkembangan sel epitel saluran cerna tergantung dari sumber makanan yang berada dalam saluran cerna sendiri atau makanan peroral^(9,10).

Willmore dick, (1988)⁽¹¹⁾ menganjurkan pada pasien yang hipermetabolik, seperti pada kasus-kasus bedah, trauma ataupun sepsis, pemberian makanan sedini mungkin, kalau perlu dalam 48 jam pertama pasca bedah; dengan perkataan lain paling lama hanya 48 jam, pasien boleh dipuaskan dan bila 48 jam tidak dapat diberikan peroral, harus diberikan segera protein parenteral. Hal ini bertujuan untuk mencegah rusaknya sel-sel mukosa usus, yang fungsinya sangat penting untuk proteksi tubuh terhadap endotoksinya sendiri dan mencegah sepsis; selain fungsi utamanya untuk pencernaan dan penyerapan makanan.

Pasien yang mengalami keadaan hipermetabolik, kebutuhan energi yang sangat meningkat sebagian besar hanya dipenuhi dengan pemecahan protein tubuh. Karena pengaruh keseimbangan hormonal dalam keadaan hipermetabolik terganggu, sebahagian besar metabolisme glukosa dan lemak terhambat.

Di sini keterlambatan pemberian protein dan sumber energi lainnya merupakan tindakan bunuh diri yang kalau sudah terjadi kehancuran protein tubuh skeletal maupun viseral, prosesnya berjalan progresif dan cepat. Pada tahap ini perkembangan penyakit sudah sangat sulit dikendalikan dan biasanya tingkat kematiannya sangat tinggi.

Pada keadaan hipermetabolik ini, pemberian makanan sedini mungkin sangat penting dan lebih penting lagi, pemberian makanan lewat saluran pencernaan secara dini, bila tak ada kontra indikasi, akan melindungi dan mempertahankan fungsi sel mukosa saluran cerna yang merupakan proteksi tubuh terhadap endotoksin dan mikroorganisme yang berada dalam saluran cerna^(11,13).

FAKTOR PROTEKSI MELALUI SISTEM IMUN

Berbagai macam antigen masuk saluran cerna setiap hari lewat makanan dan minuman termasuk bakteri, virus, parasit, obat-obatan dan bahan pengawet makanan. Dalam saluran cerna terdapat beberapa jenis sel yang sensitif terhadap antigen tertentu. Sel-sel ini bekerja sangat efektif dalam usaha untuk proteksi tubuh terhadap bermacam-macam antigen di atas. Patofisiologi proteksi mukosa saluran cerna terhadap berbagai antigen telah banyak dibicarakan^(11,13).

Sel plasma yang sangat responsif terhadap antigen berada tepat di bawah jaringan epitel dan antibodi yang dihasilkannya ditransportasikan ke permukaan jaringan sel epitel dan bekerja sangat efektif. Antibodi yang dihasilkan ini masih dapat bekerja walaupun terdapat enzim-enzim proteolitik di permukaan mukosa saluran cerna.

Di samping itu antigen yang terdapat dalam lumen saluran cerna dapat merangsang jaringan limfoid dalam lamina propria dan saluran cerna, selanjutnya diteruskan ke nodus limpatikus mesentèrikus (*mesenteric lymph nodes*), diteruskan ke duktus thorasikus dan sistem sirkulasi umum; dan sampai di sini disebut *mature*. Setelah matang (*mature*), limfosit-limfositnya kembali lagi dan menetap dalam jaringan limfoid di usus, paru-paru, kelenjar mammae, traktus genitourinarius dan *female reproductive tract*. Jaringan limfoid yang telah menyebar rata ini berbeda fungsinya dari sistem imun yang bersifat sistemik dan sering disebut sebagai *common mucosal immunologic system*.

Komponen yang lain dari sistem imun dalam saluran cerna adalah limfosit dan monosit yang terdapat di seluruh mukosa saluran cerna. Komponennya terbagi dalam dua bagian. Yang pertama, terdapat dalam lamina propria T, makrofag, monosit dan sel plasma. Bagian yang kedua berada dalam jaringan epitel (*intraepithelial compartment*), yang terutama mengandung limfosit dan sebahagian kecil makrofag.

Dalam keadaan infeksi di saluran cerna, sel eosinofil dan sel-sel polimorfonuklear juga memasuki jaringan intra epitelial.

KEPUSTAKAAN

1. Allen A. Pre-epithelial factors in resistance to acid and pepsin. Eur. J. Gastroenterol & HepatoL 1990; 2 (3): 168-70.

2. Carrico CJ, Meakin JL, Fry D, Maier RV. Multiple organ failure syndrome. Arch. Surg. 1986; 121: 196-201.
3. Lacy ER. Gastric epithelial and membrane restitution. Eur J. Gastroenterol & Hepatol; 2 (3); 178-81.
4. Revhaug A, dkk. Inhibition of cyclo-oxygenase attenuates the metabolic response to endotoxin in humans. Arch Surg. 1988; 162-170.
5. William OD. III. Gut Immunophysiology : a gastroenterologist's view with emphasis on padaophysiology. Am. J. Physiol 1982; 242: G1-G8.
6. Semka T7, Jacobson EE, Chowdhury TK. Gastrointestinal Physiology: the Essentials. Baltimore: Williams & Wilkins Co. 1979; pp 85-96.
7. Caridis DT, Reinhold RB, Woodruff PWH, Fine J. Endotoxaemia in man. Lancet, 1972; 1: 1381-5.
8. Steiner M, Bourges HR, Freedman LS, Gray SJ. Effect of starvation on the tissue composition of the small intestine in the rat. Am. J. Physiol 1968; 215 (1): 75-7.
9. Castillo RO, Feng JJ, Stevenson DK, Kwong LK. Altered maturation of small intestinal function in the absence of intraluminal nutrients : rapid normalization with refeeding. Am. J. Clin Nutr.; 1991; 53: 558-61.
10. Levine GM, Dena B, Steiger E, Zinno, R. Role of oral intake in maintenance of gut mass and disaccharide activity. Gastroenterology 1974; 67: 975-82.
11. Wilmore DW, Smith, RJ, O'Dwyer ST, Jacobs DO, Zigler TR, Wang X-D. The Gut : a central organ after surgical stress. Surgery 1988; 104 (5): 917-823.
12. Scuba WW, Smith RJ, DW. Effect of glucoconicoids on alutamine metabolism in visceral organ. Metabolism 1985; 34 (5): 450-6.
13. Wallace JL Endogenous mediators of mucosal injury and protection. Eur J. Gastroenterol & Hepatd 1990; 2 (3): 186-8.

