

KARYA AKHIR

**PENGARUH PEMBERIAN PROBIOTIK RAGI DAN BAKTERI
TERHADAP PENYEMBUHAN DIARE NONSPESIFIK
PADA ANAK**

***EFFECT OF YEAST AND BACTERIA PROBIOTICS ON THE RECOVERY
OF NON-SPECIFIC DIARRHEA IN CHILDREN***

CUT WIRDATUSSA' ADAH

C 105 18 2 006



PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)

PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN ANAK

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2023



**PENGARUH PEMBERIAN PROBIOTIK RAGI DAN BAKTERI
TERHADAP PENYEMBUHAN DIARE NONSPESIFIK
PADA ANAK**

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Spesialis Anak

Program Studi Ilmu Kesehatan Anak

Disusun dan diajukan oleh

CUT WIRDATUSSA' ADAH

Kepada

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)

PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN ANAK

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2023



Optimized using
trial version
www.balesio.com

LEMBAR PENGESAHAN TUGAS AKHIR

**PENGARUH PEMBERIAN PROBIOTIK RAGI DAN BAKTERI
TERHADAP PENYEMBUHAN DIARE NONSPESIFIK
PADA ANAK**

Disusun dan diajukan oleh:

CUT WIRDATUSA'ADAH
NIM: C105182006

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam
rangka Penyelesaian Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu
Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
Pada tanggal 26 September 2023
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama,

dr. Setia Budi Salekede, Sp.A(K)
NIP. 195805051985021001

Pembimbing Pendamping,

Dr.dr. St. Aizah Lawang, M.Kes, Sp.A(K)
NIP. 19740321 200812 2 002

Ketua Program Studi,

St. Aizah Lawang, M.Kes, Sp.A(K)
0321 200812 2 002

Dekan Fakultas/ Sekolah Pascasarjana



Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK
NIP. 19680530 199603 2 001



PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Cut Wirdatussa'adah

Nomor mahasiswa : C105 182 006

Program Studi : Ilmu Kesehatan Anak

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa karya akhir yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan karya akhir ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, September 2023

Yang Menyatakan,


Cut Wirdatussa'adah



KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT yang telah melimpahkan Rahmat dan Hidayah-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan karya akhir ini. Penulisan karya akhir ini merupakan salah satu persyaratan dalam rangka penyelesaian Program Pendidikan Dokter Spesialis di Institusi Pendidikan Dokter Spesialis Anak (IPDSA) pada Konsentrasi Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu, Universitas Hasanuddin, Makassar. Penulis menyadari sepenuhnya bahwa karya akhir ini tidak akan terselesaikan dengan baik tanpa bantuan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih yang tulus kepada **dr. Setia Budi Salekede, Sp.A (K)** sebagai pembimbing metode penelitian yang dengan penuh perhatian dan kesabaran senantiasa mengarahkan dan memberikan dorongan kepada penulis sejak awal penelitian hingga penyelesaian penulisan karya akhir ini. Ucapan terima kasih yang setulus-tulusnya penulis sampaikan kepada **DR. dr. St. Aizah Lawang, M.Kes, SpA(K)** selaku pembimbing materi dan metodologi yang di tengah kesibukan beliau masih tetap memberikan waktu dan pikiran untuk membantu penulis dalam menyelesaikan karya akhir ini.

Penulis juga menyampaikan terima kasih kepada para penguji yang telah memberikan masukan dan perbaikan dalam penulisan karya akhir ini, yaitu **Prof. dr. Syarifuddin Rauf, SpA(K), dr. Hadia Angriani, SpA(K), MARS dan DR. Ira Madeppungeng, Sp.A(K).**



Ucapan terima kasih penulis juga sampaikan kepada:

1. Rektor dan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas kesediaannya menerima penulis sebagai peserta pendidikan pada Konsentrasi Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu, Program Studi Ilmu Kesehatan Anak, Universitas Hasanuddin.

2. Koordinator Program Pendidikan Dokter Spesialis, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang senantiasa memantau dan membantu kelancaran pendidikan penulis.

3. Ketua Departemen, Ketua beserta Sekretaris Program Studi Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin beserta seluruh staf pengajar (supervisor) atas bimbingan, arahan, dan nasehat yang tulus selama penulis menjalani pendidikan. 4. Direktur RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, Direktur RSP Universitas Hasanuddin dan Direktur RS jejaring atas kesediaannya memberikan kesempatan kepada penulis untuk menjalani pendidikan di rumah sakit tersebut.

5. Semua staf administrasi Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, paramedis RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo dan RS jejaring atas bantuan dan kerjasamanya selama penulis menjalani pendidikan.

6. Kedua orang tua saya tercinta, **Ir. H. Teuku Rusdi MSc** dan **Hj. Cut Kasmawati S.Sos, MM** , beserta mertua saya **M.Nursyah** dan **Jauhari** yang senantiasa



menyediakan dan memberikan semangat sehingga penulis mampu menjalani proses pendidikan.

7. Kedua saudara kandung saya, **dr. Cut Khairunnisa'** dan **Teuku Muhammad Ilham, SH** serta anggota keluarga lainnya yang senantiasa mendukung dalam doa dan memberikan semangat sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan karya akhir ini.

8. Suami saya tercinta, **dr. Nuri Kurniawan S** dan 2 putri kami tersayang **Yasmin Fatinulsyawal dan Saffana Maulidya** atas pengertian, pengorbanan, dan kesabarannya dalam mendampingi penulis selama menjalani pendidikan serta dengan penuh kasih sayang selalu memberikan doa serta dorongan moril kepada penulis yang menjadi penyemangat dan sumber inspirasi selama menjalani proses pendidikan.

9. Semua teman sejawat peserta PPDS ilmu kesehatan anak terutama teman seangkatan "**Golden Generation**" Juli 2017 saudara dan saudari: **dr. Alief Akbar Yusuf Sp.A, dr. Gustian Rante Tiballa Sp.A, dr. Syahrurrahman, dr. Liesa Ferawati Lesomar, dan dr, Viqa Faiqah** atas bantuan dan kerjasama yang menyenangkan dalam melewati berbagai suka duka selama penulis menjalani pendidikan.

10. Teman-teman tim penelitian penulis (**dr. Clara Paranuan, dr. Muhammad Rifani, dr. Jaeqlin, dr. Khadijah A Mansur, dr. Amalia Istiqamah Alkaf**) yang telah berbaik hati membantu dan bekerjasama dengan baik selama penelitian berlangsung.



la Dinas Kesehatan Kabupaten Aceh Jaya yang telah memberikan saya an untuk dapat melanjutkan pendidikan spesialis anak.

ABSTRAK

PENGARUH PEMBERIAN PROBIOTIK RAGI DAN BAKTERI TERHADAP PENYEMBUHAN DIARE NONSPESIFIK PADA ANAK

Latar Belakang : Diare akut pada anak merupakan salah satu gejala yang paling sering dan secara global penyakit ini merupakan penyebab kematian terbesar kelima pada anak di bawah usia lima tahun. Gangguan mikroflora usus merupakan ciri khas diare. Probiotik merupakan mikroorganisme hidup dan terbukti bermanfaat sebagai tatalaksana diare. Probiotik multi strain memiliki rentang efek yang lebih luas dan memiliki mekanisme kerja untuk bersinergi dengan masing-masing *strain* didalamnya dibandingkan dengan *single strain*. Atas dasar itu, studi ini bertujuan untuk menilai keefektivitas hubungan antara pemberian probiotik ragi dan kombinasi probiotik ragi dan bakteri terhadap penyembuhan diare nonspesifik.

Metode : Penelitian ini menggunakan uji klinik acak terkontrol dengan menilai efektivitas pemberian probiotik ragi dan kombinasi probiotik ragi dan probiotik bakteri terhadap diare nonspesifik pada anak.

Hasil : Pada penelitian ini terdapat hubungan frekuensi, durasi dan konsistensi diare terhadap pemberian pada kelompok probiotik ragi dan pada kelompok pemberian probiotik ragi + bakteri pada anak dengan diare akut. Pemberian probiotik ragi + bakteri pada anak dengan diare akut mempunyai hubungan yang bermakna dengan frekuensi diare pada hari ke 3, 4 dan 5 dibandingkan pada kelompok probiotik ragi saja. Pemberian probiotik ragi + bakteri pada anak dengan diare akut mempunyai hubungan yang bermakna dengan durasi diare dibandingkan pada kelompok probiotik ragi saja. Pemberian probiotik ragi + bakteri pada anak dengan diare akut mempunyai hubungan yang bermakna dengan konsistensi diare pada hari ke 3 dan 4 dibandingkan pada kelompok probiotik ragi saja.

Kesimpulan : Pada anak dengan diare akut, pemberian probiotik ragi + bakteri mempunyai efektivitas lebih baik dalam hal frekuensi, durasi dan konsistensi diare dibandingkan pada kelompok probiotik ragi saja.

Kata kunci : *Diare Akut, Probiotik Bakteri, probiotik Ragi*



ABSTRACT

EFFECT OF PROBIOTIC YEAST AND BACTERIA ON THE RECOVERY OF NONSPECIFIC DIARRHEA IN CHILDREN

Cut Wirdatussa'adah

Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Hasanuddin University, Makassar, Indonesia

Background: Acute diarrhea in children is one of the most common symptoms and worldwide is the fifth leading cause of death in children under five years of age. Disruption of gut microflora is a hallmark of diarrhea. Probiotics are live microorganisms and have shown to be beneficial for diarrhea management. Multi-strain probiotics have a wider range of effects and have a mechanism of action to synergize with each strain compared to a single strain. Therefore, this study aims to assess the effectiveness of the relationship between the administration of yeast probiotics and a combination of yeast and bacterial probiotics on the recovery of nonspecific diarrhea.

Methods: This study used a randomized controlled clinical trial to assess the effectiveness of yeast probiotics and a combination of yeast probiotics and bacterial probiotics on nonspecific diarrhea in children.

Results: In this study, there was a relationship between the frequency, duration, and consistency of diarrhea to the administration of yeast probiotics and the administration of yeast + bacteria probiotics in children with acute diarrhea. The administration of probiotic yeast + bacteria in children with acute diarrhea has a significant relationship with the frequency of diarrhea on days 3, 4, and 5 compared to the yeast probiotic group alone. The administration of probiotic yeast + bacteria in children with acute diarrhea had a significant association with the duration of diarrhea compared to the yeast probiotic alone group. The administration of probiotic yeast + bacteria in children with acute diarrhea had a significant association with the consistency of diarrhea on days 3 and 4 compared to the probiotic yeast alone group.

Conclusion: In children with acute diarrhea, the administration of yeast + bacteria has better effectiveness in terms of frequency, duration, and consistency than in the yeast probiotic alone group.

Keywords: Acute Diarrhea, Bacterial Probiotics, Yeast probiotics



DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
LEMBAR PENGESAHAN	iii
KATA PENGANTAR.....	v
ABSTRAK.....	viii
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL.....	xiii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR SINGKATAN	xv
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah	4
1.3. Tujuan Penelitian.....	4
1.3.1. Tujuan Umum:.....	4
1.3.2. Tujuan Khusus:.....	4
1.4. Hipotesis Penelitian.....	5
Hipotesis	5
1.5. Manfaat Penelitian.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1. Diare	6
2.1.1. Definisi.....	6
2.1.2 Faktor-faktor yang Mempengaruhi Diare	7
2.1.3. Mekanisme Diare.....	11
2.1.3. Diare terkait imunologi.....	15
2.1.4. Patofisiologi.....	16
2.1.5. Dampak Diare.....	17
2.2. Mikroflora Usus.....	19
2.2.1. Perkembangan Mikroflora	19
2.2.2. Faktor-faktor yang Mempengaruhi Mikroflora	20



2.2.3. Jenis Mikroorganime Mikroflora.....	22
2.3 Probiotik	22
2.3.1. Definisi.....	23
2.3.2. Manfaat Probiotik	25
2.3.3. Mekanisme Kerja Probiotik.....	26
2.3.4. Metabolisme Probiotik.....	31
2.3.5. Saccharomyces Boulardii	32
2.3.6. Mekanisme Kerja Probiotik Saccharomyces Boulardii.....	33
2.3.7. Lactobacillus acidophilus dan Bifidobacterium	37
2.3.8. Cara Penggunaan Probiotik	38
2.3.9. Dosis Probiotik	39
2.3.10. Toksisitas Probiotik.....	41
2.3.11. Efek Samping Probiotik.....	41
2.4. Gambaran Klinik	45
2.5. Pemeriksaan Penunjang.....	46
2.6. Tata Laksana.....	46
2.6.1. Pencegahan diare	46
2.6.2. Pengobatan Diare.....	47
2.7 Kerangka Teori.....	48
BAB III KONSEP PENELITIAN	49
BAB IV METODE PENELITIAN	50
4.1. Desain Penelitian.....	50
4.2. Tempat dan Waktu penelitian.....	50
4.3. Populasi Penelitian	50
4.4. Sampel Penelitian	50
4.5. Kriteria Inklusi, Eksklusi dan drop out.	51
4.5.1. Kriteria Inklusi.....	51
4.5.2. Kriteria Eksklusi	52
4.5.3. Kriteria Drop out.....	52
4.6. Etika Penelitian dan <i>Ethical Clearance</i>	52
4.7. Cara Kerja.....	52



4.7.1. Alokasi Subyek.....	52
4.7.2. Prosedur Penelitian	53
4.7.3. Alur Penelitian	55
4.8. Identifikasi Variabel	55
4.9. Definisi Operasional dan Kriteria Obyektif	56
4.9.1. Definisi operasional	56
4.9.2. Kriteria obyektif.....	57
4.10. Pengolahan dan Analisis Data	58
BAB V HASIL PENELITIAN.....	60
5.1. Jumlah Sampel.....	60
5.2. Karakteristik Sampel Penelitian	61
5.3. Perbedaan frekuensi diare pada kelompok probiotik ragi dan probiotik ragi + bakteri.....	66
5.4. Perbedaan durasi diare pada kelompok probiotik ragi dan kelompok probiotik ragi + bakteri.....	66
5.5. Perbedaan konsistensi feses pada kelompok probiotik ragi dan probiotik ragi + bakteri	68
BAB VI PEMBAHASAN.....	71
BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN.....	78
7.1. Kesimpulan.....	78
7.2. Saran.....	78
DAFTAR PUSTAKA	80



DAFTAR TABEL

Tabel 2.1. Komposisi mikroflora usus	20
Tabel 2.2. Beberapa mikroorganisme probiotik	25
Tabel 2.3. Perbandingan mekanisme kerja probiotik bakteri dibandingkan <i>S. Boulardii</i>	34
Tabel 2.4. Beberapa Deskripsi Produk <i>S. boulardii</i> di Eropa dan Amerika	40
Tabel 5.1. Karakteristik sampel penelitian	61
Tabel 5.2. Frekuensi diare pada masing-masing kelompok.....	63
Tabel 5.3. Frekuensi diare terhadap kelompok probiotik ragi dibandingkan probiotik ragi dan bakteri.....	64
Tabel 5.4. Durasi diare pada masing-masing kelompok.....	66
Tabel 5.5. Durasi diare dengan kelompok probiotik ragi dan probiotik ragi + bakteri.....	67
Tabel 5.6. Konsistensi feses pada masing-masing kelompok.....	68
Tabel 5.7. Konsistensi feses dengan kelompok probiotik ragi dan probiotik ragi + bakteri	69



DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Microflora Usus.....	19
Gambar 2. Efek probiotik pada epitel	28
Gambar 3. Mekanisme kerja probiotik.....	31
Gambar 4. Mikrografi electron <i>S. Boulardii</i>	33
Gambar 5. Mekanisme kerja <i>S. Boulardii</i>	34
Gambar 6. <i>Lactobacillus acidophilus</i>	37
Gambar 7. Alur penelitian.....	55



DAFTAR SINGKATAN

AAD	: <i>Antibiotic-Associated Diarrhea</i>
ALRP	: Asam Lemak Rantai Pendek
ASI	: Air Susu Ibu
BB	: Berat Badan
CDC	: <i>Centers of Disease Control</i>
DNA	: <i>Deoxyribo Nucleic Acid</i>
FAO	: <i>Food and Agriculture Organization</i>
FOS	: Fruktooligosakarida
GALT	: <i>Gut Associated Lymphoid Tissue</i>
HIV	: <i>Human Immunodeficiency Virus</i>
IBD	: <i>Inflammatory Bowel Disease</i>
IBS	: <i>Irritable Bowel Syndrome</i>
IECs	: Intestinal Epithelial Cells
ILSI	: <i>International Life Science Institute</i>
ISK	: Infeksi Saluran Kemih
LAB	: Lactic Acid Bacteria
LD	: Lethal Dose
Lintas Diare	: Lima Langkah Tuntaskan Diare
LPS	: Lipopolisakarida
MODS	: <i>Multi Organ Dysfunction Syndrome</i>
mRNA	: Messenger Ribonukleat Acid
NCHS	: <i>National Center for Health Statistics</i>
NEC	: <i>Necrotizing Enterocolitis</i>
PKC	: Protein Kinase C
PP	: <i>Peyer's Patches</i>
RCT	: <i>Randomized Controlled Trial</i>
RS	: Riset Kesehatan Dasar
RUMAH SAKIT	: Rumah Sakit Umum Pusat
SCFA	: <i>Short Chain Fatty Acids</i>



SD : Standar Deviasi
sIgA : Secretary immunoglobulin A
SPSS : Statistical Program for Social Science
TB : Tinggi Badan
WHO : *World Health Organization*
ZO : Zonula Ocludens



Optimized using
trial version
www.balesio.com

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Berdasarkan data *World Health Organization* (WHO) ada 2 milyar kasus diare pada orang dewasa di seluruh dunia setiap tahun, sekitar 2,5 juta kasus kematian karena diare per tahun. Di Amerika Serikat, insidens kasus diare mencapai 200 juta hingga 300 juta kasus per tahun, sekitar 900.000 kasus diare perlu perawatan di rumah sakit. Satu studi data mortalitas nasional melaporkan lebih dari 28.000 kematian akibat diare dalam waktu 9 tahun, 51% kematian terjadi pada lanjut usia. Selain itu, diare masih merupakan penyebab kematian anak di seluruh dunia, meskipun tatalaksana sudah maju.¹

Dari semua kasus kematian anak balita karena penyakit diare, 78% terjadi di wilayah Afrika dan Asia Tenggara. Penyakit diare masih merupakan masalah kesehatan masyarakat di negara berkembang seperti di Indonesia, karena morbiditas dan mortalitas-nya yang masih tinggi.¹

Di Indonesia, menurut data dari Ditjen Kesehatan Masyarakat Kementerian Kesehatan RI pada tahun 2020 melaporkan bahwa diare merupakan penyebab kematian tertinggi kedua (12.1%) setelah pneumonia pada bayi kelompok usia 29 hari dan penyebab kematian tertinggi pertama pada balita kelompok usia 12-59 bulan sebanyak 10,7% dari seluruh penyebab kematian pada bayi dan balita¹. Menurut Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018, kejadian diare berdasarkan diagnosis tenaga kesehatan sekitar 6,8%, dengan rincian kelompok usia tertinggi pada kelompok 1-4 tahun sekitar 11,5%. Di Sulawesi Selatan khususnya, prevalensi diare menurut data Riskesdas 2018, prevalensi diare dengan diagnosis oleh tenaga Kesehatan tertinggi pada umur 1 – 4 tahun (9,75%), prevalensi diare pada balita yaitu (9,36%), prevalensi diare pada balita umur 24 – 35 bulan (12,63%). Dari hasil

nembuktikan bahwa kejadian diare masih membutuhkan perhatian khusus taksana yang baik².



Diare adalah buang air besar encer lebih dari 3 kali per hari. Buang air besar tersebut dapat atau tanpa disertai lender atau darah. Diare akut adalah diare yang berlangsung kurang dari 14 hari. Diare akut disebabkan oleh banyak penyebab antara lain infeksi (bakteri, parasit, virus), keracunan makanan, efek obat-obatan dan lain-lain.

Diare nonspesifik adalah diare yang bukan disebabkan oleh kuman khusus maupun bakteri, biasa disebabkan oleh virus, makanan yang merangsang atau tercemar toksin, gangguan pencernaan, dan sebagainya. Rotavirus merupakan penyebab utama diare akut baik di rumah sakit, puskesmas maupun di masyarakat yang menyebabkan sekitar 200.000 orang meninggal setiap tahun.³ Infeksi rotavirus memberikan perubahan pada sistem mikrovili sehingga timbul defisiensi enzim laktase sekunder yang diproduksi di ujung-ujung vili mikro yang diikuti dengan gagalnya pencernaan terhadap laktosa. Penyembuhan defisiensi laktase sekunder tergantung pada regenerasi epitel yang didukung dengan kecukupan nutrisi sebagai bahan perbaikan dan pertumbuhan sel serta dipengaruhi pula oleh ekologi intra intestinal.³

Penatalaksanaan diare akut menurut WHO terdiri dari rehidrasi (cairan oralit osmolaritas rendah), diet, zink, antibiotic selektif (sesuai indikasi), dan edukasi kepada orangtua pasien. Selain itu, beberapa *randomized controlled trials (RCT)* dan metaanalisis menyatakan bahwa probiotik efektif untuk pencegahan primer maupun sekunder serta untuk mengobati diare. Mekanisme secara singkat yaitu dengan meningkatkan kolonisasi bakteri probiotik di dalam lumen saluran cerna, sehingga seluruh epitel mukosa usus telah diduduki oleh bakteri probiotik melalui reseptor dalam sel epitel usus, sehingga tidak terdapat tempat lagi untuk bakteri pathogen melekatkan diri pada sel epitel usus dan akhirnya kolonisasi bakteri patogen tidak terjadi.⁴

Probiotik strain ragi juga memiliki manfaat yang baik terhadap penyakit diare dimana pada sebuah penelitian tentang uji klinis membandingkan efektivitas di dengan *L. rhamnosus* menyimpulkan bahwa *S. boulardii* lebih efektif jika digunakan *L. rhamnosus* dalam mengurangi resiko diare yang berhubungan penggunaan antibiotik dan mengurangi durasi diare pada anak dan dewasa.⁵



Jenis bakteri asam laktat yang umum digunakan dalam probiotik adalah genus *Lactobacillus* dan *Bifidobacterium*¹⁰. *Bifidobacterium* merupakan flora normal pada usus besar, sedangkan *Lactobacillus* lebih dominan berada di usus kecil⁹. Genus *Lactobacillus* yang memiliki kemampuan sebagai antibakteri. Bakteri tersebut mensekresikan enzim katalase yang dapat menormalkan jumlah flora normal di saluran pencernaan¹¹.

Menurut dua laporan tinjauan sistematis para peneliti dari *Cochrane Collaboration* yang menganalisis 63 penelitian untuk melihat efektivitas probiotik pada diare akut. Penelitian tersebut menunjukkan bahwa probiotik bakteri maupun ragi membantu mempersingkat penyakit rata-rata dalam satu hari. Lebih lanjut, beberapa penelitian memiliki data perbandingan antara anak terdiagnosis diare yang tidak mendapatkan probiotik dan anak yang mendapatkan probiotik. Pada anak diare dengan pemberian pengobatan sesuai standar WHO (5 lintas diare), sekitar 34 dari 100 orang bebas diare setelah tiga hari, sedangkan anak diare dengan probiotik (*Saccharomyces boulardii*; *Lactobacillus rhamnosus GG*; *Lactobacillus reuteri*) sekitar 55 dari 100 orang bebas diare setelah tiga hari.^{6,7}

Pada beberapa penelitian, beberapa probiotik strain bakteri dikombinasikan untuk mendapatkan hasil yang lebih efektif dalam pengobatan penyakit. Laporan *systematic review* yang dilakukan Mc Farland pada tahun 2021 yang membandingkan efektivitas dari probiotik single strain (*L. rhamnosus GG*) dengan *multi strain* (*L. rhamnosus GG*, *L. helveticus R52* and *B. lactis Bb12*) menyimpulkan bahwa banyaknya strain tidak secara signifikan memiliki efek terhadap semua penyakit namun pada kebanyakan kasus probiotik multi strain memiliki rentang efek yang lebih luas dan memiliki mekanisme kerja untuk bersinergi dengan masing-masing *strain* didalamnya dibandingkan dengan *single strain*¹³.

Berdasarkan uraian tersebut di atas. Maka, penelitian ini penting dilakukan guna mengetahui efektivitas dari probiotik ragi dan kombinasi probiotik ragi dan terhadap penyembuhan diare. Atas dasar inilah, maka penelitian ini perlu untuk menilai hubungan antara pemberian probiotik ragi dan kombinasi ragi dan bakteri terhadap penyembuhan diare nonspesifik.



Penelitian yang menggabungkan antara probiotik ragi dan bakteri pada anak diare masih sangat terbatas. Sampai saat ini, belum pernah ada publikasi penelitian di Indonesia yang mengeksplorasi bagaimana hubungan antara pemberian kombinasi probiotik bakteri dan ragi pada penyembuhan anak diare.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang masalah di atas, dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut :

Bagaimana efektivitas kombinasi probiotik ragi dan probiotik bakteri terhadap penyembuhan diare nonspesifik pada anak.

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum:

Menilai efektivitas pemberian kombinasi probiotik ragi dan probiotik bakteri terhadap diare nonspesifik pada anak.

1.3.2. Tujuan Khusus:

- Menentukan anak dengan diare nonspesifik setelah pemeriksaan feses rutin dan darah rutin.
- Menilai frekuensi, konsistensi, durasi pada anak diare nonspesifik setelah diberikan probiotik ragi.
- Menilai frekuensi, konsistensi, durasi pada anak diare nonspesifik setelah diberikan kombinasi probiotik bakteri dan ragi.
- Membandingkan frekuensi, konsistensi, dan durasi diare nonspesifik setelah tatalaksana diare antara probiotik ragi, dan kombinasi probiotik bakteri dan ragi.



1.4. Hipotesis Penelitian

Hipotesis

Hipotesis yang diajukan pada penelitian ini adalah :

1. Frekuensi diare kelompok anak yang mendapat pengobatan kombinasi probiotik ragi (*Saccharomyces Boulardii*) dan bakteri lebih sedikit dibandingkan dengan kelompok yang mendapat probiotik ragi saja.
2. Durasi diare kelompok anak yang mendapat pengobatan kombinasi probiotik ragi (*Saccharomyces Boulardii*) dan bakteri lebih singkat dibandingkan dengan kelompok yang mendapat probiotik ragi saja.
3. Konsistensi feses kelompok anak yang mendapat pengobatan kombinasi probiotik ragi (*Saccharomyces Boulardii*) dan bakteri lebih cepat ada ampas/lunak dibandingkan dengan kelompok yang mendapat probiotik ragi saja.

1.5. Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat sebagai berikut

1. Memberikan informasi ilmiah tentang efektivitas terapi kombinasi probiotik ragi dan bakteri bersama dengan pengobatan standar dalam memperpendek lama diare dan mengurangi frekuensi diare per hari pada penderita diare nonspesifik pada anak.
2. Dapat mendukung terapi dalam penanggulangan diare nonspesifik pada anak sehingga dapat dicapai efektivitas dan efisiensi dalam pengobatan penderita.
3. Memberikan sumbangan ilmiah untuk digunakan sebagai data dasar dalam penelitian-penelitian tentang patomekanisme kombinasi probiotik ragi dan bakteri dalam hal percepatan penyembuhan diare nonspesifik pada anak.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Diare

2.1.1. Definisi

Diare akut adalah buang air besar pada bayi atau anak lebih dari 3 kali perhari, disertai perubahan konsistensi tinja menjadi cair dengan atau tanpa lendir dan darah yang berlangsung kurang dari satu minggu. Pada bayi yang minum ASI sering frekuensi buang air besarnya lebih dari 3 – 4 kali per hari, keadaan ini tidak dapat disebut diare, tetapi masih bersifat fisiologis atau normal. Selama berat badan bayi meningkat normal, hal tersebut tidak tergolong diare, tetapi merupakan intoleransi laktosa sementara akibat belum sempurnanya perkembangan saluran cerna. Untuk bayi yang minum ASI secara eksklusif definisi diare yang praktis adalah meningkatnya frekuensi buang air besar atau konsistensinya menjadi cair yang menurut ibunya abnormal atau tidak seperti biasanya. Kadang – kadang pada seorang anak buang air besar kurang dari 3 kali perhari, tetapi konsistensinya cair, keadaan ini sudah dapat disebut diare¹⁵.

Diare akut adalah diare yang berlangsung kurang dari 14 hari dengan pengeluaran tinja yang lunak atau cair yang sering. Diare kronik adalah diare yang berlangsung terus menerus selama lebih dari 14 hari¹⁶.

Diare spesifik adalah diare yang disebabkan oleh infeksi virus, bakteri atau parasite . Sedangkan diare nonspesifik adalah diare yang bukan disebabkan oleh kuman khusus maupun bakteri, biasa disebabkan oleh virus, makanan yang merangsang atau tercemar toksin, gangguan pencernaan, dan sebagainya. Pada pemeriksaan feses rutin diare non spesifik, tidak ditemukan adanya lender, darah, leukosit, eritrosit, serta tidak ditemukan adanya bakteri, parasite dan virus tertentu.

Rotavirus merupakan penyebab utama diare akut baik di rumah sakit, puskesmas li masyarakat yang menyebabkan sekitar 200.000 orang meninggal setiap feksi rotavirus memberikan perubahan pada sistem mikrovili sehingga fisiensi enzim laktase sekunder yang diproduksi di ujung-ujung vili mikro



yang diikuti dengan gagalnya pencernaan terhadap laktosa. Penyembuhan defisiensi laktase sekunder tergantung pada regenerasi epitel yang didukung dengan kecukupan nutrisi sebagai bahan perbaikan dan pertumbuhan sel serta dipengaruhi pula oleh ekologi intra intestinal.³

2.1.2 Faktor-faktor yang Mempengaruhi Diare

a. Infeksi

Infeksi penyebab diare dapat dibagi dalam infeksi parenteral dan infeksi enteral. Sebagian besar infeksi usus bersifat asimtomatik dan proporsi asimtomatik ini meningkat setelah umur 2 tahun dikarenakan pembentukan imunitas aktif. Pada infeksi asimtomatik yang mungkin berlangsung beberapa hari atau minggu, tinja penderita mengandung virus, bakteri atau kista protozoa yang infeksius. Orang dengan infeksi asimtomatik berperan penting dalam penyebaran banyak enteropatogen terutama bila mereka tidak menyadari adanya infeksi, tidak menjaga kebersihan dan berpindah-pindah dari satu tempat ke tempat yang lain. Penyebab infeksi utama timbulnya diare adalah golongan virus, bakteri, dan parasit. Rotavirus merupakan penyebab utama diare akut pada anak. Sedangkan bakteri penyebab diare tersering antara lain ETEC, *Shigella*, *Campylobacter*^{17,18}.

b. Umur

Faktor umur Sebagian besar episode diare terjadi pada 2 tahun pertama kehidupan. Insidensi tertinggi terjadi pada kelompok umur 6 – 11 bulan pada saat diberikan makanan pendamping ASI. Pola ini menggambarkan kombinasi efek penurunan kadar antibodi ibu, kurangnya kekebalan aktif bayi, pengenalan makanan yang mungkin terkontaminasi bakteri tinja dan kontak langsung dengan tinja manusia atau binatang pada saat bayi mulai merangkak. Kebanyakan enteropatogen merangsang paling tidak sebagian kekebalan melawan infeksi atau penyakit yang berulang, yang membantu menjelaskan menurunnya insiden pada anak yang lebih besar dan pada orang dewasa.¹⁵



engaruh umur tampak jelas pada manifestasi diare. Komplikasi lebih terjadi pada umur di bawah 2 bulan, dan makin muda usia bayi makin lama

kesembuhan diarenya. Kerusakan mukosa usus yang menimbulkan diare dapat terjadi karena gangguan integritas mukosa usus yang banyak dipengaruhi dan dipertahankan oleh sistem imunologik intestinal serta regenerasi epitel usus yang pada masa bayi muda masih terbatas kemampuannya^{17,18}.

c. Status Gizi

Diare anak dengan malnutrisi cenderung lebih berat, lebih lama dan angka kematiannya lebih tinggi dibandingkan dengan diare pada anak dengan gizi baik. Malnutrisi terjadi melalui beberapa mekanisme, meliputi penekanan faktor imunitas, perubahan struktur mukosa usus serta defisiensi mikronutrien seng dan vitamin A. Seng berperan dalam imunitas tubuh melalui peranannya dalam proses limfoproliferatif maupun efek antioksidan. Serta berperan pula dalam pertumbuhan sel, terutama dalam pembelahan sel, berkaitan dengan perbaikan jaringan rusak maupun penyembuhan luka. Adanya defisiensi seng memperpanjang mekanisme penyembuhan luka pada saluran cerna menyebabkan abnormalitas morfologi mukosa, sehingga fungsi absorpsi nutrisi dalam lumen usus terganggu dan meningkatkan permeabilitas usus terhadap makanan atau antigen mikroba. Defisiensi vitamin A pada malnutrisi akan mengganggu respon imun terhadap infeksi saluran cerna. Hal ini dikarenakan terganggunya respon antibody dan *cell-mediated*. Di sisi lain, keadaan malnutrisi menyebabkan perubahan struktur mukosa berupa atrofi villi, aktifitas enzim disakaridase terganggu, gangguan absorpsi monosakarida, motilitas usus abnormal dan perubahan flora usus.¹⁶

d. Lingkungan

Sebagian besar penularan penyakit diare adalah melalui dubur, kotoran dan mulut. Dalam hal mengukur kemampuan penularan penyakit di samping tergantung jumlah dan kekuatan penyebab penyakit, juga tergantung dari kemampuan lingkungan untuk menghidupinya, serta mengembangkan kuman penyebab

diare. Sehingga dapat dikatakan bahwa penularan penyakit diare an hasil dari hubungan antara a) faktor jumlah kuman yang disekresi a atau *carrier*), b) kemampuan kuman untuk hidup di lingkungan, dan c)



dosis kuman untuk menimbulkan infeksi, d) disamping ketahanan pejamu untuk menghadapi mikroba tadi. Perubahan atau perbaikan air minum dan jamban secara fisik tidak menjamin hilangnya penyakit diare, tetapi perubahan sikap dan tingkah laku manusia yang memanfaatkan sarana tersebut di atas sangat menentukan keberhasilan perbaikan sanitasi dalam mengurangi masalah diare^{17,18}.

e. Susunan Makanan

Faktor susunan makanan terhadap terjadinya diare tampak sebagai kemampuan usus untuk menghadapi kendala yang berupa antigen, osmolaritas, malabsorpsi dan mekanik.

f. Faktor musim

Variasi pola musiman diare dapat terjadi menurut letak geografis. Didaerah sub tropik, diare karena bakteri lebih sering terjadi pada musim panas, sedangkan diare karena virus terutama rotavirus puncaknya terjadi pada musim dingin. Didaerah tropik (termasuk Indonesia), diare yang disebabkan oleh rotavirus dapat terjadi sepanjang tahun dengan peningkatan sepanjang musim kemarau, sedangkan diare karena bakteri cenderung meningkat pada musim hujan.¹⁵

g. Diare pada Pasien Immunocompromise

Individu dengan penyakit immunocompromise, seperti limfoma, transplantasi sumsum tulang, atau infeksi HIV berisiko lebih tinggi untuk mengalami infeksi yang disebabkan oleh patogen usus dibandingkan individu sehat. Diare dilaporkan terjadi pada 60% dari pasien dengan acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) di negara-negara industri dan 95% pasien AIDS di negara-negara berkembang. Patogen yang paling sering dijumpai adalah *Cryptosporidium parvum*, *Isospora belli*, *Cyclospora*, *Microsporidium*, *Salmonella enteritidis*, *Campylobacter*, *Shigella spp*, *Mycobacterium avium complex*, *Cytomegalovirus*, *simplex*, dan *Adenovirus*. Prevalensi diare akibat berbagai patogen tersebut di negara-negara dengan AIDS dilaporkan terus menurun dengan semakin luasnya pemberian terapi antiretroviral, walaupun diare masih sering dijumpai pada kelompok pasien dengan AIDS. Infeksi oleh *Cryptosporidium* tampil sebagai penyakit diare dengan dehidrasi berat,



namun dapat sembuh sendiri pada pasien dengan hitung CD4 >150 sel/mm³ sama seperti pada individu dengan fungsi imun yang normal. Sebaliknya, pada pasien HIV dengan fungsi imun yang lebih buruk terjadi penyakit yang lebih berat dan tidak dapat mengalami remisi. Cyclospora dan Microsporidium merupakan patogen usus kecil. Gambaran klinis diare yang disebabkan oleh Cyclospora khas dengan lamanya yang rerata >3 minggu, disertai rasa letih dan lemah yang kuat. Dehidrasi pada diare akibat infeksi Microsporidium biasanya lebih ringan dibandingkan pada diare yang disebabkan oleh Cryptosporidium. Gejala inflamasi, seperti perut kembung, kram, dan banyak flatus biasa dijumpai. Microsporidium jarang menyebabkan diare pada pejamu yang immunocompetent.

h. Diare karen antibiotik.

Antibiotik sangat mengganggu bakteri di flora usus yang biasanya hidup di usus besar, karena dapat menghancurkan bakteri yang menguntungkan bersama bakteri yang potensial berbahaya. Tanpa jumlah yang cukup dari bakteri yang “baik” maka bakteri yang “buruk” yang resisten terhadap antibiotik yang Anda minum dapat tumbuh di luar kendali, menghasilkan racun yang dapat merusak dinding usus dan memicu peradangan. Bakteri bertanggung jawab untuk semua kasus kolitis pseudomembranosa dan diare karena antibiotik yang berat adalah Clostridium difficile. Selain mengganggu keseimbangan mikroorganisme dalam saluran pencernaan Anda, antibiotik juga dapat mempengaruhi :

- ❖ peristaltik usus : Antibiotik seperti eritromisin, dapat menyebabkan makanan terlalu cepat untuk meninggalkan lambung, sehingga menyebabkan mual dan muntah. Antibiotik lain dapat meningkatkan kontraksi usus, mempercepat laju makanan melalui usus halus sehingga berperan terhadap diare.
- ❖ pemecahan makanan : Antibiotik dapat mempengaruhi cara tubuh emetabolisme asam lemak.



2.1.3. Mekanisme Diare.¹⁵

Terdapat beberapa pembagian diare:

1. Pembagian diare menurut etiologi
2. Pembagian diare menurut mekanismenya yaitu gangguan
 - a. Absorpsi
 - b. Sekresi.
 - c. Motilitas usus
3. Pembagian diare menurut lamanya diare
 - a. Diare akut yang berlangsung kurang dari 14 hari.
 - b. Diare kronik yang berlangsung lebih dari 14 hari dengan etiologi non-infeksi.
 - c. Diare persisten yang berlangsung lebih dari 14 hari dengan etiologi infeksi.

Gangguan absorpsi atau diare osmotik.

Secara umum terjadi penurunan fungsi absorpsi oleh berbagai sebab seperti celiac sprue, atau karena:

- a. mengkonsumsi magnesium hidroksida
- b. defisiensi sukrase-isomaltase adanya laktase defisien pada anak yang lebih besar
- c. adanya bahan yang tidak diserap, menyebabkan bahan intraluminal pada usus halus bagian proksimal tersebut bersifat hipertonis dan menyebabkan hiperosmolaritas. Akibat perbedaan tekanan osmose antara lumen usus dan darah maka pada segmen usus jejunum yang bersifat permeabel, air akan mengalir ke arah lumen jejunum, sehingga air akan banyak terkumpul air dalam lumen usus. Na akan mengikuti masuk ke dalam lumen, dengan demikian akan terkumpul cairan intraluminal yang besar dengan kadar Na yang normal. Sebagian kecil cairan ini akan diabsorpsi kembali, akan tetapi lainnya akan tetap di lumen oleh karena ada bahan yang tidak dapat diserap seperti Mg, se, sukrose, laktose, maltose di segmen ileum dan melebihi kemampuan absorpsi kolon, sehingga terjadi diare. Bahan-bahan seperti karbohidrat dari jus



buah, atau bahan yang mengandung sorbitol dalam jumlah berlebihan, akan memberikan dampak yang sama.

Keadaan seperti short bowel syndrom, celiac, protein, peptida, tepung, asam amino dan monosakarida mempunyai peran pada gerakan osmotik pada lumen usus. Kerusakan sel (yang secara normal akan menyerap Na dan air) dapat disebabkan virus atau kuman, seperti Salmonella, Shigella atau Campylobacter. Sel tersebut juga dapat rusak karena inflammatory bowel disease idiopatik, akibat toksin atau obat-obat tertentu. Gambaran karakteristik penyakit yang menyebabkan malabsorpsi usus halus adalah atrofi villi. Lebih lanjut, mikroorganisme tertentu (bakteri tumbuh lampau, giardiasis, dan enteroadheren E. coli) menyebabkan malabsorpsi nutrisi dengan merubah faal membran brush border tanpa merusak susunan anatomi mukosa. Maldigesti protein lengkap, karbohidrat, dan trigliserid diakibatkan insufisiensi eksokrin pankreas menyebabkan malabsorpsi yang signifikan dan mengakibatkan diare osmotik.

Gangguan atau kegagalan ekskresi pankreas menyebabkan kegagalan pemecahan kompleks protein, karbohidrat, trigliserid, selanjutnya menyebabkan maldigesti, malabsorpsi dan akhirnya menyebabkan diare osmotik. Steatorrhe berbeda dengan malabsorpsi protein dan karbohidrat dengan asam lemak rantai panjang intraluminal, tidak hanya menyebabkan diare osmotik, tetapi juga menyebabkan paku sekresi Cl⁻ sehingga diare tersebut dapat disebabkan malabsorpsi karbohidrat oleh karena kerusakan difusi mukosa usus, defisiensi sukrosa, isomaltosa dan defisiensi congenital laktase, pemberian obat pencahar; laktulose, pemberian Mg hydroxide (misalnya susu Mg), malabsorpsi karbohidrat yang berlebihan pada hipermotilitas pada kolon iritabel. Mendapat cairan hipertonis dalam jumlah besar dan cepat, menyebabkan kekambuhan diare. Pemberian makan/minum yang tinggi KH, setelah mengalami diare, menyebabkan kekambuhan diare. Infeksi virus yang menyebabkan kerusakan mukosa sehingga menyebabkan gangguan sekresi enzim laktase, menyebabkan gangguan absorpsi

ctose.



Gangguan sekresi atau diare sekretorik

a. Hiperplasia kriptas.

Teoritis adanya hiperplasia kriptas akibat penyakit apapun, dapat menyebabkan

sekresi intestinal dan diare. Pada umumnya penyakit ini menyebabkan atrofi vili.

b. Luminal secretagogues

Dikenal 2 bahan yang menstimulasi sekresi lumen yaitu enterotoksin bakteri dan bahan kimia yang dapat menstimulasi seperti laksansia, garam empedu bentuk dihydroxy, serta asam lemak rantai panjang. Toksin penyebab diare ini terutama bekerja dengan cara meningkatkan konsentrasi intrasel cAMP, cGMP atau Ca^{++} yang selanjutnya akan mengaktifkan protein kinase. Pengaktifan protein kinase akan menyebabkan fosforilasi membran protein sehingga mengakibatkan perubahan saluran ion, akan menyebabkan Cl^- di kriptas keluar. Di sisi lain terjadi peningkatan pompa natrium, dan natrium masuk kedalam lumen usus bersama Cl^-

Bahan laksatif dapat menyebabkan bervariasi efek pada aktivitas NaK -ATPase. Beberapa diantaranya memacu peningkatan kadar cAMP intraseluler, meningkatkan permeabilitas intestinal dan sebagian menyebabkan kerusakan sel mukosa. Beberapa obat menyebabkan sekresi intestinal. Penyakit malabsorpsi seperti reseksi ileum dan penyakit Crohn dapat menyebabkan kelainan sekresi seperti menyebabkan peningkatan konsentrasi garam empedu, lemak.

c. Blood-Borne Secretagogues.

Diare sekretorik pada anak-anak di negara berkembang, umumnya disebabkan enterotoksin E coli atau Cholera. Berbeda dengan negara berkembang, di negara maju, diare sekretorik jarang ditemukan, apabila ada kemungkinan disebabkan obat atau tumor seperti ganglioneuroma atau neuroblastoma yang

silkan hormon seperti VIP. Pada orang dewasa, diare sekretorik berat kan neoplasma pankreas, sel non-beta yang menghasilkan VIP, tidak pankreas, hormon sekretorik lainnya (sindroma watery diarrhea



hypokalemia achlorhydria (WDHA). Diare yang disebabkan tumor ini termasuk jarang.⁵ Semua kelainan mukosa usus, berakibat sekresi air dan mineral berlebihan pada vilus dan kriptas serta semua enterosit terlibat dan dapat terjadi mukosa usus dalam keadaan normal.

Diare akibat gangguan peristaltik

Meskipun motilitas jarang menjadi penyebab utama malabsorpsi, tetapi perubahan motilitas mempunyai pengaruh terhadap absorpsi. Baik peningkatan ataupun penurunan motilitas, keduanya dapat menyebabkan diare. Penurunan motilitas dapat mengakibatkan bakteri tumbuh lampau yang menyebabkan diare. Perlambatan transit obat-obatan atau nutrisi akan meningkatkan absorpsi. Kegagalan motilitas usus yang berat menyebabkan stasis intestinal berakibat inflamasi, dekonjugasi garam empedu dan malabsorpsi. Diare akibat hiperperistaltik pada anak jarang terjadi. Watery diare dapat disebabkan karena hipermotilitas pada kasus kolon irritable pada bayi. Gangguan motilitas mungkin merupakan penyebab diare pada thyrotoksikosis, malabsorpsi asam empedu dan berbagai penyakit lain.

Diare inflamasi

Proses inflamasi di usus halus dan kolon menyebabkan diare pada beberapa keadaan. Akibat kehilangan sel epitel dan kerusakan tight junction, tekanan hidrostatis dalam pembuluh darah dan limfatik menyebabkan air, elektrolit, mukus, protein dan seringkali sel darah merah dan sel darah putih menumpuk dalam lumen. Biasanya diare akibat inflamasi ini berhubungan dengan tipe diare lain seperti diare osmotik dan diare sekretorik.

Bakteri enteral patogen akan mempengaruhi struktur dan fungsi tight junction, menginduksi sekresi cairan dan elektrolit, dan akan mengaktifkan kaskade inflamasi. Efek infeksi bakterial pada tight junction akan mempengaruhi anatomis dan fungsi absorpsi yaitu cytoskeleton dan perubahan susunan penelitian oleh Berkes J dkk. 2003 menunjukkan bahwa peranan bakteri patogen pada diare terletak pada perubahan barrier tight junction oleh toksin



atau produk kuman yaitu perubahan pada cellular cytoskeleton dan spesifik tight junction. Pengaruh itu bisa pada kedua komponen tersebut atau salah satu komponen saja sehingga akan menyebabkan hipersekresi chlorida yang akan diikuti natrium dan air. Sebagai contoh *C. difficile* akan menginduksi kerusakan cytoskeleton maupun protein, *Bacteroides fragilis* menyebabkan degradasi proteolitik protein tight junction, *V cholera* mempengaruhi distribusi protein tight junction, sedangkan EPEC menyebabkan akumulasi protein cytoskeleton.

2.1.3. Diare terkait imunologi

Diare terkait imunologi dihubungkan dengan reaksi hipersensitivitas tipe I, III dan IV. Reaksi tipe I yaitu terjadi reaksi antara sel mast dengan IgE dan alergen makanan. Reaksi tipe III misalnya pada penyakit gastroenteropati, sedangkan reaksi tipe IV terdapat pada Coeliac disease dan protein loss enteropathies. Pada reaksi tipe I, alergen yang masuk tubuh menimbulkan respon imun dengan dibentuknya IgE yang selanjutnya akan diikat oleh reseptor spesifik pada permukaan sel mast dan basofil. Bila terjadi aktivasi akibat paparan berulang dengan antigen yang spesifik, sel mast akan melepaskan mediator seperti histamin, ECF-A, PAF, SRA-A dan prostaglandin. Pada reaksi tipe III terjadi reaksi kompleks antigen-antibodi dalam jaringan atau pembuluh darah yang mengaktifkan komplemen. Komplemen yang diaktifkan kemudian melepaskan Macrophage Chemotactic Factor yang akan merangsang sel mast dan basofil melepas berbagai mediator. Pada reaksi tipe IV terjadi respon imun seluler, disini tidak terdapat peran antibodi. Antigen dari luar dipresentasikan sel APC (Antigen Presenting Cell) ke sel Th1 yang MHC-II dependen. Terjadi pelepasan berbagai sitokin seperti MIF, MAF dan IFN- γ oleh Th1. Sitokin tersebut akan mengaktifasi makrofag dan menimbulkan kerusakan jaringan. Berbagai mediator diatas akan menyebabkan luas permukaan mukosa berkurang akibat kerusakan jaringan, merangsang sekresi klorida diikuti oleh air.



2.1.4. Patofisiologi

Berdasarkan gangguan fungsi fisiologis saluran cerna dan macam penyebab diare, maka patofisiologi diare dapat dibagi dalam tiga macam kelainan pokok yang berupa¹⁹ :

a. Kelainan Gerakan Transmukosal Air dan Elektrolit

Gangguan reabsorpsi pada sebagian kecil usus halus sudah dapat menyebabkan diare. Disamping itu peranan faktor infeksi pada patogenesis diare akut adalah penting, karena dapat menyebabkan gangguan sekresi (diare sekretorik), difusi (diare osmotik), malabsorpsi dan keluaran langsung. Faktor lain yang cukup penting dalam diare adalah empedu, karena dehidrosilasi asam dioksikolik dalam empedu akan mengganggu fungsi mukosa usus, sehingga sekresi cairan di jejunum dan kolon serta menghambat reabsorpsi cairan di kolon. Diduga bakteri mikroflora usus turut memegang peranan dalam pembentukan asam dioksikolik tersebut. Hormon-hormon saluran diduga juga dapat mempengaruhi absorpsi air pada manusia, antara lain gastrin, sekretin, kolesistokinin dan glikogen. Suatu perubahan pH cairan usus seperti terjadi pada Sindrom Zollinger Ellison atau pada jejunitis dapat juga menyebabkan diare¹⁹.

b. Kelainan Laju Gerakan Bolus Makanan dalam Lumen Usus

Suatu proses absorpsi dapat berlangsung sempurna dan normal bila bolus makanan tercampur baik dengan enzim-enzim saluran cerna dan berada dalam keadaan yang cukup tercerna. Juga waktu sentuhan yang adekuat antara kim dan permukaan mukosa usus halus diperlukan untuk absorpsi yang normal. Motilitas usus merupakan faktor yang berperanan penting dalam ketahanan lokal mukosa usus. Hipomotilitas dan stasis dapat menyebabkan mikroba usus berkembang biak secara berlebihan, yang kemudian dapat merusak mukosa usus. Kerusakan mukosa usus akan menimbulkan gangguan digesti dan absorpsi, yang kemudian akan terjadi diare. Selain itu hipermotilitas dapat memberikan efek langsung sebagai diare^{17,18}.



c. Kelainan Tekanan Osmotik dalam Lumen Usus

Dalam beberapa keadaan tertentu setiap pembebanan usus yang melebihi kapasitas dari pencernaan dan absorpsinya akan menimbulkan diare. Adanya malabsorpsi karbohidrat, lemak, dan protein akan menimbulkan kenaikan daya tekanan osmotik intra lumen, yang akan menimbulkan gangguan absorpsi air. Malabsorpsi karbohidrat pada umumnya sebagai malabsorpsi laktosa, yang terjadi karena defisiensi enzim laktase. Dalam hal ini laktosa yang terdapat dalam susu mengalami hidrolisis yang tidak sempurna sehingga kurang diabsorpsi oleh usus halus¹⁹.

2.1.5. Dampak Diare

a. Kehilangan Air dan Elektrolit

Kehilangan air dan elektrolit (dehidrasi), serta gangguan keseimbangan asam basa disebabkan oleh: (1) *previous water losses*, kehilangan cairan sebelum pengelolaan, sebagai defisiensi cairan, (2) *normal water losses*, berupa kehilangan cairan karena fungsi fisiologis, (3) *concomittant water losses*, berupa kehilangan cairan waktu pengelolaan, dan (4) masukan makanan yang kurang selama sakit, berupa kekurangan masukan cairan karena anoreksia atau muntah¹⁹.

Mekanisme kekurangan cairan pada diare dapat terjadi karena: (1) pengeluaran usus yang berlebihan, karena sekresi mukosa usus yang berlebihan atau difusi cairan tubuh akibat tekanan osmotik intra lumen yang tinggi, (2) masukan cairan yang kurang, karena muntah, anoreksia, pembatasan makan dan minum, keluaran cairan tubuh yang berlebihan (demam atau sesak napas)¹⁹.

b. Gangguan Gizi

Gangguan gizi pada penderita diare dapat terjadi karena: (1) masukan makanan berkurang, (2) gangguan penyerapan makanan, (3) katabolisme dan, (4) pengeluaran langsung¹⁹.



c. Perubahan Ekologi dan Ketahanan Usus

Kejadian diare akut pada umumnya disertai dengan kerusakan mukosa usus, keadaan ini dapat diikuti dengan gangguan pencernaan karena deplesi enzim. Akibat lebih lanjut adalah timbulnya hidrolisis nutrien yang kurang tercerna sehingga dapat menimbulkan peningkatan hasil metabolit yang berupa substansi karbohidrat dan asam hidrolisatnya. Keadaan ini akan merubah ekologi kimiawi isi lumen usus, yang dapat menimbulkan keadaan bakteri tumbuh lampau, yang berarti merubah ekologi mikroba isi usus. Bakteri tumbuh lampau akan memberikan kemungkinan terjadinya dekonjugasi garam empedu sehingga terjadi peningkatan jumlah asam empedu yang dapat memberikan timbulnya kerusakan mukosa usus lebih lanjut. Keadaan ini dapat pula disertai dengan gangguan mekanisme ketahanan lokal pada usus, baik yang disebabkan oleh kerusakan mukosa usus maupun perubahan ekologi isi usus¹⁵.

d. Gangguan asam basa

Gangguan keseimbangan asam basa terjadi karena kehilangan natrium bicarbonat bersama tinja, metabolisme lemak tidak sempurna sehingga kotoran tertimbun dalam tubuh, terjadi penimbunan asam laktat karena adanya anoreksia jaringan. Produk metabolisme yang bersifat asam meningkat karena dapat dikeluarkan oleh ginjal dan terjadinya pemindahan ion natrium dari cairan ekstraselular kedalam cairan intraselular.

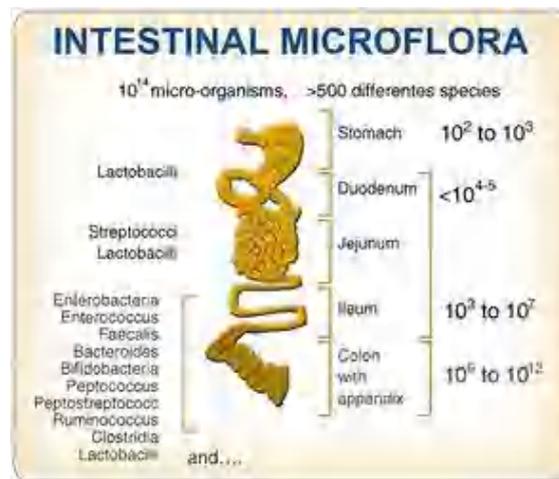
e. Gangguan sirkulasi

Dapat terjadi shock hipovolemik akibat persuasi jaringan berkurang dan terjadi Hipoksia Asidosis yang bertambah berat dapat mengakibatkan perdarahan pada otak, kesadaran menurun dan jika tidak segera diatasi dapat menyebabkan kematian.



2.2. Mikroflora Usus

Saluran cerna merupakan suatu ekosistem tersendiri, dengan luas permukaan kurang lebih 200 m². Di dalamnya hidup sekitar 10¹⁴ bakteri yang terdiri dari kurang lebih 400 spesies. Mikroflora ini memiliki peranan penting dalam menjaga kesehatan saluran cerna. Gangguan pada mikroflora ini dapat menyebabkan gangguan integritas barier usus²⁰.



Gambar 1. Mikroflora Usus

2.2.1. Perkembangan Mikroflora

Pada saat di dalam kandungan usus mungkin dalam keadaan steril, dan keadaan ini berubah ketika bayi dilahirkan karena adanya bakteri seperti Bifidobacteria dan Lactobacilli dari jalan lahir. Bayi yang dilahirkan secara sectio caesar memiliki komposisi mikroflora yang berbeda. Beberapa bukti menunjukkan bayi yang dilahirkan secara alami memiliki resiko yang lebih kecil untuk terjadinya enterokolitis nekrotikans.

Mikroflora bayi yang mendapatkan ASI didominasi oleh Bifidobacteria dan *lactic acid* bacteria, dengan sedikit Bacteroides, Clostridia, dan Coliform. Sedangkan bayi yang minum susu formula, cenderung menunjukkan komposisi mikroflora yang berbeda dengan dominasi Bacteroides, Clostridia, dan bakteri



Tabel 2.1. Komposisi mikroflora usus

DOMINAN	MINOR
Bacteroides 10-11	Veillonella 5-7
Bifidobacteria 10-11	Enterococci 5-7
Fusobacteria 7-10	Bacilli ND-5
Eubacteria 7-10	Micrococci/Staphylococci ND-4
Lactobacilli 7-9	Methanogens
Streptococci 6-8	Sulphate-reducing bacteria
Clostridia 6-10	Anaerobic cocci
Enterobacteria 6-8	Lainnya

Dinyatakan dalam Log¹⁰ bakteri per gram feses

Perkembangan mikroflora selanjutnya terjadi pada saat penyapihan dimana bayi mulai mendapatkan makanan padat. Komposisi mikroflora mulai lebih kompleks dan mulai menyerupai mikroflora orang dewasa. Saat ini Bacteroides dan bakteri gram negatif mulai mendominasi dengan kisaran yang lebar, seperti yang tampak pada tabel 2.1²¹.

2.2.2. Faktor-faktor yang Mempengaruhi Mikroflora

Kemampuan mikroorganisme untuk bertahan hidup dalam lumen saluran cerna ditentukan oleh sifat dari mikroorganisme itu sendiri, factor dari pejamu, dan kondisi lingkungan.

1. Sifat Mikroorganisme

Mikroorganisme mendapatkan energi dengan tiga mekanisme dasar: fermentasi, respirasi, dan fotosintesis. Pada bayi sehat, lebih kurang 8 % laktosa mencapai kolon. Pada keadaan malabsorpsi karbohidrat jumlahnya akan bertambah besar. Karbohidrat ini melalui peningkatan tekanan osmotik lumen kolon secara potensial dapat menimbulkan diare. Tetapi hal ini tidak terjadi, karena sekitar 2/3



ohidrat ini akan diuraikan mikroflora kolon menjadi asam lemak rantai ALRP). Secara teoritis ALRP akan meningkatkan tekanan osmotik, tetapi dapat diserap mukosa kolon, akan menguntungkan dalam rangka konservasi

energi. Sisa disakarida atau monosakarida 1/3 nya akan diubah mikroflora menjadi molekul makro, sehingga tidak menimbulkan beban osmotik. Mekanisme ini dinamakan penyelamatan kolon. Peragian karbohidrat ini tergantung pH. Makin rendah pH makin rendah proses peragian, sehingga di satu titik mekanisme ini akan berhenti. Terdapat perkecualian pada bakteriasidofilik seperti *Lactobacillus* atau *Bifidobacterium* yang mempunyai jalur alternatif, yaitu meskipun pH turun mereka masih dapat melakukan fermentasi. Adanya bakteri tersebut menyebabkan komposisi mikroflora kolon menjadi lebih menguntungkan atau kurang berbahaya²².

2. Faktor Pejamu

Kecepatan pasase isi saluran cerna sangat berpengaruh terhadap jumlah kuman yang tumbuh dalam bagian usus tertentu. Pada usus halus, rongga usus seperti dibilas, sehingga jumlah kuman yang bersarang tidak sempat menjadi terlalu tinggi. Secara klinis diketahui terhambatnya mekanisme pembilasan, misalnya pada ileus merupakan salah satu penyebab tumbuh ganda mikroorganisme di usus halus. Peristaltik dan sistem katup pada saluran cerna menjamin pasase oro-anal. Jika terjadi anti peristaltik, atau sistem katup tidak efektif, isi saluran cerna yang lebih distal dapat mencemari bagian yang lebih proksimal. Secara klinis kita menemukan kontaminasi usus halus oleh isi kolon jika valvula ileocaecal tidak berfungsi, misalnya pada reseksi daerah ileocaecal atau anastomose usus halus dengan kolon. Gejala yang ditimbulkannya dinamakan sindroma kontaminasi usus halus²².

3. Kondisi Lingkungan

Berbagai zat di dalam saluran cerna dapat menghambat pertumbuhan mikroorganisme tertentu. Enzim, terutama enzim proteolitik, imunoglobulin, terutama IgA, dan sel imunokompeten, serta garam empedu dapat menghambat pertumbuhan mikroorganisme. Antibiotik, baik yang diberikan secara oral maupun diberikan secara parenteral mempengaruhi komposisi mikroflora usus. Secara mikroorganisme yang sensitif akan dihambat, sedang mikroorganisme yang akan mendapat kesempatan menggandakan pertumbuhannya. Bayi baru



lahir yang mendapat antibiotika lebih dari tiga hari, mikroflora ususnya mengandung lebih banyak bakteri yang resisten terhadap aminoglikosida²².

2.2.3. Jenis Mikroorganisme Mikroflora

Jenis mikroorganisme mikroflora usus lazim dikelompokkan menjadi mikroorganisme patogen, mikroorganisme potensial patogen (mikroorganisme oportunistik), serta mikroorganisme tidak patogen (komensal). Mikroorganisme patogen adalah mikroorganisme yang untuk tumbuhnya membutuhkan kondisi khusus. Mereka kalah bersaing dengan mikroflora normal, yang lebih mampu bertahan hidup dipermukaan mukosa usus. Untuk dapat menimbulkan infeksi dibutuhkan jumlah kuman tertentu yang dinamakan dosis infeksi. Bila terdapat gangguan keseimbangan faktor penentu komposisi mikroflora, dosis ini dapat menurun²².

Mikroorganisme potensial patogen adalah mikroorganisme yang kemampuannya untuk menimbulkan keadaan patologi rendah dan atau kemampuannya berinvansi lebih rendah. *C. difficile* serta toksinnya dapat ditemukan pada bayi dan anak sehat. Manifestasi klinis baru muncul jika terjadi peningkatan jumlah, akibat penekanan jumlah mikroorganisme lain atau penurunan resistensi mukosa. Mikroorganisme tidak patogen adalah mikroorganisme yang tidak menimbulkan penyakit. Mikroorganisme ini dapat mencegah pertumbuhan bakteri patogen, meningkatkan kekebalan tubuh, meningkatkan pencernaan dan penyerapan zat gizi, mensintesis vitamin, serta mengurangi masalah akibat pembentukan gas perut²².

2.3 Probiotik

Probiotik pertama kali diperkenalkan oleh Lilley dan Stillwell pada tahun 1965 yang mendefinisikan probiotik sebagai mikroba yang menstimulasi pertumbuhan mikroba lainnya. Menurut *Food and Agriculture Organization* (FAO)

⊖, probiotik adalah mikroorganisme hidup yang bila diberikan dalam ang memadai memberikan manfaat kesehatan pada *host*²³.



Lebih dari 100 tahun yang lalu, Pasteur dan Joubert, mengamati bahwa ada interaksi antagonistik antara beberapa jenis bakteri, dan mengatakan bakteri non patogen dapat mengontrol bakteri patogen. Metchnikoff melakukan observasi yang menunjukkan produk fermentasi susu dapat menghentikan proses pembusukan dan menganjurkan konsumsi produk ini untuk memberikan efek proteksi. Saat ini penelitian diarahkan terhadap penemuan jenis-jenis bakteri spesifik sebagai probiotik. dan pengembangan zat-zat yang meningkatkan pertumbuhan probiotik⁵.

2.3.1. Definisi

Ada banyak macam definisi probiotik yang dibuat, tapi yang banyak dipakai adalah yang dikemukakan oleh Fuller, yaitu bakteri hidup yang diberikan sebagai suplemen makanan yang mempunyai pengaruh yang menguntungkan terhadap kesehatan, baik pada manusia dan binatang dengan memperbaiki keseimbangan mikroflora usus²⁴. Efek yang menguntungkan dari bakteri tersebut dapat mencegah dan mengobati kondisi patologis usus bila bakteri tersebut diberikan secara oral.

International Life Science Institute (ILSI) mendefinisikan probiotik sebagai makanan yang apabila dikonsumsi dapat bermanfaat bagi kesehatan dengan meningkatkan sistem imun tubuh. Selain itu, penggunaan probiotik memiliki keuntungan yaitu dapat meningkatkan kesehatan *host* dengan cara menyeimbangkan jumlah mikroflora normal. Selain itu, probiotik memiliki aktivitas anti karsinogenik, meningkatkan pencernaan dan absorpsi makanan, serta memodulasi *innate immunity*⁸. Probiotik berdasarkan kandungannya, terbagi menjadi dua yaitu probiotik single dan multi strain. Probiotik *single strain* terdiri dari 1 *strain* bakteri asam laktat yang memiliki efektivitas terhadap bakteri patogen tertentu, sedangkan probiotik multi strain terdiri dari 2 atau lebih strain bakteri asam laktat yang dikombinasi dan dapat bekerja secara bersinergi dalam menghambat bakteri patogen dalam tubuh⁹



Probiotik sering juga disebut sebagai *friendly colonizer* atau *friendly anism*. Ciri-ciri bakteri yang diklasifikasikan sebagai probiotik adalah: 1) dari manusia, 2) secara alami tidak patogen, 3) tahan terhadap kerusakan *processing*, 4) tahan terhadap asam lambung dan empedu, 5) dapat melekat

pada epitel usus, 6) mampu melakukan kolonisasi pada saluran gastrointestinal, 7) produksi substansi antimikrobial, 8) memodulasi respon imun terutama mukosa, 9) mempengaruhi aktifitas metabolik²⁵.

Prebiotik adalah *non-digestible food ingredient* yang menguntungkan manusia dengan menstimulasi pertumbuhan dan aktifitas satu atau sejumlah kecil bakteri di kolon. Food ingredient yang diklasifikasikan sebagai prebiotik, harus: 1) tidak dihidrolisis dan tidak diserap di bagian atas traktus gastrointestinal, 2) substrat yang selektif untuk satu atau sejumlah mikroflora komensal yang menguntungkan dalam kolon, jadi memicu pertumbuhan bakteri yang aktif melakukan metabolisme, 3) mampu merubah mikroflora kolon menjadi komposisi yang menguntungkan kesehatan. Kemungkinan yang lain untuk manajemen mikroflora adalah menggunakan sinbiotik, yaitu kombinasi probiotik dan prebiotik. Penambahan mikroorganisme hidup (probiotik) dan substrat (prebiotik) untuk pertumbuhan bakteri misalnya fruktooligosakarida (FOS) dengan Bifidobakterium atau laktitol dengan Lactobacillus. Keuntungan dari kombinasi ini adalah meningkatkan daya tahan hidup bakteri probiotik oleh karena substrat yang spesifik telah tersedia untuk fermentasi sehingga tubuh mendapat manfaat yang lebih sempurna dari kombinasi ini²⁶.

Probiotik dapat diperoleh dari makanan, minuman, dan sediaan murni. Produk makanan atau minuman probiotik adalah produk susu fermentasi (yogurt), keju, jus, dan susu bubuk bayi yang diperkaya probiotik²⁶.

Kolonisasi flora usus (mikrobiota) manusia dimulai saat lahir dan dipengaruhi oleh komposisi diet. Proses kolonisasi tersebut melibatkan interaksi antara mukosa saluran cerna dan stimulasi protein antigen dari kuman²¹.

Proses kolonisasi saluran pencernaan setelah kelahiran menyebabkan serangkaian suksesi ekologi dengan hasil akhir pembentukan mikrobiota stabil ('microflora') yang unik pada setiap individu. Mikrobiota dewasa stabil terdiri dari 400-1000 spesies, dimana 60% tidak di kultur di luar lingkungan saluran cerna.

prokariotik dan eukariotik dapat ditemukan, pada saluran cerna bayi kolonisasi oleh spesies bakteri, sebagian besar spesies bakteri anaerob sedangkan hanya 3% adalah aerobik (fakultatif anaerob). Komposisi



mikrobiota tidak hanya berbeda sepanjang saluran pencernaan tetapi juga *cross sectional* dengan populasi yang berbeda yang mendiami mukosa saluran cerna dan lumen. General anaerobik yang paling umum dalam konsentrasi saluran pencernaan adalah Bacteroides, Bifidobacterium, Eubacterium, Fusobacterium, Clostridium dan Lactobacillus. Koloni mikrobiota aerob adalah bakteri Gram-negatif enteric (Escherichia coli dan Salmonella spp.) dan juga bakteri gram-positif cocci (Enterococcus, Staphylococcus dan Streptococcus). Selain bakteri aerob, spesies ragi aerobik, seperti Candida albicans, yang juga termasuk anggota mikrobiota normal²¹. Berikut pada tabel 2.2 memperlihatkan beberapa mikroorganisme probiotik²⁷.

Tabel 2.2. Beberapa mikroorganisme probiotik (Toma M, 2006)

<i>Lactobacillus</i> species	<i>Bifidobacterium</i> species	Other lactic acid bacteria	Non-lactic acid bacteria
<i>L. acidophilus</i>	<i>B. adolescentis</i>	<i>Enterococcus faecalis</i> *	<i>Bacillus cereus</i> var. toyoi*
<i>L. amylovorus</i>	<i>B. animalis</i>	<i>Enterococcus faecium</i>	<i>Escherichia coli</i> strain
<i>L. casei</i>	<i>B. bifidum</i>	<i>Lactococcus lactis</i>	Nissle
<i>L. crispatus</i>	<i>B. breve</i>	<i>Leuconostoc mesenteroides</i>	<i>Propionibacterium freudenreichii</i> *
<i>L. delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i>	<i>B. infantis</i>	<i>Pediococcus acidilactici</i>	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>
<i>L. gallinarum</i> *	<i>B. lactis</i>	<i>Sporolactobacillus inulinus</i> *	<i>Saccharomyces boulardii</i>
<i>L. gasseri</i>	<i>B. longum</i>	<i>Streptococcus thermophilus</i>	
<i>L. johnsonii</i>			
<i>L. paracasei</i>			
<i>L. plantarum</i>			
<i>L. reuteri</i>			
<i>L. rhamnosus</i>			

*Main application for animal

2.3.2. Manfaat Probiotik

Probiotik telah dibuktikan efektif untuk pencegahan dan pengobatan terhadap bermacam-macam kelainan gastrointestinal, misalnya diare karena penggunaan antibiotik yang berlebihan, diare karena infeksi bakteri maupun virus, enteral feeding diare, defisiensi sukrase isomaltase, bakteri tumbuh lampau, intoleransi laktosa, dan *irritable bowel syndrome*. Bakteri probiotik yang sering digunakan untuk memperpendek diare adalah *Lactobacillus GG*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium bifidum*, dan *Enterococcus faecium*. Penggunaan

illus GG dan bakteri probiotik yang lain untuk pencegahan diare oleh maupun virus tidak terlalu kuat bila dibandingkan penggunaannya untuk endek diare. Probiotik *Lactobacillus* dan *Bifidobacteria* menurunkan



jumlah enzim-enzim mikroba feses seperti β -glukoronidase, β -glukosidase, nitroreduktase, dan urease, yang terkait dengan aktivasi metabolik dan karsinogen. Selain itu probiotik juga memiliki efek hipokolesterolemi^{20,23}

2.3.3. Mekanisme Kerja Probiotik

a. Aspek Kompetisi

Mekanisme kerja probiotik untuk menghambat pertumbuhan bakteri patogen dalam mukosa usus belum sepenuhnya jelas tetapi beberapa laporan menunjukkan dengan cara kompetisi untuk mengadakan perlekatan dengan enterosit (sel epitel mukosa), enterosit yang telah jenuh dengan bakteri probiotik tidak dapat lagi mengadakan perlekatan dengan bakteri yang lain. Jadi dengan adanya bakteri probiotik di dalam mukosa usus dapat mencegah kolonisasi oleh bakteri patogen. Kemampuan adhesi bakteri probiotik dapat mengurangi atau menghambat adhesi bakteri lain misalnya *E. coli* dan *Salmonella* sehingga tak terjadi kolonisasi. Kolonisasi oleh bakteri probiotik *Lactobacillus GG* menetap selama masih mengkonsumsi bakteri tersebut dan akan berkurang dan menghilang dalam waktu 1 minggu setelah konsumsi bakteri probiotik dihentikan. Strain *Lactobacillus* pada manusia mempunyai kemampuan melekat berbeda-beda pada sel epitel mukosa usus, dalam hal ini enterocyte like Caco-2 cells dan sel Goblet HT29-MTX. *Lactobacillus acidophyllus* LA1 dan LA3 mempunyai kemampuan melekat yang kuat tidak tergantung pada kalsium, sedangkan *Lactobacillus* strain LA10 dan LA18 kemampuan melekatnya rendah, kemampuan perlekatan tersebut dapat dihilangkan dengan adanya tripsin. Strain LA1 mempunyai kemampuan untuk mencegah perlekatan diarrhoeagenic *E. coli* (EPEC) dan bakteri yang enteroinvasif *Salmonella typhimurium*, *Yersinia* dan tuberkulosis. Kemampuan mencegah perlekatan strain LA1 lebih efektif bila diberikan sebelum atau bersamaan dengan *E. coli* daripada setelah infeksi *E. coli*. Lain dengan strain *Lactobacillus*, bakteri probiotik jenis *Bifidobacteria* subspecies *pennsylvanicum*



am-positif, nonmotile, anaerob merupakan penghuni normal usus manusia punya kemampuan perlekatan yang kuat terhadap epitel kolon melalui lipoteichoic acid (TTA) yang dimilikinya. Perlekatan tersebut bersifat

spesifik, reversibel, konsentrasi sel dan tergantung waktu. Dalam satu sel epitel saja terdapat banyak sekali reseptor untuk LTA yang dapat mencapai jumlah $8,3 \times 10^{24-25}$.

Probiotik Bifidobakteria mempunyai kemampuan melekat pada enterosit mukosa usus bayi meskipun bayi prematur sehingga dapat menghambat kolonisasi sejumlah bakteri penyebab diare (*diarrheagenic bacterial*), misalnya *Escherichia coli* 0157, *Salmonella typhimurium* dan virus (*murine* dan *rhesus rotavirus*), baik secara *in vitro* maupun *in vivo*. Penghambatan kolonisasi tersebut akan mencegah terjadinya bacterial translocation (penyebaran bakteri) ke dalam limfonodi mesenterium (MLN) sehingga penyebaran ke sistemik dapat dicegah. Probiotik *Lactobacillus salivarius* CTC2197 juga mempunyai kemampuan untuk mencegah kolonisasi bakteri *Salmonella enteritidis*, baik diberikan secara langsung yang dicampur dengan bakteri *Salmonella* atau dicampur dengan makanan dan minuman yang terpisah dengan inokulasi bakteri *Salmonella*. Disamping mekanisme perlekatan dengan reseptor pada epitel usus untuk mencegah pertumbuhan bakteri patogen melalui kompetisi, bakteri probiotik memberi manfaat pada pejamu oleh karena produksi substansi anti bakteri, misalnya asam organik, bakteriosin, mikrosin, reuterin, volatile fatty acid, hidrogen peroksid dan ion *hydrogen*²⁶⁻²⁷.

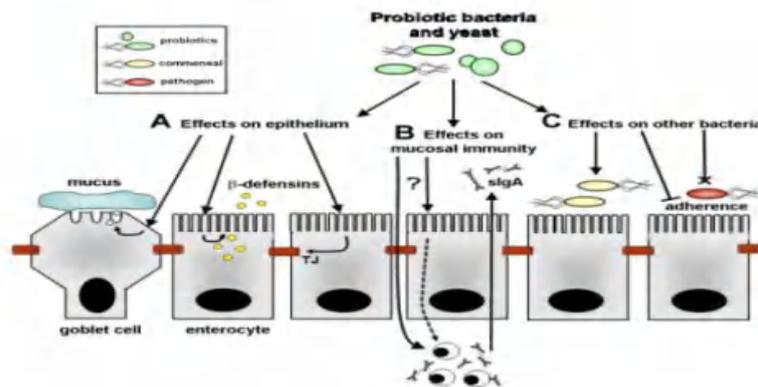
b. Aspek Stabilisasi Pelindung Mukosa

Epitel mukosa usus dan mikroflora usus normal merupakan barier mukosa terhadap bakteri patogen, antigen dan bahan-bahan yang merusak lumen usus. Dalam keadaan normal barier ini intak dan memberikan fungsi usus yang normal. Bila epitel sel atau mikroflora normal terganggu, terjadi peningkatan permeabilitas dengan akibat invasi/translokasi patogen, antigen asing dan bahan yang membahayakan. Barier mukosa usus adalah organ pertahanan yang penting, merupakan barier terhadap antigen, ofending agent yang masuk melalui lumen usus



nyakan antigen asing dapat dikeluarkan oleh barier mukosa. Pemberian probiotik (*Lactobacillus GG*) akan menekan reaksi inflamasi intestinal dan isi permeabilitas mukosa usus dan flora usus serta dapat memperbaiki imunologik, terutama respon SIgA²⁸.

Epitel usus selalu kontak dengan isi lumen dan mikrobiota saluran cerna. Barrier usus (intestinal barrier) memiliki mekanisme pertahanan dalam meningkatkan integritas dan melindungi flora normal usus dari lingkungan. Barrier saluran cerna terdiri dari lapisan mukosa, peptida antimikroba, sekretorik IgA, dan tight junction epitel. Musin merupakan unsur makromolekul mukus epitel usus. Probiotik membantu sekresi mukus sebagai suatu mekanisme untuk memperbaiki fungsi barrier usus dan mengeksklusi patogen. Perbaikan fungsi barrier mukosa usus dapat dimediasi oleh peningkatan ekspresi dan redistribusi protein tight junction pada zonula ocludens (ZO-2) dan protein kinase C (PKC) yang akan menghasilkan rekonstruksi kompleks *tight junction*²⁸.



Gambar 2. Efek Probiotik Pada Epitel²⁸

Keterangan : A: efek langsung pada epitel. Probiotik dapat meningkatkan ekspresi dan sekresi musin oleh sel goblet, sehingga membatasi pergerakan bakteri melintasi lapisan mukosa. Augmentasi ekspresi β -defensin dan sekresi ke dalam mukus oleh sel epitel dapat mencegah proliferasi komensal dan patogen, sehingga juga berkontribusi pada integritas penghalang. Akhirnya, probiotik dapat meningkatkan stabilitas persimpangan ketat, yang menurunkan permeabilitas epitel terhadap patogen dan produknya. B: efek pada kekebalan mukosa. Probiotik dapat meningkatkan kadar sel penghasil IgA di lamina propria dan meningkatkan sekresi IgA sekretori (sIgA) ke dalam lapisan mukosa luminal. Antibodi ini membatasi interaksi epitel dengan mengikat bakteri dan antigennya, sehingga berkontribusi pada homeostasis usus. C: efek pada bakteri di sekitarnya atau yang menginfeksi. Probiotik dapat mengubah komposisi mikrobiota dan / atau ekspresi gen, yang



menyebabkan peningkatan penghalang secara tidak langsung melalui bakteri komensal. Selain itu, beberapa probiotik dapat langsung membunuh atau menghambat pertumbuhan bakteri patogen melalui ekspresi faktor antimikroba seperti bakteriosin. Probiotik juga dapat bersaing dengan patogen atau komensal untuk tempat pengikatan pada musin atau sel epitel, sehingga mencegah kolonisasi yang merugikan dan berkontribusi pada fungsi penghalang.

c. Aspek Immunologis

Mikrobiota usus dapat mempengaruhi sistem imun mukosa dan sistem imun sistemik, terhadap hampir semua sel imunokompeten dan sel accessory, sel epitel mukosa, leukosit, sel T dan sel B. Produk bakteri dengan sifat imunomodulator termasuk lipopolisakarida (LPS), peptidoglikan dan lipoteichoic acid. LTA yang dimiliki oleh Bifidobakteria mempunyai afinitas pengikatan yang tinggi terhadap membran sel epitel mukosa dan dapat bertindak sebagai pembawa antigen serta mengikat ke jaringan target sehingga dapat mengaktifasi makrofag untuk membangkitkan respon imun. Mikrobiota usus, Laktobacillus, Enterococci dan slow-lactose fermenting coliform sebagai flora komensal mempunyai kemampuan untuk membangkitkan respon imun mukosa yang terlihat dengan munculnya IgA plasmablas di lamina propria baik pada mencit-bebas kuman maupun mencit normal. Walaupun lebih lambat dalam membangkitkan respon imun mukosa pada mencit-bebas kuman ditemukan: 1) reaksi germinal center di *peyer's patches* (PP), terjadi pada hari ke 14-21 pasca kolonisasi yang akan mencapai normal pada hari ke-100, 2) produksi natural IgA oleh *gut associated lymphoid tissue* (GALT) hanya mencapai 34-87% dari mencit normal, 3) walaupun IgA spesifik terbentuk tetapi jumlahnya hanya mencapai 2,5% dari produksi total natural IgA²⁹.

Probiotik Lactobacillus GG mempunyai kemampuan untuk meningkatkan imunitas mukosa intestinal. Terdapat peningkatan jumlah sel penghasil terutama IgA dan sel penghasil Ig lain. Lactobacillus GG juga menstimulus pelepasan sel lokal yang memfasilitasi transport antigen dan meningkatkan ambilan oleh Peyer's patches dan dikatakan bahwa Lactobacillus GG dapat sebagai adjuvan untuk vaksinasi peroral. Pada umumnya limfosit T dan sel mukosa selalu dalam keadaan teraktivasi dari pada yang terdapat di



limfonodi perifer dan lien. Sel CD4 perifer yang mengekspresikan fenotip CD45RB^{high} yang menunjukkan resting (istirahat) atau unprimed helper T cells, demikian juga sel T CD8, sedangkan sel CD4 di PP mengekspresikan CD45RB^{low}, yang dicirikan sebagai sel yang teraktivasi. Limfosit intraepitelial banyak didominasi oleh sel NK dan CD8 yang aktif. CD4 di PP, CD8 dan sel NK di kompartemen intraepitelial pada binatang bebas kuman dalam keadaan tidak aktif. Kolonisasi dengan probiotik secara gradual meskipun dalam beberapa bulan akan menyebabkan perubahan CD4 di PP dari CD45RB^{high} menjadi CD45RB^{low}, demikian juga sel CD8 dan sel NK. Jadi bakteri komensal mampu membangkitkan respon imun baik seluler maupun humoral lokal. Sel imunokompeten dan sel epitel usus dapat membedakan DNA sel prokariotik dengan sel DNA vertebrata dengan cara deteksi unmethylated CpG dinucleotides. DNA yang mengandung CpG motif dapat memicu baik respon imun alami (innate) dan respon imun didapat (adaptive), melalui mekanisme down regulation dari sitokin proinflamasi (IFN γ , IL-1) yang dimediasi oleh penghambatan NF κ B *signal pathway*²⁹.

d. Produksi zat antimikroba

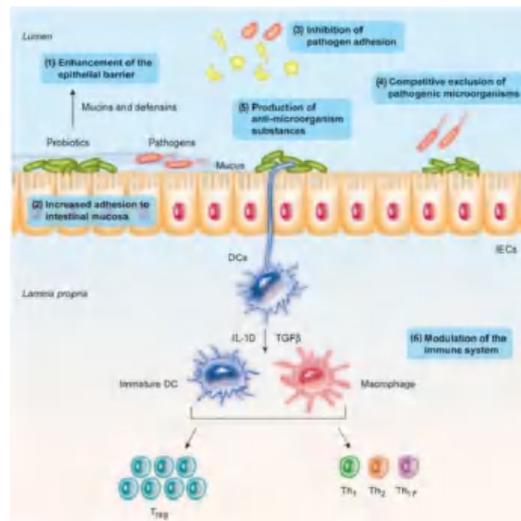
Salah satu mekanisme yang diketahui bermanfaat untuk kesehatan dari probiotik adalah senyawa low molecular weight (LMW < 1000 Da), seperti asam organik, dan produksi zat antibakteri yang disebut bakteriosin (11.000 Da). Asam organik, seperti asam laktat dan asam asetat, merupakan inhibitor kuat dalam melawan bakteri Gram-negatif, dianggap sebagai senyawa antimikroba utama yang bertanggung jawab untuk aktivitas penghambatan probiotik terhadap patogen. Bentuk tidak terurai dari asam organik memasuki sel bakteri dan memisahkan dalam sitoplasma, akhirnya menurunkan pH intraseluler atau akumulasi intraseluler dari bentuk terionisasi dari asam organik dapat menyebabkan kematian bakteri patogen. Beberapa penelitian telah mengungkapkan bahwa produksi bakteriosin oleh strain tertentu dengan keunggulan kompetitif dalam lingkungan mikroba yang



; sebagai konsekuensi dari aktivitas antimikroba yang terkait. Produksi ini dapat menghambat langsung pertumbuhan patogen dalam saluran an³⁰.

e. Menghambat adhesi bakteri patogen

Bakteri asam laktat (LAB, lactic acid bacteria) menunjukkan berbagai molekul di permukaan yang diperlukan untuk interaksi dengan sel-sel epitel usus (IECs, intestinal epithelial cells) dan lendir. IECs mensekresi musin dan mencegah adhesi bakteri patogen³⁰.



Gambar 3. Mekanisme kerja probiotik

2.3.4. Metabolisme Probiotik

Terdapat dua jenis probiotik yaitu *live probiotic* dan *heat killed probiotic*. *Live* dan *heat killed probiotic* dibedakan dari proses pembuatannya, namun mempunyai mekanisme kerja yang sama terhadap diare, di antaranya yaitu kompetisi dengan enteropatogen, modifikasi toksin bakteri, serta modulasi respon imun dari pejamu³¹.

Diperlukan perlakuan khusus dalam penyimpanan *live probiotic*, misalnya suhu lingkungan harus dipertahankan lebih rendah daripada suhu ruangan. Cara penyimpanan yang tidak sesuai dapat menyebabkan terjadinya penurunan kualitas



probiotik yang kemudian menghasilkan hilangnya dosis dan aktivitas yang tidak diprediksi. Dengan proses tindalisasi, diharapkan *heat-killed probiotic* menjadi sediaan lebih stabil dan tahan terhadap panas. Meskipun telah

dimatikan, heat-killed probiotic masih tetap mengandung beberapa zat yang penting seperti bakteriosin, peptidoglikan, yang dihasilkan selama fermentasi probiotik. Dengan kandungan seperti ini memberi dampak yang lebih cepat karena mengandung komponen yang siap pakai^{31,32}.

Efektivitas pemberian *heat-killed* *L. acidophyllus* yaitu mempunyai kemampuan melekat pada sel absorpsi dan sekretorik intestinal manusia, kemudian membentuk suatu biofilm protektif. Pada model seluler, adanya heat-killed *L. acidophyllus* akan menghambat adhesi dan invasi mikroorganisme penyebab diare ke dalam enterosit. Kemampuan lain dari *L. acidophyllus* akan memproduksi agen antimikroba yang diduga mengandung *nonconventional acidic amino acid*. Zat ini efektif menyerang bakteri enterovirulen gram positif dan negatif namun tidak menunjukkan suatu aktivitas penghambatan terhadap bakteri mikroflora seperti *Bifidobacterium* atau *Lactobacillus*. Mekanisme ini tidak berubah meskipun sudah mengalami pemanasan. Selain itu *heat-killed probiotic* juga menghindari kemungkinan terjadinya translokasi yang terjadi karena mutasi gen mikroba, yang mungkin terjadi pada pemberian *live probiotic*^{31,32}.

2.3.5. *Saccharomyces Boulardii*

Saccharomyces Boulardii ditemukan oleh *microbiologist* Perancis, Henry Boulard pada tahun 1920. Saat terjadi wabah kolera di Indocina, Henry Boulard memerhatikan bahwa beberapa orang yang tidak menderita kolera minum teh khusus. Teh ini dibuat dari kulit buah (leci dan manggis), Henry berhasil mengisolasi zat tersebut dan diberi nama *Saccharomyces Boulardii*³³.

Saccharomyces boulardii merupakan probiotik jenis ragi, pertama kali diisolasi dari buah leci di Indocina dan diperkenalkan oleh seorang biologis Prancis bernama Henri Boulard pada tahun 1920. Pada tahun 1980, studi pengembangan tentang keuntungan dan mekanisme kerja *Saccharomyces boulardii* mulai diteliti³⁴.



Di lambung dalam keadaan normal (tidak sedang mencerna makanan) pH sekitar 3-5. Sedangkan ketika sedang mencerna makanan (khususnya di lambung akan menurun menjadi 1-2. *Saccharomyces Boulardii* dapat

bertahan di Ph 2, sehingga resisten terhadap asam lambung. Bakteri tumbuh optimal pada rentang Ph 6.5-7.5, dimana tidak resisten terhadap Ph rendah³⁴.

Saccharomyces boulardii dapat tumbuh pada suhu optimal 37 °C. *Saccharomyces boulardii* merupakan probiotik yang unik karena dapat tahan pada asam lambung dan tidak mempengaruhi kerja antibiotik, serta tidak mengganggu mikrobiota normal di dalam usus³⁴.



Gambar 4. Mikrografi electron S. Boulardii

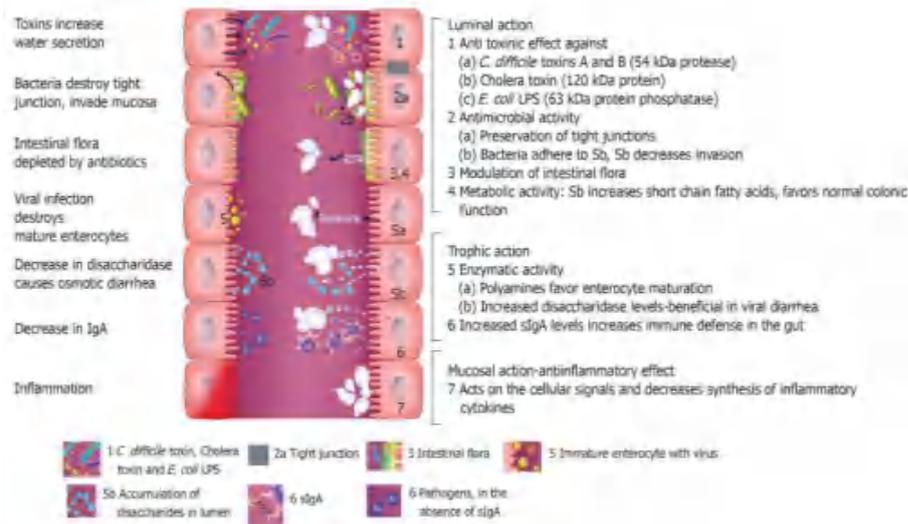
2.3.6. Mekanisme Kerja Probiotik *Saccharomyces Boulardii*

Probiotik memiliki beberapa peran, diantaranya: memiliki aktivitas antimikroba, penguatan fungsi barrier, dan imunomodulasi. Berdasarkan perannya yang memiliki aktivitas antimikroba, probiotik dapat menurunkan pH luminal, mensekresikan peptide antimikroba, menghambat invasi bakteri, dan menghalangi pelekatan bakteri di sel-sel epitel. Dalam hal penguatan fungsi barrier, probiotik dapat meningkatkan produksi mucus dan meninggikan integritas barrier³⁴.

Respon imun sistemik diinduksi oleh mikroba probiotik setelah berinteraksi dengan sel imun pada plak peyer. Pada plak payer, probiotik atau fragmennya lisasi oleh sel M atau jalur paraseluler melalui follicle associated cell pada plak Payer. Setelah itu bakteri tersebut atau partikelnya aksi dengan makrofag dan sel dendritik, yang diaktifkan untuk



menghasilkan sitokin sebagai akibat dari stimulasi bakteri tersebut terhadap sel imun pada sisi induktor dari respon imun ini, sehingga produksi sitokin meningkat dan juga terjadi perubahan dan sel B IgM ke IgA³⁵.



Gambar 5. Mekanisme kerja *S. Boulardii*

Secretory immunoglobulin A (sIgA) merupakan basis pertahanan pertama di dalam usus untuk melawan pathogen yang ada.

Perbedaan mekanisme kerja dari probiotik golongan bakteri dan ragi dapat diperlihatkan dalam tabel di bawah ini :

Tabel 2.3. Perbandingan mekanisme kerja probiotik bakteri dibandingkan *S. Boulardii*²⁸

Efek pada :	Bakteri (aksi)	<i>S. Boulardii</i> (aksi)
Lumen usus	Antimikroba	Antitoksin, ikatan dengan patogen
Epitel usus	Adhesi pada sel epitel, kompetisi dengan pathogen	Efek tropik
Modulasi imun	+	+



Bila dibandingkan dengan probiotik dari golongan bakteri, *S. boulardii* memiliki ukuran yang lebih besar sekitar 10 kali dari ukuran bakteri, menjadi media bakteri komensal untuk menempel dan *S. boulardii* menetralkan efek toksiknya. Efek dari probiotik ini tidak dipengaruhi oleh pemberian antibiotik sehingga mengurangi efek resistensi antibiotik, disamping itu *S. boulardii* memiliki efek tropik yang lebih baik dibandingkan probiotik bakteri, dengan melepaskan spermin dan spermidin, atau enzim lainnya yang membantu dalam pematangan enterosit²⁸.

Spermin dan Spermidin merupakan poliamin yang dihasilkan oleh *S. boulardii* yang sangat berguna dalam pembelahan dan maturasi dari sel enterosit, melalui efeknya pada penurunan gugus fosfat DNA dan mengatur pembentukan struktur DNA serta transkripsi gen growth factor. Disebutkan pula bahwa efek lain dari spermin dan spermidin dalam pembentukan mRNA melalui double feedback regulation, yang menyebabkan stabilitas dan jumlah mRNA dalam keadaan normal. Disamping itu, ekskresi dari enzim-enzim pencernaan berupa sukrosa, maltase dan aminopeptidase, sangat penting dalam menghambat pertumbuhan bakteri patogen²⁸.

a. Resisten terhadap antibiotic

Pemberian probiotik bakteri dengan antibiotik harus dijarak 2-4 jam. Antibiotik akan membunuh bakteri yang terdapat di probiotik. *Saccharomyces Boulardii* yaitu probiotik yang terbuat dari ragi, dapat diberikan bersamaan dengan antibiotik (tidak perlu dijarak). Ragi termasuk ke dalam kelompok jamur sehingga resisten terhadap antibiotik.

b. Keberadaan alami dan kemampuan membentuk koloni di usus

Terapi dengan menggunakan organisme hidup akan menimbulkan resiko translokasi organisme dari usus ke area tubuh lain, dan persisten organisme di dalam usus sehingga menimbulkan efek samping. Keberadaan alami dan

mpuan *Saccharomyces Boulardii* membentuk koloni di usus rendah. i dengan studi farmakokinetik, *Saccharomyces Bouardii* bersih dari tubuh hari setelah berhenti mengkonsumsi *S. Boulardii*, sehingga resiko



translokasi *S.boulardii* dari usus ke area tubuh lain dan persistensi *S.Boulardii* di dalam usus rendah.

c. Kemampuan kerja sinergis dengan dengan mikroba lain

Meningkatkan aktivitas metabolic flora usus dengan meningkatkan kadar asam lemak rantai pendek yang digunakan dalam proses fermentasi. *S.Boulardii* dapat menstimulasi pertumbuhan mikroba lain dengan menyediakan metabolit esensial seperti piruvat, asam amino dan vitamin. Tingkat oksigen dapat meningkat di dalam rumen ketika proses pencernaan makanan dan minuman berlangsung. Hal ini dapat menimbulkan efek merugikan pada bakteri anaerob di dalam rumen. *S.Boulardii* mampu menangkap oksigen di rumen dan membantu meningkatkan populasi mikroba anaerob.

d. Kemampuan menetralkan enterotoksik

S.Boulardii dapat memberikan efek anti toksik, yaitu memblokir reseptor toksik dari pathogen, berperan sebagai umpan reseptor toksik dari pathogen, merusak toksik patogen secara langsung. *S.Boulardii* mampu memproduksi serine protease 54 kDa yang dapat langsung menghancurkan toksin A dan B dari bakteri *Clostridium difficile*. *S.Boulardii* mampu memproduksi phosphatase 63kDa yang dapat menghancurkan endotoksik dari bakteri *E.coli*. *S.Boulardii* mampu memproduksi protein 120 kDa yang dapat menurunkan efek toksik dari bakteri *Vibrio Cholera*.

e. Aktivitas antagonistic

S.Boulardii dapat mencegah pathogen menempel ke sel usus dengan memberikan efek antagonistik. *E.coli* atau *Salmonella* yang memiliki mannose spesifik type 1 fimbriae yang akan mengikat dirinya dengan mannose pada membrane sel epitel usus. Lapisan luar dari dinding sel *S.Boulardii* mengandung mannose , sehingga pathogen akan mengikat dirinya ke mannose permukaan sel *S.boulardii*, bukan mengikat dirinya ke permukaan sel epitel. *S.boulardii* akan mengikat pathogen tersebut dan menghancurkannya in aglutinasi.



2.3.7. *Lactobacillus acidophilus* dan *Bifidobacterium*

Lactobacillus acidophilus adalah salah satu dari delapan generasi umum dari bakteri asam laktat. Tiap genus dan spesies nya mempunyai karakteristik yang berbeda. Namun, secara umum mereka merupakan bakteri gram positif berbentuk kokus atau batang, bersifat non motil, dan nonspora yang memproduksi asam laktat sebagai produk utama dari metabolisme fermentasi dan menggunakan laktosa sebagai sumber karbon utama dalam memproduksi energi³⁶.



Gambar 6. *Lactobacillus acidophilus*

L. acidophilus dapat tumbuh baik dengan oksigen ataupun tanpa oksigen, dan bakteri ini dapat hidup pada lingkungan yang sangat asam sekalipun, seperti pada pH 4-5 atau dibawahnya dan bakteri ini merupakan bakteri homofermentatif yaitu bakteri yang memproduksi asam laktat sebagai satu-satunya produk akhir. Bakteri ini merupakan bakteri *Lactobacillus* yang dikenal sangat baik, umumnya bakteri ini ditemukan di dalam saluran pencernaan dan mulut manusia dan hewan. Strain ini digunakan secara komersial di banyak produk susu, kadang-kadang Bersama dengan *Streptococcus thermophilus* dan *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *Bulgaricus* dalam produksi yogurt tipe *acidophilus* atau *acidophiline*.

ilus ditemukan untuk menurunkan kolesterol serum dan meningkatkan l dalam kotoran Ketika diumpankan ke babi. Babi-babi ini diberi makan mlah yang sama, dengan kandungan nutrisi yang sama, tetapi satu



kelompok menerima larutan garam dengan *L.acidophilus* sedangkan kelompok lainnya hanya menerima garam. Kelompok yang diberi garam dengan bakteri mengalami penurunan kolesterol serum dibandingkan dengan kelompok control. Babi dipilih karena system pencernaannya sama dengan manusia. *L.acidophilus* juga berkolerasi dengan aksi antagonis terhadap pertumbuhan *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium* dan *Clostridium perfringens*. *S.aureus*, dari empat organisme, adalah yang paling terpengaruh oleh *L.acidophilus*. namun, Bersama dengan *S.aureus*, bakteri gram positif lainnya *C.perfringens*, lebih banyak dipengaruhi oleh *L.acidophilus*, daripada bakteri gram negative lainnya³⁶.

Lactobacillus telah lama dikenal sebagai flora normal yang berfungsi sebagai agen probiotik yang dapat menghambat pertumbuhan bakteri penyebab infeksi seperti diare. *Lactobacillus* dapat berfungsi untuk kekebalan tubuh karena bakteri ini mampu merangsang pembentukan antibodi yang mencegah kelebihan pertumbuhan bakteri berbahaya, mencegah timbulnya infeksi saluran kemih, meningkatkan perlindungan terhadap bakteri patogen dan virus, memulihkan keseimbangan usus setelah pemberian antibiotik, kemoterapi, mencegah pembentukan gas akibat pembusukan. Peningkatan daya tahan tubuh oleh *Lactobacillus* berhubungan dengan tingkat IgA. Bakteri probiotik juga menstimulasi produksi sitokin dalam darah dan meningkatkan aktivitas makrofag. *Bifidobacterium sp* adalah bakteri gram-positif, berkatalase-negatif. Bakteri ini merupakan salah satu dari 32 spesies yang termasuk dalam genus *Bifidobacterium*. Bakteri ini berbentuk batang dan hidup dalam saluran pencernaan manusia. Bakteri ini adalah anaerob mikroaerotoleran dan dianggap sebagai salah satu koloni paling awal pada saluran pencernaan manusia pada masih saat bayi dan memproduksi asam laktat yang dapat mencegah pertumbuhan organisme patogen³⁶.

2.3.8. Cara Penggunaan Probiotik

Untuk tujuan normalisasi mikroflora usus pemberian bakteri probiotik dapat

- 1) sediaan murni bakteri probiotik, 2) makanan yang mengandung
- , 3) formula susu bayi yang ditambahkan bakteri probiotik. Dosis yang cara pemberian, dan lama pemberian probiotik masih belum ada



standarisasi penggunaannya. Beberapa peneliti menganjurkan pemberian probiotik 2 kali perhari selama 5 hari untuk tambahan pengobatan diare pada anak, tetapi Oberhelman memberikan dengan dosis $3,7 \times 10^{10}$ colony forming unit sekali sehari selama 1 minggu. Pemberian dengan dosis sekali sehari dinilai tidak optimal, mungkin dengan dosis lebih rendah tetapi lebih sering akan memberikan hasil yang lebih baik³⁷.

Makanan yang mengandung bakteri probiotik terdapat dalam bentuk produk fermentasi susu (*fermented milk product*) berisi *Lactobacillus GG* 10^{10-11} colony forming unit dalam 125 gram bahan diberikan selama 5 hari untuk tujuan pengobatan diare. Tetapi kebanyakan produk fermentasi susu yang beredar di pasaran tidak mencantumkan jumlah bakteri probiotik per gram, demikian juga jumlah yang dianjurkan.³¹ Banyak macam produk formula susu bayi yang ditambahkan bakteri probiotik *Lactobacillus* atau *Bifidobacteria* tetapi tidak dicantumkan jumlah cfu per gram susu bubuk kering, tetapi yang ditonjolkan manfaat untuk memelihara keseimbangan mikroflora usus untuk menjamin kesehatan³⁷.

Penderita yang mengkonsumsi bakteri probiotik dalam tinjanya ditemukan bakteri tersebut selama masih mengkonsumsinya. Beberapa minggu setelah menghentikan pemberian bakteri probiotik, bakteri tersebut baru hilang dari tinja³⁷.

2.3.9. Dosis Probiotik

Probiotik alami seperti *Lactobacillus acidophyllus*, *Bifidobacterium longum* dan *Streptococcus faecium* mengandung 1×10^9 cfu dalam setiap gram. Dalam jumlah tertentu ($10^7 - 10^{11}$) koloni, probiotik dapat melekatkan diri pada mukosa usus (enterosit/kolonosit). Enterosit yang telah jenuh dengan probiotik tidak dapat lagi mengadakan adhesi dengan bakteri patogen. Dalam jumlah tersebut probiotik tidak terbawa oleh arus peristaltik, tidak dipengaruhi asam lambung dan pedu. Kolonisasi probiotik menetap selama masukan oral, berkurang atau hilang dalam waktu satu minggu setelah pemberian dihentikan. Dalam jumlah probiotik melakukan fermentasi oligosaccharides membentuk *short chain fatty acids* (SCFA)^{36,37}.



Sediaan murni probiotik dapat berupa tablet, kapsul, dan granula. Tiap gram multi strain probiotik mengandung bakteri asam laktat 1×10^9 cfu/gram yang terdiri dari *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium longum*, dan *Streptococcus faecium*. Probiotik ini diproduksi dengan teknik penyalutan protein, sehingga meningkatkan stabilitas dan ketahanan bakteri asam laktat terhadap asam lambung dan sekresi empedu, sehingga dapat mencakupi kolon dalam keadaan hidup dan jumlah yang cukup tanpa kehilangan aktivitasnya³⁷.

Oleh karena probiotik tidak secara permanen mengkoloni usus, maka dianjurkan lebih dari satu kali pemberian dengan dosis sebesar 10^6 - 10^{10} cfu bakteri hidup, untuk menjaga jumlah tetap di dalam kolon dengan melekatkan diri pada mukosa usus. Dosis probiotik bervariasi tergantung pada produk dan penyakit. Hingga saat ini belum ada konsensus yang pasti tentang dosis dan lama pemberian probiotik pada masing-masing penyakit dalam memperoleh khasiat maksimal yang diharapkan³⁷.

Dosis pemberian *Saccharomyces boulardii* pada anak berdasarkan World Gastroenterology Organisation Global Guidelines yang menderita gastroenteritis akut sekitar 250 – 750 mg/hari (5 – 7 hari); pencegahan terhadap *antibiotic-associated diarrhea* (AAD) 250 – 500 mg; infeksi *H. pylori* 500 mg (terbagi dalam 2 dosis, 2 – 4 minggu)³⁸.

Tabel 2.4. Beberapa Deskripsi Produk *S. boulardii* di Eropa dan Amerika¹³

Strains of Sb	Manufactured by	Dose (cfu/ Capsule)	Evidence-Based Health Claims	Published References
<i>S. boulardii</i> CNCM I-745 (other names: <i>S. cerevisiae</i> Hansen CBS 5926, <i>S. boulardii</i> 17, <i>S. boulardii</i> ATCC 74012, <i>S. boulardii</i> lyo)	Laboratoires Biocodex, France	250 mg; 5×10^9	Treatment pediatric diarrhea, AAD, <i>H. pylori</i> infections, IBD, adult acute diarrhea, enteral feed diarrhea, CDI, giardiasis	>88 RCTs; Dinleyici et al. [15], McFarland [14]
<i>S. boulardii</i> + MOS	Jarrow Labs Los Angeles CA	mg nr; 1.5×10^9	"Keep refrigerated"	Case report only; Ooi et al. [20]
<i>S. boulardii</i>	Klaire Lab Reno NV	150 mg; 3×10^9	No claims	No original studies
<i>S. boulardii</i> CNCM I-1079	Pure Encapsulations, Inc. Sudbury, MA and Lallemand, Canada	mg nr; 1.4×10^{10}	Reduction of cholesterol	Open, uncontrolled study only; Ryan et al. [16]
Non- <i>S. boulardii</i> strains under development				
<i>S. cerevisiae</i> CNCM 856	Lesaffre Intl. France	500 mg; 8×10^9	New probiotic being developed in preclinical, one RCT for IBS	Cordonnier et al. [17], De Chambrun et al. [18]

D, Antibiotic-associated diarrhea; ATCC, American type culture collection; CA, California; CDI, *Clostridium difficile* infections; CNCM, Collection nationale de Cultures de microorganismes (Pasteur Institute); IBD, inflammatory bowel disease; IBS, irritable bowel syndrome; MA, Massachusetts; mg, milligram; MOS, prebiotic; nr, not reported; NV, Nevada.



Penelitian yang dilakukan oleh Korcok et al tentang pemberian probiotik *Lactobacillus plantarum* terhadap pasien dengan anemia defisiensi besi menunjukkan bahwa pemberian probiotik strain *L. plantarum* dengan dosis 50 mg, 80 mg, dan 100 mg dapat memperbaiki keadaan anemia defisiensi besi³⁹. Penelitian lain terkait pemberian *L. plantarum* pada 24 wanita dengan status besi rendah dengan dosis 10^9 CFU/g memberikan efek positif terhadap absorpsi besi di usus⁴⁰.

2.3.10. Toksisitas Probiotik

Keamanan pemakaian probiotik dapat dievaluasi dengan mempertanyakan apakah invasi bakteri tersebut pada host dapat menimbulkan infeksi dan apakah infeksi tersebut dapat berakibat buruk. Pada uji toksisitas bakteri probiotik didapatkan bahwa⁴¹:

- Pada pemberian tunggal *B. longum* BB 536 per oral, median lethal dose (LD50) pada mencit adalah > 50 g/kg ($5 \cdot 10^{13}$ /kg). Sedangkan pada pemberian *B. longum* BB 536 intraperitoneal LD50 $5 \cdot 10^{11}$ /kg.
- Pada pemberian oral berulang tidak didapatkan toksisitas bahkan pada dosis pemberian $2,5 \cdot 10^{11}$ kg/hari selama 1 tahun.

2.3.11. Efek samping Probiotik

a. Infeksi

Translokasi bakteri didefinisikan sebagai perpindahan mikroorganisme dari saluran cerna ke tempat ekstra usus seperti kelenjar getah bening, mesentrika, hati, limpa, dan aliran darah. Bakteri secara terus menerus berpindah dalam jumlah yang rendah tetapi dengan cepat dibunuh dalam organ limfoid. Translokasi bakteri merupakan penyebab utama infeksi berat pada pasien yang mengalami penekanan

uma dan pasca bedah. Hal ini dapat diakibatkan oleh tiga mekanisme:



pertumbuhan bakteri usus yang berlebihan, peningkatan permeabilitas atau kerusakan penghalang mukosa usus, dan defisiensi imun.

Kasus infeksi yang jarang terjadi, termasuk septikemia dan endokarditis yang disebabkan oleh laktobasilus, bifidobakteri atau bakteri asam laktat lainnya, telah dilaporkan. *Enterococcus faecium* dan *E. faecalis* lebih sering terlibat dalam infeksi klinis, dan ada kekhawatiran akan munculnya strain yang resisten terhadap vankomisin. Pada sebagian besar kasus infeksi, organisme tersebut tampaknya berasal dari mikroflora pasien sendiri, tetapi, dalam beberapa kasus, konsumsi probiotik baru-baru ini diduga sebagai penyebab potensial. Sekitar 30 kasus fungaemia telah dilaporkan pada pasien yang diobati dengan *Saccharomyces boulardii*. Oleh karena itu, untuk pasien yang dirawat di rumah sakit, paket atau kapsul probiotik harus dibuka dengan sarung tangan dan di luar kamar pasien. Mekanisme potensial lainnya adalah translokasi rasi tetapi hal ini belum diamati pada pasien dengan ulserasi usus dalam uji klinis. Risiko untuk pasien yang mengalami immunosupresi tidak jelas; memang, *Saccharomyces boulardii* telah terbukti melindungi tikus yang mengalami immunodefisiensi secara signifikan terhadap patogen, tetapi infeksi rasi juga telah dilaporkan pada subjek yang mengalami immunosupresi.⁴⁵

Saxelin dan rekan-rekannya mempelajari prevalensi bakteriemia yang disebabkan oleh spesies *Lactobacillus* di Finlandia Selatan dan membandingkan hasil statistik isolat kultur darah dan strain produk susu probiotik. Dalam penelitian mereka, lactobacilli diidentifikasi pada delapan dari 3317 isolat kultur darah. Tidak ada satu pun isolat yang sesuai dengan strain produk susu. Pada



penelitian kedua, 5912 kultur darah dianalisis, tidak satu pun dari 12 laktobasilus yang diisolasi identik dengan strain *Lactobacillus* komersial. Sebagai rangkuman, tidak ada bukti bahwa laktobasilus probiotik atau bifidobakteri yang tertelan memiliki risiko infeksi yang lebih besar dibandingkan dengan strain komensal, tetapi tidak ada pengetahuan yang memadai tentang risiko atau manfaat probiotik pada defisiensi imun. Faktor risiko lain untuk infeksi oportunistik, seperti usia lanjut, kehamilan, dan lesi pencernaan, belum diidentifikasi sebagai faktor risiko infeksi probiotik.⁴⁵

b. Efek metabolik

Probiotik dapat menjadi sarana untuk atau meningkatkan aktivitas metabolisme dalam saluran pencernaan yang mungkin memiliki efek positif pada kesehatan, kita juga harus menerima bahwa probiotik dapat menginduksi aktivitas metabolisme yang merugikan inang. Selama kolonisasi bakteri pada usus halus, mikroorganisme yang ada dalam jumlah besar di usus halus dapat menyebabkan diare dan lesi usus, terutama melalui dekonjugasi dan dehidroksilasi garam empedu. Sebuah penelitian telah menarik perhatian pada potensi risiko dekonjugasi atau dehidroksilasi garam empedu yang berlebihan di usus kecil oleh probiotik. Memang, penelitian ini menunjukkan pada pasien dengan ileostomi bahwa *Lb. acidophilus* dan *Bifidobacterium* sp. yang tertelan dapat mengubah garam empedu primer yang diasi menjadi garam empedu sekunder yang bebas. Degradasi lapisan lendir yang berlebihan oleh probiotik secara teoritis dapat merugikan. Beberapa endogen, termasuk laktobasilus dan beberapa jenis bifidobakteri, memiliki



kemampuan untuk mengurai lendir. Ruseler-van Embden dkk mempelajari sifat pengurai lendir dari tiga strain probiotik (*Lb. acidophilus*, *Bifidobacterium* sp. dan *Lb. rhamnosus* GG) yang terkandung dalam susu fermentasi. Tidak ada degradasi lendir yang diamati secara in vitro atau pada tikus gnotobiotik yang terkait dengan salah satu strain ini.⁴⁵

c. Efek samping imunologi

Ketika diberikan secara parenteral, komponen dinding sel bakteri seperti peptida- glikan-polisakarida dari berbagai bakteri Gram-positif termasuk laktobasilus dapat menimbulkan efek samping seperti demam, radang sendi dan penyakit auto-imun. Efek samping ini dimediasi oleh sitokin, dan sekarang telah diketahui bahwa sekresi sitokin ditimbulkan oleh beberapa probiotik. Pemberian bakteri asam laktat dosis tinggi secara oral tidak menimbulkan efek samping imunologis pada tikus. Namun, penyerapan sistemik polimer dinding sel dari lumen usus - oleh karena itu, efek samping imunologis - telah diamati pada tikus dengan cedera usus besar. Sepengetahuan kami, tidak ada efek samping imunologis dari probiotik yang telah dilaporkan pada manusia, kecuali satu kasus hepatitis auto-imun yang mungkin telah ditingkatkan dengan konsumsi yoghurt dalam dosis yang sangat besar. Potensi peningkatan penyakit auto-imun oleh konsumsi probiotik harus dipelajari.⁴⁶

d. Efek Samping Gastrointestinal



Penelitian telah melaporkan gejala gastrointestinal ringan, seperti kembung, dyspepsia, mual, dan rasa tidak nyaman di perut, terjadi pada subjek yang

menerima probiotik. Namun, baik dalam meta-analisis dan tinjauan sistematis penggunaan probiotik untuk pencegahan diare terkait *Clostridium difficile*, subjek yang menerima probiotik memiliki kemungkinan 18% –20% lebih kecil mengalami efek samping dibandingkan kontrol.⁴⁶

2.4. Gambaran Klinik

Pada bayi dan anak yang mengalami diare mula-mula menjadi cengeng, gelisah, suhu tubuh mungkin meningkat (demam akan timbul jika penyebab diare mengadakan invasi ke dalam epitel usus dan juga dapat terjadi karena dehidrasi), nafsu makan berkurang atau tidak ada, kemudian timbul diare. Tinja cair dan mungkin disertai lendir dan atau darah. Warna tinja makin lama berubah menjadi kehijau-hijauan karena tercampur dengan empedu. Anus dan daerah sekitarnya lecet karena seringnya defekasi dan tinja makin lama menjadi asam sebagai akibat makin banyaknya asam laktat, yang berasal dari laktosa yang tidak dapat diabsorpsi oleh usus selama diare. Gejala muntah dapat terjadi sebelum atau sesudah diare dan dapat disebabkan oleh lambung yang turut meradang atau akibat gangguan keseimbangan asam basa dan elektrolit. Bila penderita telah kehilangan banyak cairan dan elektrolit, maka gejala dehidrasi mulai tampak. Dehidrasi merupakan gejala yang segera terjadi akibat pengeluaran cairan tinja yang berulang-ulang¹⁶.

Pada beberapa tahun hingga saat ini, tenaga medis melakukan penilaian derajat dehidrasi berdasarkan tinjauan dari WHO. Adapun derajat dehidrasi menurut WHO dibagi atas tiga derajat yaitu sebagai berikut⁴²:

	Tanpa dehidrasi	Dehidrasi Ringan-Sedang	Dehidrasi Berat
Keadaan umum	Baik	Gelisah, mudah tersinggung	Lesu/tidak sadar
Mata	Normal	Cekung	Cekung
Rasa haus	Minum biasa, tidak haus	Minum kuat, haus	Tidak bisa minum
kulit	Kembali dengan cepat	Kembali dengan lambat	Kembali dengan sangat lambat



2.5. Pemeriksaan Penunjang

Pemeriksaan laboratorium lengkap pada diare akut umumnya tidak diperlukan. Hanya pada keadaan tertentu mungkin diperlukan, misalnya penyebab dasarnya tidak diketahui atau ada sebab-sebab lain selain diare akut atau pada penderita dengan dehidrasi berat¹⁶.

Pemeriksaan tinja baik makroskopik maupun mikroskopik dapat dilakukan untuk menentukan penyebab diare. Secara makroskopik harus diperhatikan bentuk, warna tinja, ada tidaknya darah, lendir, pus, lemak, dan lain-lain. Pemeriksaan mikroskopik melihat ada tidaknya leukosit, eritrosit, telur cacing, parasit, bakteri, dan lain-lain¹⁶.

2.6. Tata Laksana

Pada umumnya tatalaksana diare ada 2 macam yaitu pencegahan dan pengobatan¹.

2.6.1. Pencegahan diare

- 1) Upaya mencegah penyebaran kuman yang menyebabkan diare. Kuman penyebab diare biasanya menular melalui *fecal oral*, antara lain melalui makanan/minuman yang tercemar dan atau kontak langsung dengan tinja penderita. Upaya pencegahan diare dapat dilakukan dengan:
 - a) Pemberian ASI saja pada bayi sampai umur 6 bulan.
 - b) Tidak menggunakan botol susu.
 - c) Memperbaiki cara penyiapan dan penyediaan makanan pendamping ASI.
 - d) Menggunakan air bersih untuk minum.
 - e) Mencuci tangan sesudah buang air besar dan sesudah membuang tinja anak atau sebelum makan atau menyuapi.
 - f) Membuang tinja (termasuk tinja bayi) secara benar.

ngkatkan daya pertahanan tubuh terhadap diare Faktor-faktor tersebut h:



- a) Memberikan ASI sampai 2 tahun. Asi mengandung antibodi yang dapat melindungi tubuh terhadap berbagai kuman penyebab diare seperti : Shigella dan V. Cholera.
- b) Memperbaiki status gizi. Beratnya penyakit, lama dan risiko kematian karena diare, meningkat pada anak-anak yang menderita gangguan gizi, terutama pada penderita gizi buruk.
- c) Imunisasi campak. Diare dan disentri sering terjadi dan berakibat berat pada anak-anak yang sedang menderita campak dalam 4 minggu terakhir. Hal ini sebagai akibat dari penurunan kekebalan tubuh penderita dapat menimbulkan kejadian penyakit diare.

2.6.2. Pengobatan Diare

Menurut Kementerian Kesehatan RI (2019), prinsip tatalaksana diare pada balita adalah LINTAS DIARE (Lima Langkah Tuntaskan Diare), yang didukung oleh Ikatan Dokter Anak Indonesia dengan rekomendasi WHO. Rehidrasi bukan satu-satunya cara untuk mengatasi diare, tetapi memperbaiki kondisi usus serta mempercepat penyembuhan/ menghentikan diare dan mencegah anak kekurangan gizi akibat diare juga menjadi cara untuk mengobati diare¹.

Adapun program LINTAS DIARE yaitu:

1. Rehidrasi
2. Zinc diberikan selama 10 hari berturut-turut
3. Teruskan pemberian ASI dan Makanan
4. Terapi Medikamentosa
5. Edukasi



2.7 Kerangka Teori

