



Tinjauan Pustaka

PATOFISIOLOGI KOLITIS YANG DIINDUKSI DEXTRAN SODIUM SULFAT

PATHOPHYSIOLOGY INDUCED COLITIS DEXTRAN SODIUM SULFAT

Erni Rachmi,^{a,b}

^aBalai Teknik Kesehatan Lingkungan dan Pemberantasan Penyakit Kelas I Medan

^bProgram Studi Magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran USU

Histori Artikel

Diterima:
23 November 2020

Revisi:
18 Januari 2021

Terbit:
27 Januari 2021

Kata Kunci

*Dextran Sodium Sulfate,
Inflammatory Bowel
Disease, Pathogenesis,
Colitis,
Intestinal Barrier*

Korespondensi

Email:
emi.rachmi@yahoo.com

ABSTRAK

Penyakit Radang Usus atau Intestinal Bowel Diseases (IBD) terutama terdiri dari Kolitis Ulserativa dan penyakit Crohn merupakan penyakit kompleks hasil dari respon imun kronis yang tidak teratur di saluran pencernaan dan multifaktorial dengan etiologi pastinya tidak diketahui. Untuk menyelidiki patogenesis dan etiologi IBD manusia, berbagai hewan model IBD telah dikembangkan untuk melihat histopatologis dan perubahan morfologis serta faktor yang terkait dengan patogenesis IBD dan evaluasi pilihan terapi dalam beberapa dekade terakhir. Model eksperimental yang paling banyak digunakan Dextran Sodium Sulfate (DSS) untuk menginduksi kerusakan epitel. Model kolitis DSS dalam penelitian IBD memiliki keunggulan lebih dari berbagai eksperimental lainnya karena kecepatan, kesederhanaan, reproduktifitas dan kemampuan kontrol bahan kimianya.

ABSTRACT

Inflammatory Bowel Disease or Intestinal Bowel Diseases (IBD) mainly consists of Ulcerative Colitis and Crohn's disease is a complex disease resulting from a chronic irregular immune response in the digestive tract and are multifactorial with unknown etiology. To investigate the pathogenesis and etiology of human IBD, various animal models of IBD have been developed for histopathological view and morphological changes and factors associated with the pathogenesis of IBD and evaluation of treatment options in recent decades. The experimental model most widely used is Dextran Sodium Sulfate (DSS) to induce epithelial damage. The DSS colitis model in the IBD study has advantages over various other experiments due to its speed, simplicity, reproducibility and chemical control capabilities.

PENDAHULUAN

Ulcerative Colitis (UC) adalah penyakit kronis saluran pencernaan yang bersama dengan penyakit Crohn (*CD*) dikelompokkan sebagai penyakit radang usus (*IBD*). *CD* adalah penyakit radang yang menginfeksi saluran pencernaan mulai dari mulut sampai ke anus, dengan gejala klinis demam, sakit perut, diare, disertai adanya segmen darah atau lendir ataupun keduanya. *UC* biasanya menyebabkan peradangan mukosa yang terus menerus dan terbatas pada usus besar, kecuali pada sebagian kecil pasien di mana keterlibatan meluas ke terminal ileum, yang disebut "*Backwash Ileitis*". Diare berdarah, sakit perut dan aliran mukosa rektum dan darah adalah presentasi utama gejala *UC*. Selain itu, manifestasi ekstra-usus juga lazim di *UC* meskipun lebih jarang dari *CD*; yang paling umum adalah reumatologis (ankylosing spondylitis, arthritis aksial), dermatologis (eritema nodosum, pyoderma gangrenosum), dan oftalmologis (skleritis, episkleritis). Subkelompok kecil pasien (kira-kira 10%) memiliki penyakit yang mempengaruhi usus besar dengan gambaran histologis indeterminate kolitis dari *CD* dan *UC* yang disebut kolitis tak tentu.

Penyakit Crohn (*Crohn's disease*) dan *UC (Ulcerative Colitis)* memiliki gambaran yang sama seperti gejala, kerusakan struktural dan terapi. Tetapi secara entitas patofisiologis *CD* dan *UC* berbeda. Hal ini berhubungan dengan banyak faktor patogen termasuk perubahan lingkungan, kerentanan varian gen, mikrobiota usus kualitatif dan kuantitatif tidak normal dan respon imun yang tidak teratur.

Meskipun realisasi dan identifikasi faktor lingkungan, genetik, mikroba dan imun yang terkait, pemahaman penuh tentang patogenesis *IBD* masih di luar jangkauan sehingga akibatnya pengobatan masih jauh dari optimal.¹

Eropa utara, Amerika utara, dan Inggris memiliki tingkat insiden dan prevalensi tertinggi *UC* dan *CD*. Usia onset pada setiap pasien memuncak pada dekade kedua hingga keempat dan prevalensi rata-rata sekitar 130 per 100.000 dalam populasi leluhur Eropa.² Selain itu, tingkat kejadian terus meningkat pada daerah epidemi rendah seperti Asia, Afrika, Eropa timur, Eropa selatan, Amerika selatan dan sebagian besar negara berkembang.

EPIDEMIOLOGI

Studi epidemiologis telah mengungkapkan perbedaan terkait gender pada *UC* dengan sedikit dominasi laki-laki. Secara tradisional dianggap paling umum di negara-negara Barat dan paling tidak umum di kawasan pasifik Asia, namun kemudian insidennya rendah dianggap karena diagnosis tumpang tindih dengan infeksi diare. kejadian *UC* telah meningkat secara nyata di Barat sejak 1950-an. Peningkatan kejadian *UC* mendahului *CD* sekitar 15-20 tahun. Secara geografis, prevalensi penyakit ini memiliki gradien dari Utara ke Selatan dan, pada tingkat yang lebih rendah, dari Barat ke Timur. Perbedaan Barat-Timur dapat dikaitkan dengan urbanisasi dan perbedaan gaya hidup Barat.

Insiden penyakit telah meningkat di seluruh dunia akhir-akhir ini, tetapi tingkat peningkatannya telah melambat di negara-negara yang sangat terpengaruh. Pengamatan

perbedaan populasi ras dan etnis mencerminkan warisan faktor genetik, lingkungan dan perilaku. Penyakit ini tampaknya memiliki distribusi ras-etnis yang khas: orang kulit hitam kurang terpengaruh oleh *UC* dibandingkan orang kulit putih dan populasi Yahudi di mana-mana sangat rentan terhadap *UC* dan *CD*, tetapi prevalensinya pada populasi tertentu mendekati populasi domestik masyarakat tempat mereka tinggal.

Sebuah studi dari Inggris utara menyatakan bahwa prevalensi *UC* pada tahun 1995 mencapai 243 kasus per 100.000 orang.³

Eropa utara, Amerika utara, dan Inggris memiliki tingkat insiden dan prevalensi tertinggi *UC* dan *CD*. Usia onset pada setiap pasien memuncak pada dekade kedua hingga keempat dan prevalensi rata-rata sekitar 130 per 100.000 dalam populasi leluhur Eropa.² Selain itu, tingkat kejadian terus meningkat pada daerah epidemi rendah seperti Asia, Afrika, Eropa timur, Eropa selatan, Amerika selatan dan sebagian besar negara berkembang.

ETIOLOGI

Meskipun ada kemajuan dalam pemahaman kita tentang imunopatogenesisnya, etiologi persisnya adalah *UC* tetap sulit dipahami dan tampaknya bersifat poligenik dan multifaktorial. Didalilkan bahwa ada aktivasi kronis kaskade imun dan inflamasi yang rentan secara genetik pada individu. Faktor lingkungan berperan penting dalam manifestasi penyakit, dan juga prognosis *UC*. Yang lebih penting lagi, istemewanya *UC* terjadi di usus besar yang mengandung bakteri dengan kontribusi tertinggi. Apalagi komposisi dan fungsi

mikrobiota di *UC*, dan pouchitis tidak normal. Hal ini menunjukkan bukti adanya hubungan yang kuat antara mukosa mikrobiota dan pengembangan *CD*.

Beberapa peneliti telah memeriksa keterlibatan komposisi mikrobiota usus terganggu dalam patogenesis *IBD*. ini disebabkan oleh karena kesulitan dalam membiakkan bakteri yang relevan dengan cara konvensional. Lebih dari setengah bakteri usus hampir tidak mungkin untuk dikultur; dikarenakan karakterisasi mereka membutuhkan metode yang kompleks, padat karya, dan memakan waktu. Selanjutnya, mengidentifikasi strain bakteri bisa tidak akurat dan menentukan kelimpahan strain bisa menjadi sulit.

Baru-baru ini, pengembangan teknik molekuler maju telah menunjukkan kerusakan dalam keseimbangan antara bakteri usus "pelindung" dan "berbahaya". Berkurangnya konsentrasi bakteri pelindung yang menghasilkan asam lemak rantai pendek (*SCFA*) seperti butyrate dapat meningkatkan permeabilitas mukosa. Sebaliknya, peningkatan konsentrasi bakteri berbahaya dapat meningkatkan produksi metabolit toksik seperti hidrogen sulfida yang meningkatkan permeabilitas mukosa dan menghambat metabolisme butirir.

Peningkatan permeabilitas mukosa dapat menyebabkan aktivasi sel T patogenik yang dimediasi dan bawaan respon imun melalui paparan ligan dan antigen *TLR* bakteri.

Perubahan komposisi mikrobiota usus telah ditunjukkan oleh banyak penelitian baik dalam *CD* dan *UC* dan juga di pouchitis.

DEXTRAN SODIUM SULFAT (DSS)

Dextran Sodium Sulfate (DSS) merupakan suatu bahan kimia colitogen dengan sifat antikoagulan, digunakan untuk menginduksi kerusakan epitel banyak digunakan untuk menginduksi kerusakan epitel. Model kolitis *DSS* dalam penelitian *IBD* memiliki keunggulan lebih dari berbagai eksperimental lainnya, karena kecepatan, kesederhanaan, reproduktifitas dan kemampuan kontrol. Model hewan harus memberikan wawasan yang bermakna dan sangat diperlukan pada perubahan histopatologis dan morfologis di saluran usus terkait dengan patogenesis *IBD* manusia. *Dextran Sodium Sulfate* (DSS) merupakan polisakarida tersulfasi yang larut dalam air, bermuatan negatif, dengan berat molekul bervariasi mulai dari 5 hingga 1400kDa. Usus yang mengalami inflamasi baik akut maupun kronis dapat dibuat modelnya dengan memodifikasi frekuensi dan konsentrasi *DSS* yang akan diberikan.⁴ Penilaian berat badan harian, *blood stool score*, panjang kolon di jaringan kolon merupakan penilaian tingkat keparahan kolitis.

Dalam model *DSS*, sulfat polisakarida tidak secara langsung menginduksi peradangan usus, melainkan bertindak sebagai bahan kimia toksin ke epitel kolon yang menghasilkan cedera sel epitel. Dalam berbagai protokol, 40-50 kDa *DSS* ditambahkan ke air minum yang disterilkan pada berbagai konsentrasi untuk menghasilkan efek inflamasi yang diinginkan.⁵

PATOFISIOLOGI

IBD adalah gangguan peradangan usus kronis tanpa etiologi yang tepat. Hipotesis

utama pada patogenesis *IBD* menyatakan bahwa itu tidak tepat dan respon inflamasi yang terlalu agresif mikroba enterik dalam inang yang rentan secara genetik dengan faktor lingkungan yang memicu timbulnya atau reaktivasi penyakit.

Barrier Epitel

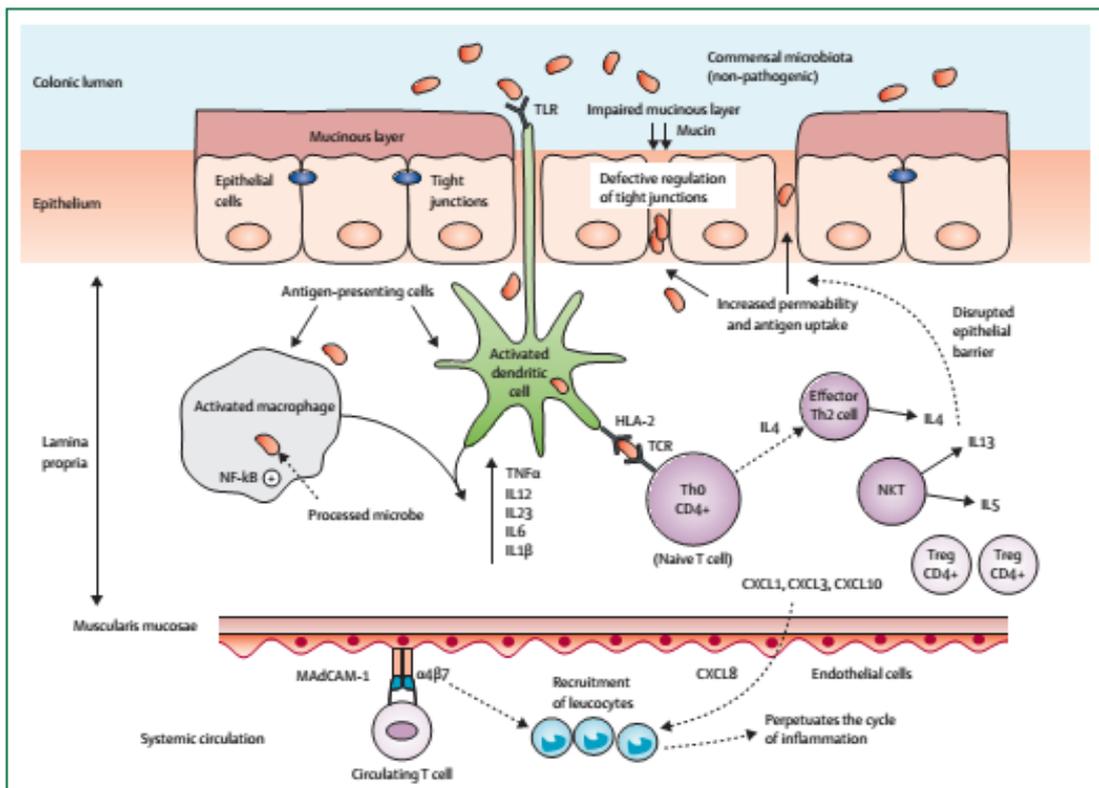
Barrier epitel yang ditutupi oleh lapisan mukosa, adalah pertahanan lini pertama sistem kekebalan mukosa, karena memberikan pemisahan fisik antara sel imun dari host dan mikroba luminal, dan sintesis peptida antimikroba. Pada kolitis ulseratif, sintesis dan perubahan sulfasi dari beberapa subtype musin di kolon (musin 2) menurun. Kerusakan pada barrier epitel menyebabkan peningkatan permeabilitas, mungkin karena regulasi dari *tight junction*. Kehilangan penghalang ini memungkinkan peningkatan penyerapan antigen luminal; Namun, apakah mekanisme ini mendahului kolitis ulseratif atau hasil dari infeksi kronis masih belum jelas. Selain menciptakan barrier, epitel usus berkontribusi sebagai pertahanan host dengan memproduksi peptida antimikroba (misalnya, defensin), sehingga membatasi invasi bakteri. Ekspresi dari human beta defensin mengalami upregulasi pada sampel kolon dari pasien ulserative kolitis. Tidak jelas apakah peningkatan produksi defensin ini diinduksi sebagai respons terhadap mikroorganisme, sitokin inflamasi, atau keduanya.⁶

Genetika

Kemajuan dalam genetika *IBD* telah menunjukkan modifikasi pada gen yang mengatur integritas penghalang mukosa dan

fungsi, respon imun bawaan dan homeostasis mikroba. Sejauh ini, empat gen telah dikaitkan dengan peningkatan kerentanan terhadap *CD* dan satu genmutasi telah dikaitkan dengan *UC*. Gen yang paling dikenal dan dipelajari terlibat dalam *IBD* adalah gen untuk *CARD15*, sebelumnya dikenal sebagai *NOD2*, yang bertanggung jawab untuk pengenalan bakteri luminal. Wilayah pengulangan *CARD15* yang kaya leusin mengikat *Muramyl Dipeptide (MDP)*, yang merupakan bagian aktif dari peptidoglikan, ikatan dari peptidoglikan bakteri diikat untuk *MDP* mengaktifkan *NFκB* dan protein yang diaktifkan mitogen jalur pensinyalan kinase, menyebabkan produksi berbagai sitokin termasuk *TNF* dan *IL-1β*.

Dalam keadaan normal, sekresi sitokin proinflamasi oleh *APC* usus minimal namun pembunuhan bakteri terjadi. Ini menandakan bahwa sistem usus kebal dapat bertahan melawan mikrobiota luminal tanpa cedera jaringan yang cukup. Pentingnya *NFκB* aktivasi dalam pembersihan bakteri invasif adalah digarisbawahi oleh pengamatan bahwa mutasi gen *CARD15* gagal membersihkan *Salmonella* dari sel epitel mengarah pada peningkatan interaksi bakteri dengan inang mekanisme pertahanan luminal. Memang, heterozigositas untuk polimorfisme *NOD2* memberikan 1,75 hingga 4 kali lipat peningkatan risiko sedangkan homozigositas menganugerahkan risiko jauh lebih tinggi (11 hingga 27 kali lipat) untuk pengembangan *IBD*.⁵



Gambar. Patofisiologi Ulseratif Kolitis.⁶

Mikrobioma dan Disbiosis

Jaringan kompleks adanya interaksi antara host epitel usus (*IEC*), host sel imun, dan mikrobiota usus yang berlimpah. Berubahnya keseimbangan mikrobiota patogen komensal bisa menyebabkan lingkungan pro-inflamasi yang memperburuk radang usus. Teori disbiosis menunjukkan bahwa mikrobiota usus pasien *IBD* berubah dalam keanekaragaman, komposisi dan lokalisasi dibandingkan dengan kontrol sehat. Masih belum pasti apakah disbiosis adalah penyebab utama peradangan atau hanya fenomena sekunder *IBD*. Fakta ketidakpastian bahwa analisis mikrobiota usus pada pasien *IBD* dilakukan setelah perkembangan dari penyakit daripada sebelum perkembangan. Namun, peran patogen dari microbiome dalam patogenesis dan terapi *IBD*, penelitian menunjukkan peningkatan *IBD* oleh pengobatan antibiotik. Memang, perawatan pasien *UC* dengan antibiotik meningkatkan peradangan mukosa. Kecacatan di penghalang integritas epitel usus menunjukkan peningkatan penyerapan antigen luminal yang selanjutnya mengarah ke persisten aktivasi kekebalan. Bukti menunjukkan bahwa berkurang produksi musin, melalui penipisan sel piala dan disfungsi sambungan ketat sel epitel, dengan memfasilitasi akses antigen luminal usus ke mukosa usus, juga terlibat dalam patofisiologi *IBD*. Secara kolektif, pengamatan ini membuktikan adanya peran dysbiosis mikroba dalam induksi *IBD*.⁵

Respon Imun

Aktivasi sistem imun bawaan dan adaptif dan disfungsi serta hilangnya toleransi terhadap bakteri komensal enterik berkontribusi pada abnormal respons inflamasi pada saluran usus pada pasien dengan *IBD*. Temuan histologis karakteristik pada *IBD* adalah masuknya sel-sel kekebalan bawaan (neutrofil, makrofag, sel dendritik dan sel *NK*) juga sel imun adaptif (sel B dan sel T) ke dalam lamina propria. Dengan aktivasi sel imun, ada peningkatan dalam *TNF- α* , *IL-1 β* , *IFN- γ* dan level sitokin. Sensasi antigen mikroba oleh sistem imun bawaan dimediasi oleh reseptor pengenalan pola (*PRR*), seperti *Toll-like Receptors (TLR)* yang mengenali patogen terkait pola molekuler. Stimulasi hasil *PRRs* dalam kaskade sinyal dimana aktivasi *NF κ B* menghasilkan mediator proinflamasi, dengan demikian memastikan respons bawaan yang efektif dan tepat untuk antigen yang disajikan.

TLR spesifik yang telah terlibat dalam *CD* termasuk domain oligomerisasi pengikat nukleotida (*NOD*) - seperti reseptor, khususnya *NOD2*, yang mengkodekan sensor intraseluler dan dirangsang oleh spesifik komponen peptidoglikan bakteri yang menghasilkan aktivasi *NF κ B* seperti yang disebutkan di bagian sebelumnya pada genetika.⁵

DSS Mengganggu Fungsi Intestinal Barrier

Fungsi epitel usus adalah untuk secara bersamaan memberikan penghalang antara tuan rumah dan lingkungan eksternal sambil memfasilitasi selektif permeabilitas yang membatasi migrasi molekul berbahaya tetapi memungkinkan penyerapan nutrisi, ion dan air.

Hubungan dinamis selektif permeabilitas tergantung pada struktur khusus yaitu kompleks *Tight Junction*. *Tight Junction (TJ)* adalah kompleks protein yang terdiri dari Occludin, ZO, Claudins dan molekul adhesi junctional (*JAM*) yang terletak di ujung apikal membran lateral dan membentuk fisiologis penghalang aktif yang dapat mengubah permeabilitas berdasarkan lingkungan seluler.

Disfungsi *Intestinal Barrier* menyebabkan peningkatan permeabilitas usus yang telah dikaitkan dengan patogenesis *IBD*. Disfungsi *Intestinal Barrier* di *IBD* telah diidentifikasi sebagai pergeseran di *Tight Junction* ekspresi protein, dan buruknya fungsi mukosa di mukosa usus meradang. Perubahan dalam komposisi dan fungsi ini sesuai untuk peningkatan permeabilitas usus dengan masuknya bakteri komensal dan penurunan resistensi transepitel. Pertanyaannya apakah perubahan fungsi *Intestinal Barrier* adalah kebutuhan primer untuk respon inflamasi atau perkembangan sekunder dari respon inflamasi.⁵

Peran Sitokin Terhadap Patofisiologi Kolitis Ulseratif

Berbagai sitokin secara imunologis telah dikaitkan dengan kolitis ulseratif. Termasuk di dalamnya adalah *Tumor Necrosis Factor (TNF)* α , *TGF- β* , *interferon (IFN)* γ , *Interleukin (IL)* -4 , *IL-6*, *IL-10*, *IL-10*, *IL-13*, dan *IL-17*. Sitokin-sitokin ini secara mekanis terlibat dalam patofisiologi Kolitis Ulseratif dengan berbagai cara, termasuk di antaranya adalah penghambatan apoptosis, aktivasi *NF- β* , dan menghasilkan faktor pengaktif trombosit, leukotrien, *Nitric Oxide*, dan mediator inflamasi

lainnya. Sel *Th1* dan *Th2* (sel *CD4* + limfosit) memproduksi sitokin tersebut. Selain itu, sel *T-helper (Th17)* juga menunjukkan keterlibatan dalam patofisiologi Kolitis Ulseratif. Aktivasi sel mast dan proliferasi imunoglobulin E (*IgE*) ketika mereka berhubungan terhadap Kolitis Ulseratif yang kemudian menginduksi respons atopik melalui *IL-4*, *IL-5*, *IL -6*, *IL-10*, dan *IL-13* (diproduksi oleh sel *Th2*). *TNF- α* , *TGF- β* , *IL-6*, *IL-10*, dan *IL-13* ditemukan meningkat secara signifikan pada sampel kolon yang sedang terinfeksi, yang menunjukkan peningkatan sintesis oleh mononuklear sel-sel lamina propria pada pasien dengan Kolitis Ulseratif, berkontribusi terhadap peningkatan inflamasi melalui pensinyalan *sIL-6R* dan *STAT3*, bertindak sebagai sitokin anti-inflamasi dan meningkat pada pasien Kolitis Ulseratif (walaupun tidak cukup untuk melawan immunosupresi), dan memungkinkan peningkatan permeabilitas epitel sekunder untuk aktivasi sel *Th2*.¹

METODE

Metode yang digunakan dalam penulisan artikel ini adalah *Literature Review*. Pencarian literatur baik nasional maupun internasional dilakukan dengan menggunakan database *NCBI*, *Clinical Key*, *PubMed*, *Google Scholar*, *Research Gate* dan *Science Direct*.

Awalnya penulis tertarik dengan tema yang membahas tentang kolitis, kemudian penulis melakukan pencarian jurnal dengan kata kunci “Kolitis Dengan Induksi Dekstran Sodium Sulfat” dan didapatkan 17 jurnal terdiri dari 1 jurnal tahun 2000 dan 16 jurnal dari tahun 2011 - 2019.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Saluran pencernaan manusia secara terus menerus terpapar sejumlah bakteri yang berasal dari makanan dan lingkungan sehingga menjadi racun. Oleh karena itu saluran pencernaan sangat rentan terhadap penyakit.

Data epidemiologis menunjukkan faktor-faktor lingkungan termasuk penggunaan antibiotik, paparan mikroba dan komponen makanan, genetik inang, mikrobioma luminal, antigen terkait dan respon imun, semuanya telah terlibat dalam memainkan peran penting dalam *IBD* patogenesis.

Fakta menyatakan bahwa peradangan usus dapat terjadi lebih mudah dengan induksi atau terjadi dengan spontan, hal ini dicirikan dalam banyak mucin dengan kelainan molekuler yang menyebabkan hilangnya *barrier* secara masif.

Pentingnya epitel utuh dalam mencegah inflamasi, dikarenakan jika epitel rusak maka mikroorganisme komensal masuk kedalam lumina propria yang normal sehingga terjadi inflamasi.

Pada kolitis *DSS*, racun polisakarida sulfat langsung ke epitel kolon menyebabkan cedera epitel dan menghasilkan respon imun yang mengubah fungsi penghalang mukosa di seluruh epitel kolon. Mekanisme *DSS* menginduksi peradangan usus tidak jelas tetapi kemungkinan hasil dari kerusakan pada lapisan monolayer epitel di usus besar memungkinkan penyebaran konten usus proinflamasi misalnya bakteri dan produknya ke jaringan yang mendasarinya.

Model kolitis *DSS* akut khususnya berguna ketika mempelajari kontribusi sistem

kekebalan tubuh bawaan untuk pengembangan radang usus. Selain itu, bakteri usus sangat penting untuk perkembangan kolitis yang kuat.

Dalam studi Chassaing *et al*, setelah penambahan *DSS* ke air minum, tikus harus dipantau setiap hari untuk berat badan dan kehadiran darah di tinja. Awalnya, mungkin ada sedikit peningkatan berat badan (hari 3 hingga 4) tergantung pada dosis *DSS* dan strain tikus.⁴

Dalam studi yang dilakukan oleh Hermiston dan Gordon terhadap tikus chimeric dibuat di mana adhesi sel epitel usus halus yang dimediasi oleh E-cadherin dihilangkan dengan pengenalan transgen sel epitel yang mengekspresikan Ncadherin negatif dominan. Intestestin kecil dari tikus ini berisi patch vili dengan enterosit transgenik yang kurang patuh dan tidak berdiferensiasi sempurna yang berdekatan dengan patch enterosit normal dengan kepatuhan normal. Temuan yang mencolok adalah bahwa peradangan terjadi pada lamina propria tikus ini walau hanya di daerah epitel yang rusak, tetapi memungkinkan masuknya mikroorganisme komensal ke dalam lamina propria yang normal sehingga dapat menyebabkan respons peradangan. Studi ini menunjukkan pentingnya epitel utuh dalam pencegahan inflamasi mukosa.⁷

KESIMPULAN

Beberapa tahun terakhir telah memberikan wawasan histopatologis dan morfologis perubahan fungsi *Intestinal Barrier* atau penghalang usus yang mungkin berkontribusi pada pengembangan dan perkembangan kolitis dan membantu dalam memahami patogenesis *IBD* manusia. Seperti

yang dinyatakan sebelumnya, model terisolasi telah terbukti cukup mewakili karakteristik klinis dan histopatologis kompleks penyakit manusia. Tapi, model kolitis yang diinduksi DSS adalah model yang paling umum digunakan yang menyediakan model yang murah, sederhana dan dapat direproduksi untuk dipelajari berbagai aspek peran musin dalam integritas penghalang, perubahan keseimbangan mikroba dan perubahan dalam metabolisme yang berhubungan dengan patogenesis IBD.

Lebih lanjut tentang peran dan fungsi penghalang usus dalam mengaktifkan sistem imun bawaan dan sistem imun adaptif di saluran usus dapat mengarah pada target terapi baru bagi IBD manusia.

DAFTAR RUJUKAN

1. De Souza HSP, Fiocchi C. Immunopathogenesis of IBD: current state of the art. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;13(1):13.
2. Qi X, Wang S, Zhang L, et al. An integrative analysis of transcriptome-wide association study and mRNA expression profile identified candidate genes for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatry Res*. 2019;282:112639.
3. Rubin GP, Hungin APS, Kelly PJ, Ling J. Inflammatory bowel disease: epidemiology and management in an English general practice population. *Aliment Pharmacol Ther*. 2000;14(12):1553–1559.
4. Chassaing B, Aitken JD, Malleshappa M, Vijay-Kumar M. Dextran sulfate sodium (DSS)-induced colitis in mice. *Curr Protoc Immunol*. 2014;104(1):15–25.
5. Eichele DD, Kharbanda KK. Dextran sodium sulfate colitis murine model: An indispensable tool for advancing our understanding of inflammatory bowel diseases pathogenesis. *World J Gastroenterol*. 2017;23(33):6016.
6. Eckmann L, Ingrid Ordás, Lars Eckmann, Mark Talamini, Daniel C Baumgart, William J Sandborn. *Lancet*. 2012;380:1606–1619.
7. Kiesler P, Fuss IJ, Strober W. Experimental models of inflammatory bowel diseases. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2015;1(2):154–170.