

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Menurut *World Health Organization* (WHO) dan *United Nations Children's Fund* UNICEF), terjadi sekitar 2 Milyar kasus diare dan 1,9 juta anak balita meninggal karena diare di seluruh dunia setiap tahun. Dari semua kematian tersebut, 78% terjadi di negara berkembang, terutama di wilayah Afrika dan Asia Tenggara (C. Troeger dkk., 2018; WHO, 2024). Penyakit diare merupakan salah satu penyakit infeksi saluran pencernaan yang menjadi masalah kesehatan di dunia termasuk Indonesia. Data terbaru dari hasil Survei Status Gizi Indonesia tahun 2022, prevalensi diare berada pada angka 9,8% (Dirjen Pencegahan dan Pengendalian Penyakit, 2022). Prevalensi diare di Provinsi Sulawesi Selatan menurut diagnosis oleh tenaga kesehatan yaitu 7,03% dan yang tertinggi adalah di Kabupaten Takalar (10,14%). Sedangkan di kota Makassar prevalensi diare menempati urutan ke-5 di Provinsi Sulawesi Selatan yaitu sebesar 8.25% (Kementerian Kesehatan RI, 2018).

Diare akibat infeksi oleh bakteri *Shigella spp.* atau shigellosis adalah salah satu penyebab yang signifikan, terutama di daerah dengan sanitasi buruk dan sistem kekebalan yang lemah (Barr & Smith, 2014; Hodges & Gill, 2010; Sari dkk., 2017). Shigellosis adalah masalah kesehatan manusia global. Shigellosis endemik di sebagian besar negara berkembang dan merupakan penyebab paling penting dari diare berdarah di seluruh dunia. Diperkirakan menyebabkan setidaknya 80 juta kasus diare berdarah dan 700.000 kematian setiap tahun. Sembilan puluh sembilan persen infeksi yang disebabkan oleh *Shigella* terjadi di negara-negara berkembang, dan sebagian besar kasus (70%), dan kematian (60%), terjadi di antara anak-anak di bawah usia lima tahun (Barr & Smith, 2014). Laporan surveilans infeksi *Shigella* di Indonesia didapatkan bahwa *Shigella* diisolasi dari 9,3% pasien diare di Puskesmas. *S. flexneri* ditemukan pada 5,9% pasien, dan merupakan spesies yang paling sering diisolasi, yaitu 63,2% dari semua spesies *Shigella* yang diisolasi. Spesies

Shigella ditemukan secara signifikan lebih sering di antara anak-anak di atas 2 tahun, dan tingkat isolasi meningkat seiring bertambahnya usia (Prabhurajeshwar & Chandrakanth, 2018). Prevalensi Shigellosis di Jakarta 11,4% dengan sebaran *Shigella flexneri* (6,7%), *Shigella sonnei* (2,7%) *Shigella boydi* (1,7%) dan *Shigella dysenteriae* (0,76%), sedangkan di Makassar belum diketahui prevalensi shigellosis baik pada dewasa maupun anak (Suswati dkk., 2020).

Shigellosis pada anak merupakan masalah kesehatan yang signifikan karena angka kesakitannya yang tinggi, terutama pada anak usia di bawah lima tahun, serta potensi komplikasi yang dapat berujung pada kematian. Diperkirakan penyakit ini menyebabkan sekitar 1,1 juta kematian setiap tahun, dengan 61% di antaranya terjadi pada anak balita. Selain kematian langsung, shigellosis juga berkontribusi secara tidak langsung terhadap sekitar 13.600 kematian melalui dampaknya pada gangguan tumbuh kembang atau stunting. Kondisi ini berkaitan dengan kepadatan penduduk dan buruknya sanitasi yang mempermudah penularan (Williams & Berkley, 2018).

Data nasional tentang prealensi spesifik shigellosis belum ada hingga saat ini. Data di Indonesia hanya tersedia untuk disentri basiler yang menyumbang angka morbiditas sebesar 20% dari tahun 2013 hingga 2018 yang terjadi pada kelompok umur satu sampai lima tahun (Ditjen PPM dan PLP Departemen Kesehatan RI, 2019). Penelitian terbaru melaporkan prevalensi di beberapa provinsi seperti diare akibat infeksi *Shigella flexneri* ditemukan sebesar 18% dari total kasus diare di Sumatra. Penelitian lain di Makassar–Gowa melaporkan prevalensi *Shigella* sebesar 14% berdasarkan PCR pada sampel dewasa dan anak. Sementara di Bangkalan, Jawa Timur, menemukan 10,5% kasus diare disebabkan oleh *Shigella* dan seluruhnya diidentifikasi sebagai *S. dysenteriae* (Muzembo dkk., 2023)

Probiotik dikenal memiliki berbagai manfaat kesehatan, termasuk potensi dalam memodulasi mikrobiota usus dan memperbaiki keseimbangan

flora gastrointestinal, salah satunya *S. boulardii*, yang merupakan jenis ragi non-patogen. Pada penelitian hewan model *immunocompromised* telah dilaporkan bahwa kelompok yang diberikan *S. boulardii* memiliki penyebaran ke *mesenteric lymph nodes* lebih rendah dan signifikan secara statistik (Behcet & Kaya, 2020).

Pada penelitian manusia, sebelumnya telah dilaporkan bahwa *S. boulardii* memiliki manfaat pada diare akut non spesifik. Pada sebuah *systematic review* dan *meta-analysis* didapatkan bahwa penggunaan *Saccharomyces boulardii* pada anak-anak dengan gastroenteritis akut secara efektif dapat memperpendek durasi diare dan mengurangi lama rawat inap di rumah sakit (Fudkk., 2022; Szajewska & Kołodziej, 2015). Pada penelitian (Mourey dkk., 2020) *S. boulardii* CNCM I-3799 menunjukkan penurunan durasi dan keparahan diare pada anak. Hasil yang serupa didapatkan oleh (Vidjeadevan dkk., 2018), penelitian tersebut membandingkan pasien dengan diare akut yang diberikan *S. boulardii* dan *Bacillus clausii*. Didapatkan bahwa anak yang diberikan *S. boulardii* memiliki durasi rawat inap yang hampir sama dengan kelompok yang diberikan *Bacillus clausii*, namun keduanya memiliki durasi yang lebih pendek dibanding dengan kelompok kontrol. Sedangkan pada populasi dewasa, *S. Boulardii* CNCM I-745 yang diberikan pada kasus diare akut akibat virus tidak menunjukkan perbedaan signifikan pada keparahan gejala dibandingkan dengan plasebo (Salazar-Parra dkk., 2023).

Bukti kegunaan *S. boulardii* untuk pengobatan shigellosis hingga saat ini masih dalam bentuk penelitian *in vitro* dan *in vivo*. Dalam penelitian *in vivo* dan *in vitro*, *S. boulardii* terbukti bermanfaat mengurangi invasi, dan mengurangi inflamasi sehingga mengurangi kerusakan organ. Manfaat *S. boulardii* telah diketahui pada strain *S. flexneri* dan *S. sonnei* (Mumy dkk., 2008; Zbar dkk., 2013).

Dalam beberapa hal probiotik ragi memiliki beberapa keunggulan, seperti ketahanannya yang lebih baik dibandingkan probiotik bakteri terhadap

enzim pencernaan, sehingga ketika mencapai kolon, probiotik ragi akan lebih utuh bentuknya dan hal ini akan mempengaruhi koloninya di dalam kolon menjadi lebih baik. Selain itu, probiotik ragi dapat menstimulasi *secretory Immunoglobulin A* (sIgA) yang merupakan antibodi penting dalam sistem kekebalan pencernaan. Jika probiotik diberikan bersama dengan pemberian antibiotik seperti pada kasus diare shigellosis, maka antibiotik yang diberikan akan mempengaruhi jumlah koloni probiotik yang diberikan. Probiotik ragi umumnya lebih tahan terhadap antibiotik spektrum luas, sehingga koloni ragi yang diberikan akan tetap bertahan hingga ke target organ yaitu kolon (Abid dkk., 2022).

Gangguan mikrobiota usus akibat infeksi dapat memperburuk kondisi klinis dan juga masalah resistensi antibiotik yang sering terjadi, bahkan terdapat strain *Shigella dysenteriae* yang telah dilaporkan resisten terhadap beberapa antibiotik seperti ampisilin, tetrasiklin, dan asam nalidiksat. Resistensi tersebut membuat eradikasi *Shigella spp.* menjadi lebih sulit. Oleh karena itu **penting** dilakukan penelitian ini untuk mengetahui apakah ada terapi pendukung lain yang dapat meningkatkan efektivitas pengobatan yang diberikan pada anak dengan shigellosis.

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui bagaimana khasiat pemberian probiotik *S. boulardii* terhadap frekuensi diare, konsistensi feses dan lama diare pada penderita shigellosis pada anak, sehingga ini merupakan penelitian awal yang nantinya diharapkan dapat digunakan sebagai salah satu alternatif terapi suportif untuk mengatasi permasalahan shigellosis. Oleh karena itu peneliti memandang **perlu** melakukan penelitian ini.

Penelitian tentang pengaruh pemberian probiotik *S. boulardii* terhadap frekuensi diare, konsistensi feses dan durasi diare shigellosis pada anak, **merupakan hal yang baru** karena belum diketahui apakah *S. boulardii* memiliki efek pada diare Shigellosis, selain pada penelitian sebelumnya hasil tidak konsisten. Selain itu penelitian sebelumnya belum pernah menilai secara detail frekuensi diare, konsistensi feses dan durasi diare pada pasien Shigellosis

yang diberikan terapi dengan *S. boulardii*. Penelitian ini juga merupakan yang pertama kali dilakukan di Departemen Ilmu Kesehatan Anak Universitas Hasanuddin Makassar.

1.2. Rumusan Masalah

Bagaimana efektifitas probiotik ragi *S. boulardii* terhadap frekuensi diare, konsistensi feses dan lama diare shigellosis pada anak?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum:

Menilai efektifitas probiotik ragi *S. boulardii* terhadap frekuensi diare, konsistensi feses dan lama diare shigellosis pada anak.

1.3.2. Tujuan Khusus:

1. Menentukan anak dengan shigellosis setelah pemeriksaan feses rutin.
2. Menilai frekuensi diare, konsistensi feses, lama diare pada anak shigellosis sebelum dan sesudah diberikan terapi standar dan probiotik *S. boulardii*.
3. Menilai frekuensi diare, konsistensi feses, lama diare pada anak shigellosis sebelum dan sesudah diberikan terapi standar
4. Membandingkan frekuensi diare, konsistensi feses, dan lama diare pada anak shigellosis sebelum dan sesudah tatalaksana diare antartarapi standar dan probiotik *S. boulardii* dengan terapi standar.
5. Menghitung selisih frekuensi diare, konsistensi feses, dan lama diare pada anak Shigellosis sebelum dan sesudah diberikan terapi standar dan probiotik *S. boulardii*.
6. Menghitung selisih frekuensi diare, konsistensi feses, dan lama diare pada anak shigellosis sebelum dan sesudah diberikan terapi standar
7. Membandingkan selisih frekuensi diare, konsistensi feses, dan lama diare pada anak shigellosis sebelum dan sesudah diberikan terapi antara terapi standar dan probiotik *S. boulardii* dengan terapi standar.

1.4. Hipotesis Penelitian

Hipotesis yang diajukan pada penelitian ini adalah :

1. Frekuensi diare kelompok anak yang mendapat pengobatan terapi standar ditambah probiotik ragi (*S. boulardii*) lebih sedikit dibandingkan dengan kelompok yang mendapat terapi standar bersama plasebo.
2. Lama diare kelompok anak yang mendapat pengobatan terapi standar ditambah probiotik ragi (*S. boulardii*) lebih singkat dibandingkan dengan kelompok yang mendapat terapi standar bersama plasebo.
3. Konsistensi feses kelompok anak yang mendapat pengobatan terapi standar ditambah probiotik ragi (*S. boulardii*) lebih cepat membaik dibandingkan dengan kelompok yang mendapat terapi standar bersama plasebo.

1.5. Manfaat Penelitian

1.5.1 Pengembangan Ilmu

1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah informasi ilmiah tentang khasiat terapi probiotik ragi dalam memperpendek lama diare, mengurangi frekuensi diare per hari dan perbaikan konsistensi feses pada anak dengan diare shigellosis.
2. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi dan pengembangan yang berarti terhadap penelitian-penelitian tentang khasiat terapi probiotik ragi dalam memperpendek lama diare, mengurangi frekuensi diare per hari dan perbaikan konsistensi feses pada anak dengan diare shigellosis.

1.5.2 Manfaat untuk pengembangan / pemecahan masalah medis

1. Memberi informasi dan membantu klinisi dalam penanggulangan shigellosis pada anak sehingga dapat dicapai efektivitas dan efisiensi dalam pengobatan penderita.
2. Hasil penelitian ini diharapkan dapat diaplikasikan dalam mempercepat pemulihan (memperpendek lama diare, mengurangi frekuensi diare per hari dan perbaikan konsistensi feses) diare shigellosis pada anak.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Diare

2.1.1. Definisi

Diare merupakan kondisi peningkatan jumlah air pada feses karena terjadi gangguan fungsi fisiologis dari usus halus dan kolon yang bertanggungjawab terhadap absorpsi ion dan air. Peningkatan jumlah air menyebabkan volume feses bertambah sehingga meningkatkan frekuensi buang air besar (BAB) (Akhondi & Simonsen, 2023; Rosseels dkk., 2019). Diare didefinisikan sebagai konsistensi tinja yang tidak normal atau tinja yang encer, biasanya berkorelasi dengan peningkatan jumlah buang air besar dan volume tinja yang berlebihan yang terjadi dalam waktu 24 jam (Liu dkk., 2024). Pada bayi yang mengonsumsi ASI eksklusif, definisi praktis diare adalah terjadi perubahan konsistensi feses dan frekuensi defekasi yang lebih dari biasanya (Subagyo, 2020). Frekuensi diare akut berlangsung kurang dari 14 hari sedangkan frekuensi diare kronik berlangsung lebih dari 14 hari (WHO, 2024).

Berdasarkan penyebabnya, diare dibedakan menjadi dua yaitu diare spesifik dan non-spesifik. Pada diare spesifik, penyebab diare dapat diidentifikasi biasanya oleh bakteri atau parasit seperti *Salmonella*, *Campylobacter*, *Eschericia coli* dan *Shigella* (Barr & Smith, 2014). Sedangkan diare non-spesifik adalah diare yang bukan disebabkan oleh bakteri atau parasit tertentu melainkan seringkali disebabkan oleh virus, makanan tertentu atau makanan yang tercemar toksin, gangguan pencernaan dan sebagainya. Pada pemeriksaan feses rutin diare non spesifik, tidak ditemukan bakteri, parasit atau virus tertentu, dan tidak ditemukan juga lendir, darah, leukosit maupun eritrosit (Crawford dkk., 2017).

2.1.2. Faktor-faktor yang Mempengaruhi Diare

a. Infeksi

Diare yang terjadi karena infeksi dapat diklasifikasikan menjadi dua berdasarkan jalur masuknya bakteri yaitu infeksi parenteral dan enteral. Patogen enterik yang menempuh jalur enteral dapat mengganggu keseimbangan antara sekresi dan penyerapan cairan serta elektrolit dengan ekskresi pada feses. Patogen enterik dapat memodulasi proses transpor ion dan fungsi *barrier* secara tidak langsung melalui inflamasi, neuropeptide atau hilangnya lapisan absorpsi (Hodges & Gill, 2010). Sedangkan diare parenteral merupakan kondisi diare non-infeksius yang berhubungan dengan infeksi ekstraintestinal seperti otitis media, pneumonia atau infeksi saluran kemih (ISK) (Mellick dkk., 2022). Beberapa patogen yang paling sering menyebabkan diare sekretorik adalah *Clostridium difficile*, *Shigella* dan beberapa jenis *E. coli*. Sedangkan penyebab diare parasit tersering adalah *Giardia lamblia* dan *Entamoeba histolytica* (Hodges & Gill, 2010).

Diare juga dapat terjadi akibat komplikasi umum dari infeksi campak pada fase akut penyakit, yaitu periode 5 minggu yang dimulai 1 minggu sebelum timbulnya ruam dan berakhir 4 minggu setelah timbulnya ruam (Jackson & Black, 2017). Feses anak-anak yang mengalami diare akibat campak biasanya mengandung bakteri yang sama dengan tinja anak-anak yang mengalami diare yang tidak disebabkan campak. Diare akibat campak biasanya dimulai tepat sebelum timbulnya ruam, yang menunjukkan bahwa virus campak bertanggung jawab atas sebagian besar episode diare, tetapi infeksi bakteri atau virus sekunder dapat menyebabkan keparahan dan durasi penyakit (Perry & Halsey, 2004).

b. Umur

Insidensi diare paling banyak terjadi pada bayi berusia 6-11 bulan ketika mulai diperkenalkan makanan pendamping ASI. Pada usia ini, terjadi beberapa kondisi yaitu mulai berkurangnya antibodi dari tubuh ibu, berkurangnya imunitas aktif pada tubuh bayi, kerentanan bayi untuk mengonsumsi makanan

yang terkontaminasi, mulai merangkaknya bayi dan kontak langsung dengan feses hewan atau manusia (Loconsole dkk., 2020).

Umur juga mempengaruhi berat atau tidaknya manifestasi diare. Di bawah usia 2 bulan, bayi lebih rentan terhadap komplikasi dan memerlukan waktu lebih lama hingga sembuh. Semakin muda seorang anak, maka kemampuan regenerasi epitel usus masih belum sempurna, selain itu, *gut-barrier* juga belum sepenuhnya berfungsi, sehingga gangguan integritas mukosa usus yang terjadi akan lebih berat dari anak yang lebih tua. Akibatnya diare pada bayi yang lebih muda dapat lebih lama dan lebih berat (George dkk., 2014; Workie dkk., 2019).

c. Status Gizi

Gizi buruk merupakan penyebab kematian paling banyak pada anak-anak dan anak-anak dengan gizi buruk memiliki kerentanan terhadap diare yang jauh lebih tinggi karena gizi buruk dapat memicu infeksi yang dapat berakibat diare dan diare dapat menyebabkan anak semakin gizi buruk (Ali dkk., 2020). Pada kondisi gizi buruk, imunitas tubuh seorang anak menjadi lemah akibat defisiensi mikronutrien seng dan vitamin A. Seng memiliki peranan limfoproliferasi, antioksidan, pertumbuhan sel, pembelahan sel serta perbaikan jaringan yang rusak dan penyembuhan luka. Defisiensi vitamin A pada kondisi gizi buruk mengganggu respon antibodi *cell mediated*. Gizi buruk juga menyebabkan perubahan struktur mukosa usus seperti atrofi villi, gangguan aktivitas enzim disakaridase, gangguan motilitas usus, perubahan flora usus dan gangguan absorpsi monosakarida (Mogharab & Rajput, 2022).

d. Lingkungan

Masuknya patogen penyebab diare melalui rute fecal-oral. Penularan diare merupakan hasil interaksi antara jumlah kuman yang disekresi (penderita atau *carrier*), virulensi kuman untuk menimbulkan infeksi, kemampuan kuman untuk bertahan hidup di lingkungan dan imunitas pejamu dalam menghadapi kuman patogen (George dkk., 2014; Workie dkk., 2019). Jarak sumber air bersih

dengan jamban berpengaruh terhadap morbiditas diare. Paling baik, jarak minimal sumur resapan *septic tank* dengan sumur air bersih adalah 10 meter, dengan bangunan atau rumah 1,5 meter, dan dengan sumur resapan air hujan 5 meter (Basuki & Warsiyah, 2023).

Terjadinya wabah diare, umum terjadi pada tempat dengan sanitasi buruk (Majorin dkk., 2019). Meskipun sumber air bersih sudah tersedia dengan baik, praktik kebersihan seperti cuci tangan yang tidak dilakukan juga meningkatkan kemungkinan paparan terhadap patogen (C. E. Troeger dkk., 2020). Kondisi kekeringan atau musim hujan dapat meningkatkan kerentanan terhadap penyakit menular. Kekeringan dapat memicu keterbatasan suplai air bersih sehingga meningkatkan akumulasi patogen. Musim hujan dan banjir dapat mempercepat transportasi patogen dan pencemaran sumber air (Levy dkk., 2016).

e. Diare pada Pasien *Immunocompromised*

Diare merupakan masalah yang sering terjadi pada pasien *immunocompromised*. Penyebab diare pada pasien *immunocompromised* berbeda dengan pasien yang memiliki sistem imun normal karena kerentanan terhadap patogen oportunistik yang lebih berat pada pasien *immunocompromised*. Pasien dengan kondisi *immunocompromised* misalnya HIV, pasien pasca transplantasi organ, dan pasien dengan keganasan hematologi memiliki risiko yang lebih tinggi terhadap infeksi gastrointestinal baik yang disebabkan oleh virus, bakteri maupun parasit. Kondisi *immunocompromised* menyebabkan gangguan sistem imun yang menjadi faktor predisposisi terhadap infeksi enterik patogen yang tidak lazim menyebabkan diare pada orang dengan imunitas normal seperti *Mycobacterium tuberculosis* dan *Cytomegalovirus* serta infeksi jamur *Microsporidium* dan *Candida* (Krones & Högenauer, 2012).

f. Diare karena antibiotik

Diare karena antibiotik didefinisikan sebagai diare yang berkembang kapan saja mulai dari beberapa jam setelah dimulainya terapi antibiotik hingga delapan minggu setelah penghentian antibiotik. Efek toksik langsung dari

antibiotik pada usus termasuk perubahan fungsi pencernaan yang disebabkan oleh berkurangnya konsentrasi bakteri usus atau pertumbuhan mikroorganisme patogen yang berlebihan. Keanekaragaman bakteri pada lumen usus juga berkurang setelah pemberian antibiotik tertentu, dan perubahan dalam jumlah dan komposisi (diversitas) mikrobiota usus ini lebih lanjut menyebabkan disfungsi mikrobiota usus yang kemudian dapat menyebabkan invasi mikroorganisme patogen lebih mudah terjadi (Kuehn dkk., 2015; Tanır Basaranoğlu dkk., 2023). Crew dkk. menunjukkan bahwa penggunaan sefalosporin merupakan faktor risiko penting terjadinya diare *Clostridium difficile* (Crews dkk., 2015).

2.1.3. Klasifikasi Diare

Terdapat beberapa pembagian diare:

1. Pembagian diare menurut etiologi

1.a. Virus

Virus merupakan patogen tersering penyebab diare akut pada anak dengan prevalensi tertinggi pada usia antara 3 sampai 24 bulan. Hal ini disebabkan oleh sistem pertahanan tubuh anak usia 3 hingga 24 bulan masih belum cukup matang. Penyebab tersering diare yang disebabkan oleh virus adalah grup dari rotavirus. Rotavirus merupakan penyebab 15-25% diare pada anak usia 6-24 bulan terutama pada negara berkembang karena buruknya sanitasi dan kepadatan penduduk. Berdasarkan spesifisitas antigen dan protein kapsid VP6, ditemukan tujuh grup berbeda rotavirus (A-G) dan hanya grup A, B, dan C yang menyebabkan diare pada anak. Rotavirus grup A adalah penyebab utama diare berat pada anak di bawah usia 5 tahun. Rotavirus menghasilkan enterotoksin yang akan merusak epitel dari usus halus, sehingga vili-vili menjadi rusak. Hal ini menyebabkan pengurangan aktivitas dari laktase dan disakaridase lainnya yang menyebabkan absorpsi karbohidrat terganggu. Transmisi terjadi secara fekal-oral atau kemungkinan bisa dari airborne droplet. Rotavirus menyebabkan diare cair dengan muntah yang disertai rasa tidak nyaman pada perut, demam, dan dehidrasi. Setelah ditemukan vaksin rotavirus, kasus diare yang disebabkan oleh rotavirus menurun

drastis. Virus lain yang dapat menyebabkan diare antara lain enterovirus (virus *ECHO*, *Coxsackia*, *Poliomyelitis*), dan *Adenovirus* (Jap & Widodo, 2021).

1.b. Bakteri

Walaupun lebih jarang menyebabkan diare dibandingkan virus, infeksi bakteri tetap merupakan penyebab penting diare akut pada anak. Bakteri menjadi penyebab diare pada sekitar 20% anak. Patogen bakteri dapat diidentifikasi dalam tinja dan yang paling umum menyebabkan diare antara lain: *Campylobacter jejuni*, *Yersinia*, *Salmonella*, *Shigella*, *Enteropathogenic E. coli* (EPEC), *Enteraggregative E. coli* (EAEC) atau *Clostridium difficile* (Jap & Widodo, 2021).

1.c. Parasit

Parasit adalah penyebab diare pada kurang dari 5% anak, parasit yang dapat menyebabkan diare antara lain: *Lambli*a, *Cryptosporidia*, dan *Entamoeba histolytica* (Jap & Widodo, 2021).

2. Pembagian diare menurut mekanismenya yaitu gangguan

2.a. Absorpsi

Diare osmotik terjadi karena keberadaan zat terlarut yang tidak dimetabolisme pada lumen usus, lalu akan terjadi fermentasi oleh bakteri di kolon yang akan menghasilkan produk yang menyebabkan tekanan intraluminal meningkat, sehingga terjadi peningkatan tekanan osmotik yang menarik absorpsi air dan elektrolit ke dalam lumen. Hal ini dapat disebabkan karena konsumsi agen laksatif tertentu seperti laktulosa dan magnesium hidroksida serta beberapa bahan makanan seperti susu (laktosa) pada pasien dengan defisiensi laktase. Selain itu, diare tipe ini muncul pada pasien dengan penyakit celiac dan pasca konsumsi gula alkohol (*mannitol*, *sorbitol*, *xylitol*). Diare tipe osmotik ini biasanya hilang dengan puasa (Descoteaux-Friday & Shrimanker, 2023).

2.b. Sekresi.

Kemampuan usus untuk mengabsorpsi cairan dalam jumlah besar bergantung pada luas permukaan usus yang diperankan oleh kriptas dan villi usus. Sehingga jika terdapat stimulus prosekretorik, dapat terjadi peningkatan sekresi cairan berlebihan yang dikendalikan oleh sekresi aktif ion klorida. Peningkatan sekresi cairan dan elektrolit terjadi ketika patogen menempel pada, atau menyerang, enterosit dan menghasilkan toksin yang meningkatkan pembawa pesan kedua intraseluler (cAMP, cGMP, dan/atau Ca/protein kinase). Mediator ini mengaktifkan protein kinase, yang menghambat masuknya Natrium dan meningkatkan sekresi Klorida ke saluran ion, contohnya pada kasus kolera dimana toksin bakteri kolera menstimulasi sekresi ion klorida secara aktif sehingga terjadi diare dengan konsistensi cair dengan volume hingga beberapa liter per hari (Keely & Barrett, 2022).

2.c. Motilitas usus

Perubahan motilitas baik peningkatan maupun penurunan dapat menyebabkan diare karena peningkatan motilitas dapat menyebabkan penyerapan yang tidak optimal sedangkan penurunan motilitas dapat menyebabkan bakteri tumbuh lampau sehingga dapat menyebabkan diare. Stasis intestinal menyebabkan inflamasi, dekonjugasi garam empedu dan malabsorpsi. Gangguan motilitas dapat menyebabkan diare pada pasien dengan tirotoksikosis dan malabsorpsi garam empedu (Rossi Assis-Mendoca dkk., 2022).

3. Pembagian diare menurut lamanya diare

Pembagian diare menurut lamanya diare (Anggraini & Kumala, 2022):

3.a. Diare akut yang berlangsung kurang dari 14 hari.

Yang berperan pada terjadinya diare akut terutama karena infeksi yaitu faktor kausa (*agent*) dan faktor pajamu (*host*). Faktor pejamu adalah kemampuan tubuh untuk mempertahankan diri terhadap organisme yang dapat menimbulkan diare akut, terdiri dari faktor-faktor daya tangkis atau lingkungan internal saluran cerna antara lain: keasaman lambung, motilitas usus, imunitas dan juga

lingkungan mikroflora usus. Faktor kausal yaitu daya penetrasi yang dapat merusak sel mukosa, kemampuan memproduksi toksin yang mempengaruhi sekresi cairan usus halus serta daya lekat kuman (Anggraini & Kumala, 2022; Sari dkk., 2017).

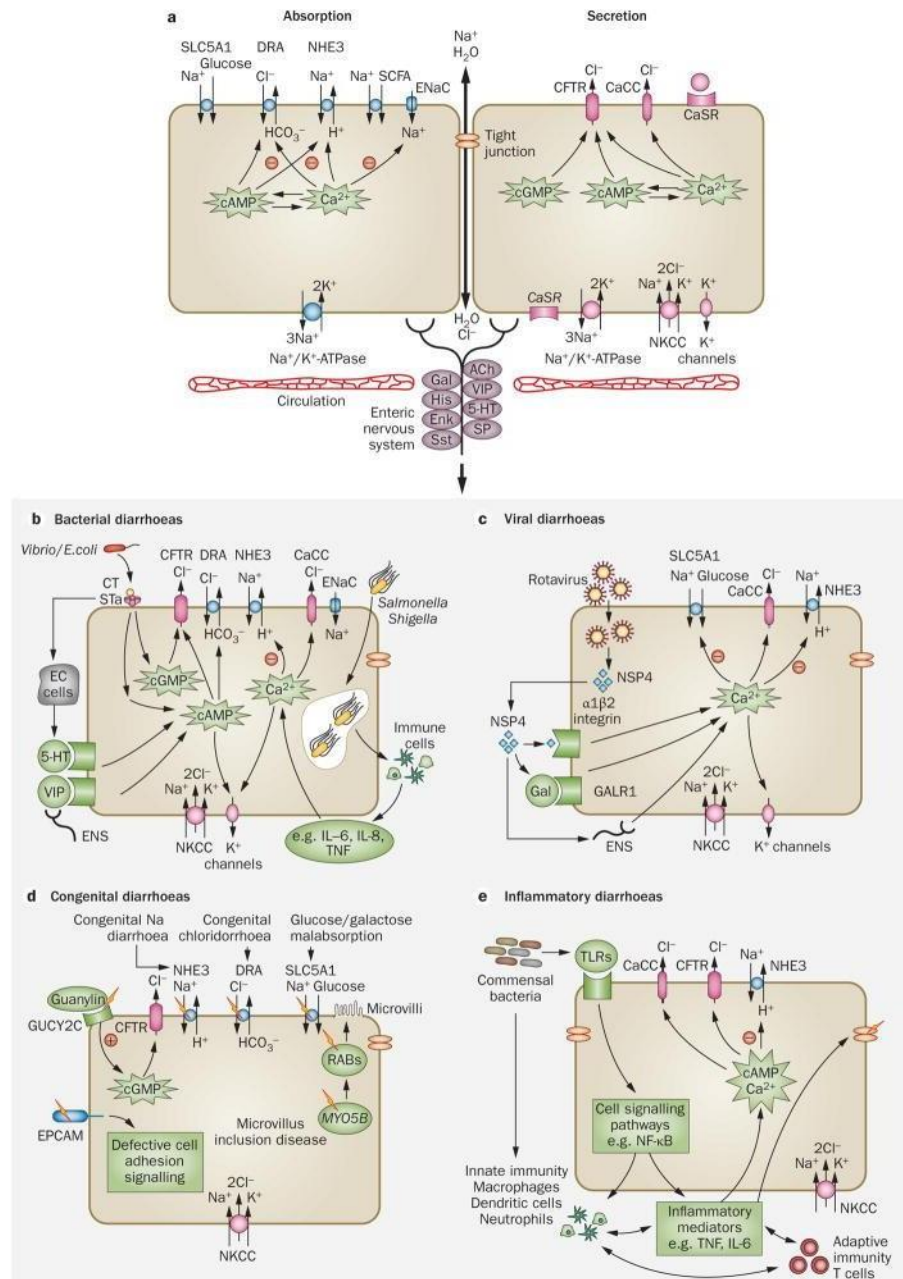
3.b. Diare kronik yang berlangsung lebih dari 14 hari dengan etiologi non- infeksi

Diare kronis adalah diare kronis didefinisikan sebagai diare yang berlangsung selama lebih dari 14 hari dan biasanya tidak hanya terkait dengan penyebab infeksi, tetapi juga terkait dengan berbagai penyebab dan malabsorpsi. Diare kronis dapat diklasifikasikan berdasarkan patofisiologi menjadi 7 macam diare yang berbeda, yaitu (Anggraini & Kumala, 2022; Sari dkk., 2017):

- Diare osmotik: terjadi peningkatan osmotik isi lumen usus.
- Diare sekretorik: terjadi peningkatan sekresi cairan usus.
- Malabsorpsi asam empedu, malabsorpsi lemak: terjadi motilitas yang lebih cepat pembentukan micelle empedu.
- Defek sistem pertukaran anion/transport elektrolit aktif di enterosit: terjadi penghentian mekanisme transport ion aktif di enterosit, gangguan absorpsi natrium dan air.
- Motilitas dan waktu transit usus abnormal: terjadi motilitas yang lebih cepat, tak teratur sehingga isi usus tidak sempat diabsorpsi.
- Gangguan permeabilitas usus: terjadi kelainan morfologi usus di membran epitel spesifik sehingga permeabilitas mukosa usus halus dan usus besar terhadap air dan garam/ elektrolit terganggu.
- Eksudasi cairan, elektrolit dan mukus berlebihan: terjadi peradangan dan kerusakan mukosa usus halus serta daya lekat kuman

3.c. Diare persisten yang berlangsung lebih dari 14 hari dengan etiologi infeksi.

Konsep 'diare persisten' dan 'diare kronis' berbeda. Diare persisten termasuk diare kronis dan merupakan episode diare kronis yang disebabkan oleh infeksi. Diare persisten adalah episode diare yang disebabkan oleh infeksi, yang berkembang secara akut tetapi berlanjut selama lebih dari 14 hari (Lee dkk., 2012).



Gambar 2.1 Mekanisme penyerapan dan sekresi usus pada diare sekretorik (Thiagarajah dkk., 2015)

2.1.4. Patofisiologi Diare

Diare merupakan kelainan yang terjadi karena gangguan keseimbangan proses absorpsi dan sekretorik pada usus. Secara umum diare dapat dibedakan menjadi osmotik ataupun sekretorik sesuai dengan uraian pada bagian sebelumnya. Pada diare osmotik, ketika jumlah partikel osmotik yang berada di

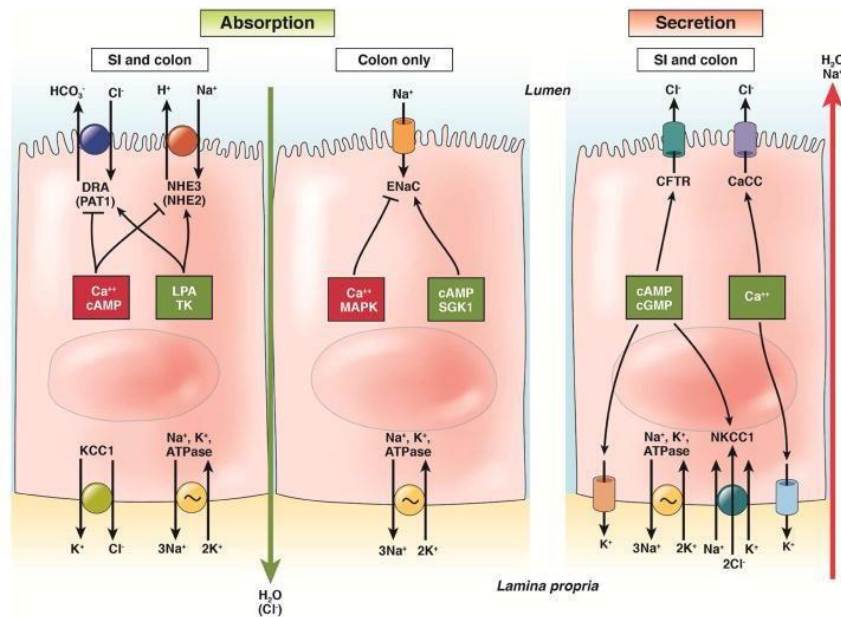
lumen berjumlah berlebihan, maka lebih banyak cairan yang secara pasif bergerak di lumen usus sesuai dengan gradien osmotik sehingga cairan akan terkumpul di lumen usus dan jika melebihi kapasitas absorpsi, diare dapat terjadi. Peningkatan jumlah partikel osmotik dapat terjadi akibat beberapa hal berikut yaitu ingesti zat terlarut yang tidak dapat dimetabolisme seperti laktulosa, malabsorpsi zat terlarut tertentu seperti defisiensi disakarida dan malabsorpsi galaktosa, kerusakan mukosa yang berfungsi untuk absorpsi sehingga absorpsi cairan menjadi lebih sedikit seperti pada kasus gastroenteritis akut, alergi susu sapi, penyakit celiac dan penyakit Crohn's, serta gangguan motilitas seperti gastroschisis, *irritable bowel syndrome* dan hipertiroid (Whyte & Jenkins, 2012).

Diare sekretorik terjadi ketika mukosa usus mensekresikan jumlah cairan secara berlebihan baik akibat aktivasi jalur spesifik tertentu akibat toksin, misalnya toksin kolera atau karena kelainan enterosit pada kasus atrofi microvilli kongenital. Mekanisme penyerapan yang terganggu, dapat menyebabkan diare sekretorik dan berbeda dengan diare osmotik, puasa tidak akan menyebabkan perbaikan. Diare osmotik dan sekretorik dapat terjadi bersamaan, bergantung pada penyebab yang mendasari (Whyte & Jenkins, 2012).

Terdapat dua gangguan fisiologis pada saluran cerna yang menjadi pokok permasalahan diare:

a. Mekanisme Transportasi Ion dan Cairan Intrasel

Kandungan cairan pada feses ditentukan berdasarkan komposisi zat terlarut di dalamnya. Pada pasien dengan diare cair, kandungan zat terlarut tidak diabsorpsi secara optimal sehingga disekresikan secara aktif ke lumen. Kemampuan untuk mendehidrasi feses juga berhubungan dengan fungsi epitel *barrier* untuk mencegah difusi balik elektrolit dan zat terlarut lainnya setelah berhasil diabsorpsi melalui epitel. Proses transpor epitel dan fungsi *barrier* pada usus kecil dan kolon dapat dilihat pada gambar berikut (Camilleri dkk., 2017).



Gambar 2.2 Mekanisme absorpsi dan sekresi sel pada usus (Camilleri dkk., 2017).

b. Fungsi *Barrier* Intestinal

Fungsi fisiologis dari usus adalah sebagai portal masuknya bahan bermanfaat namun eksklusi patogen dan toksin dibutuhkan transportasi zat terlarut yang terkontrol. Fungsi *barrier* diperankan oleh *tight junctions* yang menghubungkan epitel yang berdekatan meskipun *intracellular junctions* juga memegang peranan. Gangguan pada *junctions* ini dapat menyebabkan defek transpor ion dan akumulasi cairan pada lumen sehingga efisiensi absorpsi zat terlarut menuju lumen, terganggu. Salah satu hal yang dapat menyebabkan gangguan tersebut adalah infeksi *Giardia lamblia* (Camilleri dkk., 2017).

2.1.5. Tata Laksana Diare

Merujuk pada pedoman WHO (WHO, 2024), prinsip tatalaksana diare pada balita adalah LINTAS DIARE (Lima Langkah Tuntaskan Diare), yang didukung oleh Ikatan Dokter Anak Indonesia. 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 diare .

Adapun program LINTAS DIARE yaitu (WHO, 2024):

1. Rehidrasi

Oral

Pemberian cairan pada kondisi tanpa dehidrasi adalah pemberian larutan oralit dengan osmolaritas rendah. Oralit untuk pasien diare tanpa dehidrasi diberikan sebanyak 10 ml/kgbb tiap BAB. Rehidrasi pada pasien diare akut dengan dehidrasi ringan-sedang dapat diberikan sesuai dengan berat badan penderita. Volume oralit yang disarankan adalah sebanyak 75 ml/KgBB. Buang Air Besar (BAB) berikutnya diberikan oralit sebanyak 10 ml/KgBB. Pada bayi yang masih mengkonsumsi Air Susu Ibu (ASI), ASI dapat diberikan.

Parenteral

Selanjutnya kasus diare dengan dehidrasi berat dengan atau tanpa tanda-tanda syok, diperlukan rehidrasii tambahan dengan cairan parenteral. Bayi dengan usia <12 bulan diberikan ringer laktat (RL) sebanyak 30 ml/KgBB selama satu jam, dapat diulang bila denyut nadi masih terasa lemah. Apabila denyut nadi teraba adekuat, maka ringer laktat dilanjutkan sebanyak 70 ml/KgBB dalam lima jam.

Anak berusia >1 tahun dengan dehidrasi berat, dapat diberikan ringer laktat (RL) sebanyak 30 ml/KgBB selama setengah sampai satu jam. Jika nadi teraba lemah maupun tidak teraba, langkah pertama dapat diulang. Apabila nadi sudah kembali kuat, dapat dilanjutkan dengan memberikan ringer laktat (RL) sebanyak 70 ml/KgBB selama dua setengah hingga tiga jam. Penilaian dilakukan tiap satu hingga dua jam. Apabila status rehidrasii belum dapat dicapai, jumlah cairan intravena dapat ditingkatkan. Oralit diberikan sebanyak 5 ml/KgBB/jam jika pasien sudah dapat mengkonsumsi langsung. Bayi dilakukan evaluasi pada enam jam berikutnya, sementara usia anak-anak dapat dievaluasi tiga jam berikutnya

2. Zinc diberikan selama 10 hari berturut-turut

Suplement zinc digunakan untuk mengurangi durasi diare, menurunkan risiko keparahan penyakit, dan mengurangi episode diare. Penggunaan mikronutrien untuk penatalaksanaan diare akut didasarkan pada efek yang diharapkan terjadi pada fungsi imun, struktur, dan fungsi saluran cerna utamanya dalam proses perbaikan epitel sel saluran cerna. Secara ilmiah zinc terbukti dapat menurunkan jumlah buang air besar (BAB) dan volume tinja dan mengurangi risiko dehidrasi. Zinc berperan penting dalam pertumbuhan jumlah sel dan imunitas. Pemberian zinc selama 10-14 hari dapat mengurangi durasi dan keparahan diare. Selain itu, zinc dapat mencegah terjadinya diare kembali. Meskipun diare telah sembuh, zinc tetap dapat diberikan dengan dosis 10 mg/hari (usia < 6 bulan) dan 20 mg /hari (usia > 6 bulan)

3. Teruskan pemberian ASI dan Makanan

Pemberian air susu ibu (ASI) dan makanan yang sama saat anak sehat diberikan guna mencegah penurunan berat badan dan digunakan untuk menggantikan nutrisi yang hilang. Apabila terdapat perbaikan nafsu makan, dapat dikatakan bahwa anak sedang dalam fase kesembuhan. Pasien tidak perlu untuk puasa, makanan dapat diberikan sedikit demi sedikit namun jumlah pemberian lebih sering (>6 kali/hari) dan rendah serat. Makanan sesuai gizi seimbang dan atau ASI dapat diberikan sesegera mungkin apabila pasien sudah mengalami perbaikan. Pemberian nutrisi ini dapat mencegah terjadinya gangguan gizi, menstimulasi perbaikan usus, dan mengurangi derajat penyakit.

4. Terapi Medikamentosa

Pemberian antibiotik dilakukan terhadap kondisikondisi seperti:

- Patogen sumber merupakan kelompok bakteri
- Diare berlangsung sangat lama (>10 hari) dengan kecurigaan *Enteropathogenic E. coli* sebagai penyebab.

- Apabila patogen dicurigai adalah *Enteroinvasive E coli*.
- Agen penyebab adalah *Yersinia* ditambah penderita memiliki tambahan diagnosis berupa penyakit *sickle cell*.
- Infeksi *Salmonella* pada anak usia yang sangat muda, terjadi peningkatan temperatur tubuh ($>37,5$ C) atau ditemukan kultur darah positif bakteri.

5. Edukasi

Orangtua diharapkan dapat memeriksakan anak dengan diare puskesmas atau dokter keluarga bila didapatkan gejala seperti: demam, tinja berdarah, makan dan atau minum sedikit, terlihat sangat kehausan, intensitas dan frekuensi diare semakin sering, dan atau belum terjadi perbaikan dalam tiga hari. Orang tua maupun pengasuh diberikan informasi mengenai cara menyiapkan oralit disertai langkah promosi dan preventif yang sesuai dengan lintas diare.

Pada umumnya tatalaksana diare ada 2 macam yaitu pencegahan dan pengobatan (Ditjen PPM dan PLP Departemen Kesehatan RI, 2019).

1) Pencegahan merupakan usaha untuk mencegah penyebaran patogen penyebab diare yang biasa menular melalui *fecal oral*, seperti makanan/minuman yang tercemar dan/atau kontak langsung dengan feses. Upaya pencegahan diare dapat dilakukan melalui:

- a) Pemberian ASI saja pada bayi sampai umur 6 bulan.
- b) Memperbaiki cara penyiapan dan penyediaan makanan pendamping ASI.
- c) Menggunakan air bersih untuk minum.
- d) Mencuci tangan sesudah buang air besar dan sesudah membuang tinja anak atau sebelum makan atau menyuapi.
- e) Membuang tinja (termasuk tinja bayi) secara benar.
- f) Memberikan imunisasi rotavirus. Imunisasi rotavirus terbukti efektif mencegah diare rotavirus ringan, berat dan mengurangi tingkat rawat inap (Lamberti dkk., 2016).

2) Meningkatkan daya pertahanan tubuh terhadap diare Faktor-faktor tersebut adalah:

- 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. *Campylobacter* merupakan patogen yang sering ditemui pada pasien yang mengalami diare akibat campak. Ketidakmampuan untuk membersihkan *Campylobacter* secara efektif dari usus telah dilaporkan pada pasien dengan gangguan kekebalan tubuh dengan kadar imunoglobulin spesifik *Campylobacter* yang menurun, khususnya IgA, yang menunjukkan bahwa kekebalan humoral mungkin penting untuk mengendalikan infeksi ini. Mungkin kadar imunoglobulin yang abnormal, khususnya untuk IgA, dan fungsi yang menurun yang dilaporkan selama campak akut berperan dalam respons host terhadap infeksi sekunder, khususnya dengan *C. jejuni*, selama penyakit akut (Jackson & Black, 2017).

2.1.6. Dehidrasi pada Diare

Ancaman paling parah yang ditimbulkan oleh diare adalah dehidrasi. Selama episode diare, air dan elektrolit (natrium, klorida, kalium dan bikarbonat) hilang melalui feses, muntah, keringat, air kencing dan pernapasan. Dehidrasi terjadi saat kehilangan ini tidak diganti. Dan jika keadaan ini berlangsung terus maka dapat terjadi dehidrasi berat dan bahkan kematian. Resiko dehidrasi pada anak balita lebih besar karena komposisi cairan tubuh yang besar dan ketidakmampuan untuk memenuhi kebutuhan sendiri secara bebas.

World Health Organization (WHO) telah membuat penilaian derajat dehidrasi berdasarkan empat parameter penilaian gejala klinik yaitu keadaan

umum, mata, rasa haus dan penilaian turgor kulit (Tabel 2.1).

Tabel 2.1. Klasifikasi dehidrasi menurut WHO (WHO, 2024)

Gejala/derajat dehidrasi	Diare tanpa dehidrasi	Diare dehidrasi ringan/sedang	Diare dehidrasi berat
	Bila terdapat dua tanda atau lebih	Bila terdapat dua tanda atau lebih	Bila terdapat dua tanda atau lebih
Keadaan umum	Baik, sadar	Gelisah, rewel	Lesu, lunglai/tidak sadar
Mata	Tidak cekung	Cekung	Cekung
Keinginan untuk minum	Normal, tidak ada rasa haus	Ingin minum terus, ada rasa haus	Malas minum
Turgor	Kembali segera	Kembali lambat	Kembali sangat lambat

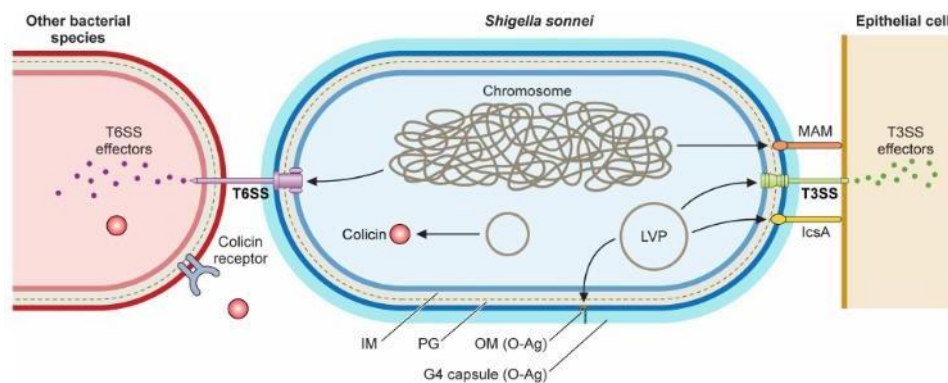
2.2. Diare Shigellosis

2.2.1. Epidemiologi

Shigella adalah patogen yang sangat ganas yang terdiri dari empat spesies utama dengan banyak sub tipe. *S. flexneri* dan *S. sonnei* adalah spesies yang paling sering diisolasi, sementara *S. boydii* dan *S. dysenteriae* menyumbang kurang dari 5% dari semua kasus shigellosis di seluruh dunia. *S. dysenteriae* sub tipe 1, penghasil toksin Shiga, menyebabkan penyakit yang paling parah dan kematian tertinggi (Bengtsson dkk., 2021; Zaidi & Estrada-García, 2014). Di Indonesia, prevalensi disentri di berbagai daerah di Indonesia berkisar antara 10 – 18 % dan juga tersebar luas diberbagai negara diseluruh dunia (Setyanto, 2017). Laporan surveilans infeksi *Shigella spp* di Indonesia didapatkan bahwa *Shigella spp* diisolasi dari 9,3% pasien diare di Puskesmas. *S. flexneri* ditemukan pada 5,9% pasien, dan merupakan spesies yang paling sering diisolasi, yaitu 63,2% dari semua spesies *Shigella* yang diisolasi. Spesies *Shigella* ditemukan secara signifikan lebih sering di antara anak-anak di atas 2 tahun, dan tingkat isolasi meningkat seiring bertambahnya usia (Prabhurajeshwar & Chandrakanth, 2018; Schnupf & Sansonetti, 2019).

2.2.2. Bakteri *Shigella*

Spesies *Shigella* adalah basil Gram-negatif, nonmotil, tidak membentuk spora, batang anaerobik fakultatif. *Shigella* dinamai sesuai dengan nama Kiyoshi Shiga, yang pada tahun 1898 mengidentifikasi spesies *Shigella* yang paling virulen, *Shigella dysenteriae*, sebagai agen penyebab disentri basiler, yang juga dikenal sebagai shigellosis. *Shigella* berbeda dari *Escherichia coli* yang berkerabat dekat berdasarkan patogenisitas, fisiologi (kegagalan memfermentasi laktosa atau dekarboksilasi lisin) dan serologi. *Shigella* umumnya bersifat katalase positif dan oksidase dan laktosa negatif. Mereka memfermentasi gula, biasanya tanpa membentuk gas. Strain ini dapat hidup pada suhu mulai dari 20°C dan 46°C, dengan suhu optimum pada 37°C dan pada kisaran pH 5,0 hingga 7,5. Media agar selektif atau diferensial yang umum digunakan untuk kultur *Shigella* adalah *MacConkey* (MAC), *Xylose Lysine Deoxycholate* (XLD), *Hektoen* (HEK), *Salmonella-Shigella* (SS), *Deoxycholate Citrate Agar* (DCA). Genus *Shigella* dibagi menjadi empat serogrup dengan lebih dari 2.500 serotipe yang teridentifikasi (Prabhurajeshwar & Chandrakanth, 2018).



Gambar 2.3. Salah satu spesies *Shigella spp* yaitu *Shigella sonnei* (Matanza & Clements, 2023).

Genus *Shigella* dibagi menjadi empat spesies yaitu, *Shigella dysenteriae* (serogrup A), *Shigella flexneri* (serogrup B), *Shigella boydii* (serogrup C) dan *Shigella sonnei* (serogrup D). Berdasarkan variasi pada bagian *lipopolysaccharide* (LPS) O mereka, spesies-spesies tersebut diklasifikasikan lebih lanjut ke dalam beberapa serotipe, seperti *S. dysenteriae* yang diketahui

memiliki 15 serotipe, *S. flexneri* memiliki 14 serotipe dan sub-serotipe, *S. boydii* 20 serotipe dan *S. sonnei* dengan satu serotipe (Prabhurajeshwar & Chandrakanth, 2018).

Tabel 2.2. Spesies dan Serogrup Shigella (Prabhurajeshwar & Chandrakanth, 2018).

Spesies	Serogrup	Serotipe
<i>S.dysenteriae</i>	A	1-12
<i>S.flexneri</i>	B	1-6 (dengan 15 sub tipe)
<i>S.boydii</i>	C	1-18
<i>S. sonnei</i>	D	1

2.2.3. Virulensi Shigella spp

Invasi bakteri ke dalam epitel kolon bergantung pada faktor virulensi yang dimediasi plasmid, yaitu enterotoksin 1 dan 2 yang memainkan peran dalam mengganggu absorpsi nutrisi dan cairan sehingga menyebabkan diare. *Shigella enterotoksin 1* (ShET-1) dan *Shigella enterotoksin 2* (ShET-2). ShET1, yang sebagian besar ditemukan pada *S. flexneri*, dikodekan oleh set gen kromosom. Ini adalah toksin AB klasik yang terdiri dari beberapa subunit B yang berikatan dengan molekul spesifik pada sel target dan satu subunit A yang melakukan reaksi enzimatik toksik di dalam sel. ShET-2 dikodekan oleh gen yang dibawa plasmid, dan dapat diekspresikan oleh semua spesies Shigella. Selain aktivitas enterotoksik yang mirip dengan ShET-1, ShET-2 juga diyakini menginduksi peradangan sel epitel melalui sekresi IL-8 (Aslam dkk., 2024; Bengtsson dkk., 2021; Muzembo dkk., 2023; Zaidi & Estrada-García, 2014).

Hal lain yang mempengaruhi virulensi shigella adalah toksin Shiga (Stx) yang bersifat sitotoksik, neurotoksik, enterotoksik;

- Efek enterotoksin: Toksin Shiga menghalangi penyerapan elektrolit, glukosa, dan asam amino dari lumen usus dengan cara menempel pada reseptor usus kecil (Aslam dkk., 2024).

- Efek sitotoksik: Subunit B toksin Shiga mengikat glikolipid sel inang di usus besar, domain A1 terinternalisasi melalui endositosis yang diperantarai reseptor (lubang yang dilapisi) dan menyebabkan inaktivasi ireversibel subunit ribosom 60S, sehingga menghambat sintesis protein, menyebabkan kematian sel, kerusakan mikrovaskuler pada usus, dan perdarahan (darah dan leukosit tinja pada tinja) (Aslam dkk., 2024).
- Efek neurotoksik: Demam dan kram perut dianggap sebagai tanda-tanda neurotoksisitas (Aslam dkk., 2024).

Toksin Shiga 1 (Stx 1), toksin *Shigella* yang paling dikenal luas, diproduksi oleh SD1. Bertanggung jawab atas manifestasi shigellosis yang paling parah, Stx1 memiliki struktur subunit AB5. Lima subunit B mengikat toksin Shiga ke reseptor Gb3 glikolipid yang ada pada sel target seperti vili usus, sel endotel glomerulus, sel mesangial, podosit, dan sel tubulus ginjal. Subunit A adalah protein sitotoksik yang bekerja pada komponen 28S rRNA ribosom eukariotik, yang menyebabkan penghambatan sintesis protein dan penghancuran sel endotel. Hal ini juga diyakini dapat meningkatkan ekspresi kemokin dan sitokin, yang pada gilirannya menyebabkan kemoatraksi dan aktivasi neutrofil, dan pada akhirnya, pengikatan sel inflamasi ke endotelium (Aslam dkk., 2024; Bengtsson dkk., 2021; Zaidi & Estrada-Garcia, 2014)

Shigella juga memiliki *type III secretion system (T3SS)* and *cognate effector proteins* yang menyebabkan keparahan penyakit (Aslam dkk., 2024). sebuah *needle-like molecular syringe* yang menempel di dinding sel bakteri. Aktivasi T3SS terjadi melalui kontak ujung T3SS dengan membran plasma inang, yang menghasilkan pembentukan saluran langsung antara bakteri dan sitoplasma inang. *Shigella* menyuntikkan sejumlah besar efektor bakteri melalui T3SS tersebut untuk melumpuhkan berbagai proses sel inang dan untuk memfasilitasi infeksi dan penyebaran (Schnupf & Sansonetti, 2019).

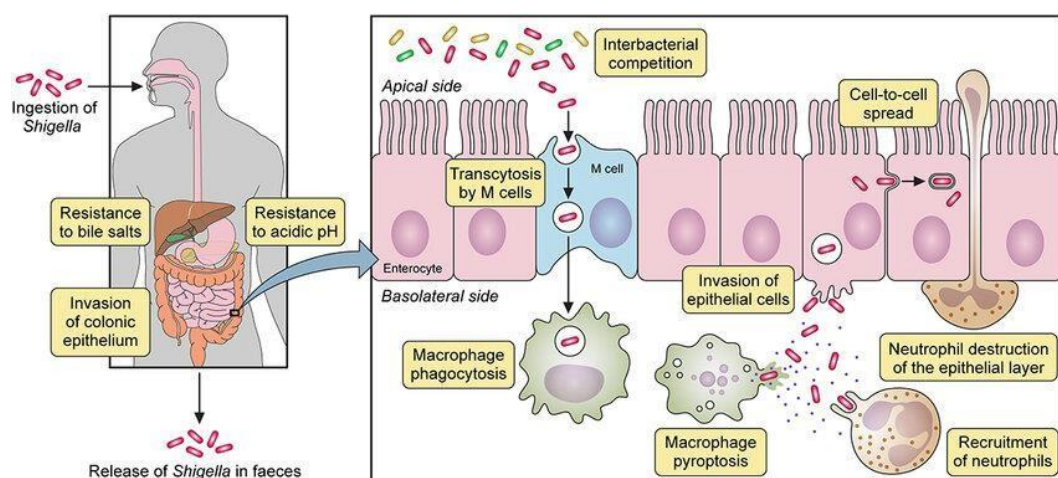
2.2.4. Mekanisme Diare Shigellosis

Manusia merupakan satu-satunya reservoir alami untuk spesies *Shigella*. Salah satu faktor kunci yang berkontribusi terhadap penyebaran *Shigella* yang tinggi adalah dosis infektifnya yang sangat rendah, hanya dengan 10-100 bakteri saja sudah cukup untuk menyebabkan penyakit. Sebagai akibat dari inokulum yang sangat kecil tersebut, cara utama penularan *Shigella* adalah melalui rute oral-fecal dari orang ke orang. Infeksi lebih sering terjadi di daerah atau lingkungan dengan kondisi kebersihan yang buruk dan kurang air bersih (Matanza & Clements, 2023).

Shigella juga dapat menyebar akibat menelan air yang telah terkontaminasi dengan tinja yang terinfeksi dan dianggap sebagai patogen yang dibawa makanan (*foodborne*), terutama pada praktik penanganan makanan yang tidak sesuai standar. Manajemen klinis wabah yang ditularkan melalui makanan dan air dapat menjadi rumit karena penyebaran sekunder dari orang ke orang. Penyebaran juga dapat terjadi melalui lalat sebagai vektor mekanis. Wabah *Shigella* juga telah diketahui dapat ditularkan selama aktivitas seksual melalui kontak dengan kotoran orang yang terinfeksi (Matanza & Clements, 2023).

Infeksi dimulai dengan tertelannya bakteri *Shigella* (biasanya melalui kontaminasi oral-fecal). Gejala awal, diare (mungkin ditimbulkan oleh enterotoksin dan/atau sitotoksin), dapat terjadi saat organisme melewati usus kecil. Ciri khas shigellosis adalah invasi bakteri pada epitel kolon dan radang kolon. Bakteri yang mencapai epitel kolon dan mengalami transkitosis ke submukosa oleh sel-M, kemudian diinternalisasi oleh makrofag yang menginduksi piroptosisnya, menginvasi sel epitel usus di mana mereka bereplikasi di dalam sitoplasma, dan menyebar ke sel-sel di sekitarnya melalui polimerisasi aktin. Ini adalah proses yang saling bergantung dan diperkuat oleh pelepasan sitokin lokal dan infiltrasi elemen inflamasi. Kolitis pada mukosa rektosigmoid, dengan malabsorpsi yang terjadi bersamaan, menghasilkan tanda khas disentri basiler: tinja sedikit dan tidak berbentuk yang disertai dengan darah dan lendir (Matanza & Clements, 2023).

Untuk menyerang inang, *Shigella* pertama-tama harus tahan terhadap kondisi fisiokimia selama transit sistem pencernaan (garam empedu) dan melintasi lapisan lendir kolon. *Shigella* kemudian melintasi sawar epitel kolon melalui sel M (microfold) dari epitel khusus yang melapisi folikel limfoid. Sel M mengantarkan *Shigella* ke sisi basolateral epitel, di mana bakteri difagositosis oleh *antigen-presenting cells* seperti makrofag dan sel dendritik yang berada di dalam atau di dekat kantung sel M. *Shigella* dengan cepat melisis kompartemen fagosom makrofag dengan cara yang bergantung pada T3SS, dan setelah replikasi terbatas di sitosol, keluar dari makrofag melalui aktivasi kematian sel radang litik yang disebut piroptosis. Piroptosis makrofag, suatu proses yang secara aktif dipromosikan oleh *Shigella*, disertai dengan aktivasi proteolitik yang dimediasi oleh caspase-1 dan sekresi sitokin proinflamasi interleukin 1β (IL- 1β) dan IL-18. Kematian litik sel makrofag yang terinfeksi melepaskan *Shigella* di sisi basolateral sel epitel kolon. *Shigella* berinteraksi dengan protein sel inang yang ditemukan di sisi basolateral sel epitel dan memaksa penyerapan bakteri tersebut ke dalam sel epitel dengan menginduksi makropinositosis sel epitel. Invasi bergantung pada T3SS dan gelombang pertama efektor untuk melemahkan sitoskeleton sel inang dan memediasi keluarnya vakuola (Schnupf & Sansonetti, 2019).



Gambar 2.4 Patogenesis *Shigella* spp (Matanza & Clements, 2023).

Begitu berada di dalam sitosol, *Shigella* bereplikasi dan menggunakan motilitas berbasis aktin untuk melepaskan diri dari pertahanan bawaan sel inang seperti autofagi dan menyebar ke sel tetangga. Lisis membran ganda fagosom sekunder yang dibentuk oleh *Shigella* secara fisik mendorong ke dalam sel epitel yang berdekatan dan melepaskan *Shigella* ke dalam *niche* replikasi, sitosol sel inang. Replikasi sitosol *Shigella* juga difasilitasi melalui injeksi gelombang kedua efektor T3SS yang berfungsi meredam respons inflamasi inang, meningkatkan kelangsungan hidup sel inang, dan menangkai proses antimikroba. Hal ini memastikan integritas *niche* sitosolnya dan kondisi yang menguntungkan untuk replikasi dan penyebaran yang berkelanjutan (Schnupf & Sansonetti, 2019).

Meskipun efektor *Shigella* mampu menghindari respons inflamasi pada sel epitel yang terinfeksi, sel epitel di sekitarnya yang tidak terinfeksi tetap berperan aktif dalam memicu proses inflamasi dengan mensekresikan kemotaktan neutrofil, terutama interleukin-8 (IL-8). Pelepasan IL-8 oleh sel epitel, bersama dengan sekresi sitokin proinflamasi interleukin-1 β (IL-1 β) dan interleukin-18 (IL-18) oleh makrofag pirofag, mendorong terjadinya respons inflamasi yang ditandai dengan perekrutan dan aktivasi berbagai sel imun, termasuk sel natural killer (NK) dan terutama neutrofil, sebagai bagian dari mekanisme pertahanan antimikroba inang. Selanjutnya, proses transmigrasi neutrofil menuju sisi luminal usus berkontribusi terhadap destabilisasi penghalang epitel, sehingga memfasilitasi perpindahan *Shigella* dari lumen ke sisi basolateral. Dengan demikian, respons inflamasi inang, meskipun bertujuan untuk eliminasi patogen, justru dapat dimanfaatkan oleh *Shigella* untuk meningkatkan penyebarannya (Schnupf & Sansonetti, 2019).

Shigella memiliki berbagai strategi untuk menghambat respons inflamasi inang, menumbangkan sistem imun bawaan, serta mempertahankan *niche* replikasi sitosolik yang menguntungkan guna memperpanjang kelangsungan hidupnya di dalam inang. Meskipun demikian, pada tahap lanjut infeksi, respons inflamasi dan mekanisme pembunuhan yang dimediasi oleh neutrofil berperan penting dalam eliminasi *Shigella*. Neutrofil merupakan komponen kunci dalam

penahanan dan resolusi infeksi *Shigella*, karena sel ini lebih resisten dibandingkan makrofag terhadap kematian sel yang diinduksi oleh *Shigella* serta mampu membunuh bakteri melalui fagositosis, produksi *reactive oxygen species* (ROS), dan pelepasan molekul mikrobisida dari granula melalui proses degranulasi. Selain itu, *Shigella* juga dapat menginduksi pembentukan *neutrophil extracellular traps* (NETs), yaitu mekanisme di mana kematian neutrofil disertai dengan pelepasan kromatin nuklear dan protein bakterisida yang berfungsi untuk melumpuhkan dan membunuh bakteri. Di sisi lain, *Shigella* memanfaatkan sistem sekresi tipe III (*type III secretion system*, T3SS) beserta efekturnya untuk menghambat terbentuknya respons imun adaptif yang efektif, tidak hanya dengan menekan respons imun bawaan, tetapi juga dengan secara langsung menargetkan dan mengganggu fungsi sel B dan sel T inang (Schnupf & Sansonetti, 2019).

Shigella menginfeksi epitel kolon tetapi pertama-tama harus mengatasi beberapa hambatan untuk mencapai permukaan epitel. Pertama, *Shigella* harus bersaing dengan mikrobiota usus dan mengatasi resistensi kolonisasi yang dimediasi oleh mikrobiota. Pengobatan streptomisin, dan dengan demikian mengurangi mikrobiota usus, memfasilitasi infeksi *Shigella*, tetapi bagaimana mikrobiota usus membatasi infeksi *Shigella* masih belum jelas. Resistensi kolonisasi yang dimediasi mikrobiota dapat bersifat tidak langsung, dengan stimulasi pertahanan inang seperti peptida antimikroba, atau langsung, dengan, misalnya, sekresi penghambat molekul kecil seperti kolisin untuk membunuh strain yang terkait secara filogenetik, pengambilan nutrisi esensial, atau injeksi racun yang bergantung pada kontak melalui T6SS. Untuk menjadi kompetitif dalam perang antibakteri dari mikrobiota, *Shigella* akan melawan kolisin, melalui modulasi panjang rantai antigen-O dari LPS-nya, serta dengan sendirinya memproduksi kolisin untuk membunuh strain bakteri yang bersaing. Selain itu, beberapa *Shigella spp.*, seperti *S. sonnei*, mengkode T6SS yang memberikan keunggulan kompetitif dibandingkan strain yang kekurangan T6SS untuk menginfeksi inang (Schnupf & Sansonetti, 2019).

Selama infeksi, *Shigella* memulai berbagai peristiwa proinflamasi yang melibatkan aktivasi NF- κ B serta protein kinase yang diaktifkan oleh *mitogen-activated protein kinases* (MAPK), termasuk *extracellular signal-regulated kinase* (ERK) dan *c-Jun N-terminal Kinase* (JNK). Aktivasi molekul-molekul ini mengarah pada produksi berbagai sitokin, termasuk IL-8, dan molekul-molekul pemberi sinyal lainnya yang memandu *polymorphonuclear leukocytes* (PMN) dari aliran darah ke subepitel dan, secara terpisah, dari subepitel ke lumen. Infiltrasi besar-besaran PMN ke dalam lumen adalah ciri khas shigellosis dan, bersama dengan kerusakan yang disebabkan oleh penyebaran bakteri, mengakibatkan kerusakan jaringan yang signifikan dan hilangnya fungsi *barrier* (Mumy dkk., 2008).

2.2.5. Gejala Klinis Shigellosis

Shigellosis merupakan infeksi diare akut yang disebabkan oleh bakteri basil gram negatif anaerob fakultatif yang bersifat enteroinvasif dari genus *Shigella*. Shigellosis lazim terjadi pada negara berkembang dan transmisinya secara fecal-oral. Infeksi dapat menular dari kontak orang ke orang atau setelah menelan makanan atau air yang terkontaminasi, terutama pada kondisi sanitasi yang buruk. Shigellosis juga dapat menular melalui kontak seksual terutama hubungan seks anal (Mason dkk., 2023). Shigellosis dapat mengenai semua kelompok usia namun anak-anak, geriatri dan pasien dengan gangguan sistem imun berisiko tinggi.

Kandungan asam pada lambung tidak dapat membunuh *Shigella* sehingga setelah melewati lambung, *Shigella* bermultiplikasi pada usus kecil dan memasuki kolon. Pada kolon, *Shigella* mensekresikan faktor virulensi yang dapat menyebabkan inflamasi ekstrem dan akhirnya menyebabkan efek enterotoksik yang memicu terjadinya kolonisasi dan invasi epitel kolon. *Shigella* memproduksi 3 enterotoksin yang menyebabkan terjadinya diare berdarah dan gejala yang berkaitan dengan shigellosis seperti tenesmus, malaise dan demam (Aslam dkk., 2024).

Gejala klinis shigellosis antara lain diare berair ringan hingga diare berlendir dan berdarah disertai dengan kram perut yang menyakitkan dan demam. Gejala klinis bergantung pada status kekebalan tubuh inang dan spesies *Shigella* penyebabnya, karena spesies yang berbeda memiliki faktor virulensi yang berbeda, termasuk toksin Shiga yang dikeluarkan. Awal gejala biasanya terjadi dalam waktu 24 hingga 48 jam setelah menelan agen etiologi. Komplikasi lain dari shigellosis termasuk bakteremia, septikemia, hipoglikemia, dehidrasi, sindrom hemolitik-uremik, artritis reaktif, megakolon toksik, dan masalah neurologis lainnya (Prabhurajeshwar & Chandrakanth, 2018; Schnupf & Sansonetti, 2019).

Komplikasi utama pada bayi dan anak-anak adalah megacolon toksik, sementara setelah infeksi sembuh, komplikasi lain yang mungkin terjadi adalah sindrom hemolitik-uremik, yang ditandai dengan gagal ginjal, trombosit dan sel darah merah yang rendah, dan tingkat kematian sebesar 35%, serta radang sendi pascasentri, di mana pasien dapat menderita radang sendi kronis pada persendian selama bertahun-tahun setelah episode shigellosis. Toksin Shiga dari *S. dysenteriae* tipe I bertanggung jawab atas sindrom hemolitik-uremik. Biasanya, shigellosis adalah penyakit yang dapat sembuh sendiri. Mengancam jiwa sering terlihat pada bayi yang kurang gizi dan anak kecil di bawah usia 5 tahun, juga pada orang lanjut usia yang memiliki sistem kekebalan tubuh yang lemah (Prabhurajeshwar & Chandrakanth, 2018; Schnupf & Sansonetti, 2019).

2.2.6. Diagnosis Shigellosis

Diagnosis shigellosis dibuat berdasarkan gejala klinis dan laboratoris. Manifestasi klinis shigellosis biasanya dimulai dalam waktu 1 hingga 4 hari setelah paparan. Spektrum klinis penyakit ini bervariasi tergantung pada spesies yang menginfeksi dan kualitas pertahanan inang. Perjalanan penyakit ini dapat sembuh sendiri pada orang yang memiliki kekebalan tubuh yang baik dan berlangsung selama 5 hingga 7 hari. Namun, penyakit ini biasanya lebih parah dan berkepanjangan pada anak kecil. Pasien yang datang dengan diare encer dan demam harus dicurigai menderita shigellosis. Mual dan muntah dapat menyertai

diare *Shigella*, tetapi gejala-gejala ini juga terlihat pada infeksi salmonella nontifoid dan *E. coli* enterotoksigenik. Tinja berdarah dan berlendir sangat mengindikasikan shigellosis, tetapi diagnosis banding harus mencakup *Salmonella enteritidis*, *Yersinia enterocolitica*, spesies *Campylobacter*, dan *Entamoeba histolytica*. Meskipun darah sering ditemukan pada tinja pasien dengan amebiasis, biasanya berwarna coklat tua dan bukan merah terang, seperti pada infeksi *Shigella*. Sensitivitas gejala diare dengan darah dalam mendiagnosis infeksi *Shigella* sangat rendah yaitu 8,5% namun memiliki spesifisitas yang sangat tinggi yaitu 95,5% (Aslam dkk., 2024; Miti dkk., 2023).

Meskipun tanda-tanda klinis dapat menimbulkan kecurigaan adanya shigellosis, diagnosis tergantung pada isolasi dan identifikasi *Shigella* dari tinja. Pemeriksaan mikroskopi tinja adalah tes diagnostik yang murah, cepat, dan sederhana - menunjukkan banyak sel polimorfonuklear pada pewarnaan biru metilen; namun, kultur mikrobiologis diperlukan untuk membedakan antara shigella dan penyebab radang usus besar lainnya (Williams & Berkley, 2018). WHO merekomendasikan leukosit feses lebih dari 10 per lapang pandang besar (LPB) untuk diagnosis *Shigella dysenteriae* dengan gejala klinis disentri. Jika terdapat anak diare dengan leukosit kurang dari 10/LPB maka diagnosis diperlukan kultur positif untuk bakteri patogen. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa keberadaan eritrosit dan leukosit mikroskopik lebih jelas terlihat pada episode diare bakteri shigellosis dibandingkan dengan episode diare virus. Dikemukakan di sebuah *systematic review* bahwa leukosit fekal untuk identifikasi *Shigella* memiliki sensitivitas 78% dan spesifisitas antar 61-74%. Sedangkan leukosit >10/LPB pada analisis feses memiliki sensitivitas 67-83% dan spesifisitas 62.7% untuk mengidentifikasi *Shigella* (Babb dkk., 2024; Cuartas Trujillo dkk., 2008).

Kultur feses secara tradisional dianggap sebagai gold standard klasik untuk diagnosis shigellosis karena mampu mengisolasi kuman secara langsung. Kultur feses memiliki spesifisitas yang sangat tinggi, mendekati 100% (96.75-97.79%), sehingga hasil positif menegaskan diagnosis secara pasti. Namun,

sensitivitas kultur feses relatif rendah, berkisar 11.8–70%, dipengaruhi oleh rendahnya jumlah bakteri dalam tinja, sifat *Shigella* yang mudah mati di lingkungan luar, serta pemberian antibiotik sebelum pengambilan sampel. Keterbatasan ini menyebabkan banyak kasus shigellosis tidak terdeteksi bila hanya mengandalkan kultur feses (Lindsay dkk., 2013).

Kultur positif paling sering diperoleh dari gumpalan lendir yang berwarna darah pada spesimen tinja yang baru saja dikeluarkan yang diperoleh selama fase akut penyakit. Swab rektal juga dapat digunakan untuk membiakkan shigellae jika spesimen diproses dengan cepat atau dengan *buffered glycerol saline*. Isolasi shigellae di laboratorium klinis biasanya melibatkan goresan awal untuk isolasi pada media diferensial / selektif dengan inkubasi aerobik untuk menghambat pertumbuhan flora normal anaerobik. Media isolasi primer yang umum digunakan termasuk *MacConkey*, *Hektoen Enteric Agar*, dan *Salmonella-Shigella* (SS) *Agar*. Media ini mengandung garam empedu untuk menghambat pertumbuhan bakteri Gram negatif lainnya dan indikator pH untuk membedakan fermentor laktosa (*Coliform*) dari fermentor non-laktosa seperti shigella. Media pengayaan cair (*Hajna Gram-negative broth*) juga dapat diinokulasi dengan spesimen tinja dan disubkultur ke media agarosa selektif/berdiferensial setelah periode pertumbuhan yang singkat. Setelah inkubasi semalam pada media isolasi primer pada suhu 37°C, koloni yang tidak berwarna dan tidak memfermentasi laktosa digoreskan dan ditusukkan ke dalam tabung miring *Kligler's Iron Agar* atau *Triple Sugar Iron Agar*. Pada media diferensial ini, spesies *Shigella* menghasilkan bagian miring yang bersifat basa dan bagian yang bersifat asam tanpa adanya gelembung gas pada agar. Reaksi ini memberikan identifikasi dugaan, dan uji aglutinasi slide dengan antisera untuk serogrup dan serotipe mengkonfirmasi identifikasi (Aslam dkk., 2024).

Pemeriksaan molekuler berbasis *polymerase chain reaction* (PCR) atau *nucleic acid amplification test* (NAAT) saat ini menjadi metode yang semakin banyak digunakan dalam diagnosis shigellosis, terutama pada populasi anak. PCR umumnya menargetkan gen *ipaH*, yang terdapat pada seluruh spesies

Shigella dan *Enteroinvasive Escherichia coli* (EIEC). PCR memiliki keunggulan utama berupa sensitivitas yang sangat tinggi, dilaporkan berkisar 90–95%, bahkan pada beberapa studi melebihi 95%. Selain itu, spesifisitas PCR juga tinggi, sekitar 95–98%, menjadikannya metode yang jauh lebih akurat dibandingkan kultur feses. PCR tetap mampu mendeteksi *Shigella* meskipun jumlah bakteri rendah atau pasien telah menerima antibiotik sebelumnya, kondisi yang sering menyebabkan kultur menjadi negatif (Lindsay dkk., 2013).

2.2.7. Terapi Shigellosis

Dengan terapi antibiotik yang efektif, perbaikan klinis terjadi dalam waktu 48 jam, yang mengakibatkan penurunan risiko komplikasi serius dan kematian, durasi gejala yang lebih pendek, dan eliminasi *Shigella* dari tinja. Hal ini mengakibatkan berkurangnya penularan infeksi dengan mengurangi durasi karier tinja dari sekitar 4 minggu menjadi 3 hari, memberikan manfaat kesehatan masyarakat yang signifikan. Pada infeksi *Shigella* kotrimoksazole atau ampicilin merupakan pilihan antibiotik yang disarankan di Indonesia (Subagyo, 2020).

Berbeda dengan pedoman berdasarkan WHO pada tahun 2005, terapi infeksi *Shigella* adalah ciprofloxacin sebagai pengobatan lini pertama. Pedoman tersebut juga mencatat bahwa pivmecillinam (amdinocillin pivoxil) dan ceftriaxone adalah 'satu-satunya antimikroba yang biasanya efektif untuk pengobatan strain *Shigella* yang resisten terhadap berbagai macam antibiotik pada semua kelompok umur', namun penggunaannya dibatasi oleh biaya dan formulasinya yang mahal (dosis empat kali sehari untuk pivmecillinam, dan pemberian parenteral untuk ceftriaxone). Oleh karena itu, pivmecillinam dan ceftriaxone hanya terdaftar untuk digunakan ketika strain lokal *Shigella* diketahui resisten terhadap ciprofloxacin. Azitromisin dimasukkan sebagai terapi lini kedua untuk orang dewasa. Pada pedoman tahun 2005 tersebut juga mencantumkan antimikroba yang tidak boleh digunakan untuk mengobati *Shigellosis* karena penetrasi mukosa yang buruk (aminoglikosida, amoksisilin, & sefalosporin generasi 1 dan 2) atau meningkatkan resistensi antimikroba (ampicilin, kotrimoksazole, tetrasiklin dan kloramfenikol). Buku Saku Perawatan

Rumah Sakit untuk Anak-Anak yang diterbitkan oleh WHO tahun 2013 mencakup satu bab mengenai pengobatan disentri shigella, dengan rekomendasi yang sama dengan pedoman tahun 2005 (Williams & Berkley, 2018).

Tabel 2.3. Pedoman antimikroba untuk pengobatan shigellosis menurut WHO (Williams & Berkley, 2018).

Antimikroba	Lama terapi	Keterbatasan
Lini pertama: siprofloksasin	15 mg/kg/pemberian secara oral 2 kali sehari selama 3 hari	Munculnya Resistensi Mahal
Lini kedua: pivmecillinam	20 mg/kg secara oral 4 kali sehari selama 5 hari	Biaya mahal Tidak ada formulasi pediatrik Dosis empat kali sehari Resistensi
ATAU*: ceftriaxone	Injeksi intramuskular 50-100 mg/kg selama 2-5 hari	Membutuhkan pemberian parenteral Menghasilkan resistensi antimikroba
ATAU: Azitromisin	6-20 mg/kg Satu kali sehari selama 1 hingga 5 hari	Mahal Efikasi belum tervalidasi MIC mendekati konsentrasi serum Resistensi muncul dengan cepat dan menyebar ke bakteri lain

2.3. Mikrobiota Saluran Cerna

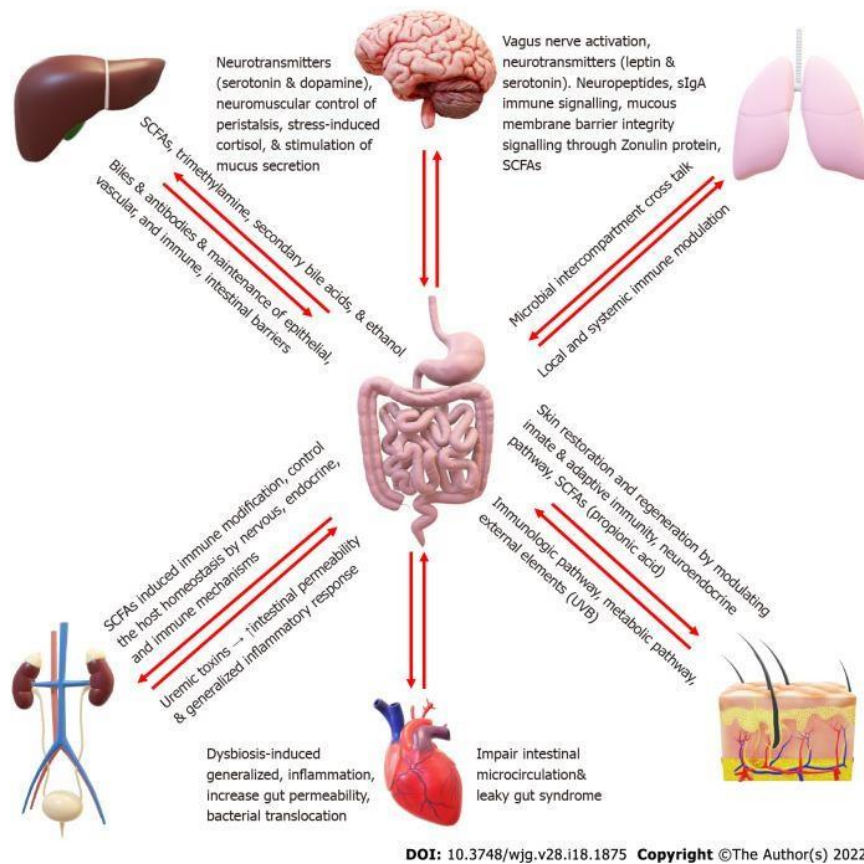
Manusia memiliki hubungan yang erat dan mutualisme dengan mikrobioma. Dengan jumlah 10-100 triliun, mikrobioma umumnya berada di saluran cerna dan menyediakan lingkungan yang stabil dan eutrofik. Seringkali istilah mikrobiota dan mikrobioma digunakan bersamaan meski memiliki perbedaan makna. Mikrobiota merupakan organisme yang hidup pada lingkungan spesifik sedangkan mikrobioma merupakan mikroorganisme dan genom mereka pada lingkungan tertentu (Thursby & Juge, 2017).

Kolonisasi mikrobiota dengan lebih dari 1000 spesies memiliki peranan yang esensial dalam perkembangan dan maturasi saluran cerna. Perkembangan saluran cerna terjadi sejak anak masih di dalam uterus yang didukung dengan

temuan pada meconium cairan amnion dan plasenta pada bayi yang lahir aterm (Collado & Segata, 2020). Pada bayi yang lahir secara pervaginam, mikrobiota mengikuti vagina ibu sedangkan bayi yang lahir secara perabdominal mengikuti kulit ibu. Kemudian, mikrobiota bayi berubah sesuai dengan diet dengan dominasi bakteri anaerobik fakultatif seperti *Enterobacteria*, *Enterococci* dan *Streptococci* dalam beberapa tahun pertama dengan kemampuan untuk melakukan biosintesis vitamin dan mencerna polisakarida (Silverstein & Mysorekar, 2021). Perkembangan mikrobiota ini berlanjut selama anak bertambah dewasa dan didominasi oleh *Bifidobacterium* spp., *Faecalibacterium* spp., dan anggota dari *Lachnospiraceae*. Dibandingkan dengan orang dewasa, dimana mikrobiota lebih berperan dalam menyebabkan inflamasi dan obesitas, pada anak, mikrobiota berperan dalam degradasi asam amino, sintesis vitamin, memicu inflamasi mukosa dan fosforilasi oksidatif (Hitch dkk., 2022).

Mikrobiota usus memiliki fungsi esensial bagi tubuh manusia baik secara imunologis, metabolik, struktural bahkan neurologis. Mikrobiota usus juga mempengaruhi kesehatan fisik dan mental seorang individu (Adak & Khan, 2019). Mikrobiota usus secara signifikan berdampak terhadap perkembangan saluran cerna, membantu maturasi mukosa dan diferensiasi sistem imun. Mikrobiota usus dapat mencegah pertumbuhan mikroba patogenik dengan kompetisi dan menghambat invasi patogen.

Mikrobiota usus juga dapat mempengaruhi keseimbangan energi melalui beberapa mekanisme. Mikrobiota usus dapat mengekstrak energi dari komponen diet yang tidak dapat dicerna, mempengaruhi durasi transit pada saluran cerna, *intake* energi dan penggunaan energi (Valdes dkk., 2018). Mikrobiota saluran cerna juga dapat mempengaruhi komposisi dan ketersediaan garam empedu dengan cara memetabolisme asam empedu yang diproduksi oleh hepar, meningkatkan metabolisme lipid dan karbohidrat, meningkatkan sensitivitas insulin dan meningkatkan imunitas bawaan (Jia dkk., 2018). Mikrobiota saluran cerna berhubungan dengan otak melalui beberapa mekanisme seperti produksi neurotransmitter atau modulasi katabolisme, *signaling* nervus vagus dan aktivasi aksis hipotalamus-pituitari (Strandwitz, 2018).



Gambar 2.5 Gut-Microbiota Axis (Saeed dkk., 2022).

Terdapat beberapa faktor yang mempengaruhi mikrobiota yaitu faktor pejamu seperti usia pejamu, genetik, kesehatan secara umum, kebiasaan diet, obat yang rutin dikonsumsi, pH, peristaltis usus, durasi transit usus, sekresi mukus yang mengandung immunoglobulin dan potensi reduksi-oksidasi jaringan. Faktor mikroba yang berpengaruh adalah ketersediaan nutrisi dan interaksi dengan bakteri (Salminen dkk., 2021).

Mikrobiota usus mempengaruhi pertumbuhan dengan berdampak pada hormon pertumbuhan (GH) dan produksi *insulin-like growth factor 1* melalui *hypothalamic-pituitary-somatotropic axis*. Maturasi dan kolonisasi mikrobiota saluran cerna yang tertunda dapat terjadi akibat pengaruh diet, gizi buruk dan infeksi yang akhirnya dapat mengganggu status nutrisi seorang anak (Li dkk., 2019).

Disbiosis akibat gizi buruk yang disebabkan oleh mikrobiota saluran cerna diawali dengan deplesi *Bifidobacteria* yang diikuti dengan kemunculan

mikroba patogen (*Escherichia coli*, *Fusobacterium mortiferum*, dan *Streptococcus spp.*) yang menyebabkan diare dan malabsorpsi kandungan nutrisi esensial (Becker-Dreps dkk., 2015). Disbiosis dapat menyebabkan kondisi inflamasi dan enteropati. Intervensi berupa modikasi mikrobiota usus melalui berbagai pendekatan seperti modifikasi diet, penggunaan antibiotik, suplementasi probiotik, prebiotik, *symbiotics*, *postbiotics* atau transplantasi mikrobiota feses dapat membantu perkembangan (Salvucci, 2019).

Anak dengan gizi buruk mengalami imaturitas pada mikrobiota saluran cerna. Pemberian suplementasi probiotik dapat membantu pertumbuhan seorang anak dengan mencegah infeksi dan defisiensi mikronutrien karena pemberian probiotik terbukti dapat meningkatkan kemampuan absorpsi vitamin B12, kalsium dan seng serta menurunkan kemungkinan terjadinya anemia (Onubi dkk., 2015).

Diare sedang-berat pada anak-anak mengurangi keanekaragaman bakteri dan mengubah komposisi mikrobiota (Pop dkk., 2014). Diare dapat memicu perubahan pada mikrobiota saluran cerna, meningkatkan risiko terjadinya diare persisten yang dapat berakibat pada terganggunya pertumbuhan dan perkembangan seorang anak baik secara fisik dan mental. Intervensi untuk memulihkan mikrobiota saluran cerna dengan suplementasi prebiotik dan probiotik dapat memperbaiki kondisi anak dengan diare dan berisiko gizi buruk (Bandsma dkk., 2019).

2.4. Probiotik

Probiotik didefinisikan sebagai organisme hidup yang, jika diberikan dalam jumlah yang cukup, memberikan manfaat kesehatan bagi inang, terlepas dari tempat terjadinya tindakan dan jenis pemberian. Probiotik biasanya direkomendasikan untuk membantu memperkuat sistem inang, misalnya saluran gastrointestinal (GIT), dan membantu pemulihan penyakit tertentu. Menurut definisi ini, probiotik dalam makanan harus mengandung setidaknya 10^6 CFU /g mikroorganisme yang hidup dan aktif, sementara suplemen yang dikeringkan beku telah menunjukkan hasil yang baik dengan 107 hingga 1011 mikroorganisme hidup per hari (Pais dkk., 2020).

Terdapat beberapa mekanisme kerja probiotik dalam diare yaitu luminal, mukosal dan submukosal. Mekanisme secara luminal dijelaskan dengan cara kerja probiotik yang bersifat “*bacteriocins*” yang menghambat pertumbuhan *strain* bakteri patogen non-homolog. Aktivitas probiotik ini termasuk produksi asam laktat, asam lemak rantai pendek dan hydrogen peroksida untuk menurunkan pH intralumen. Beberapa produk probiotik seperti protease yang dihasilkan oleh *Saccharomyces boulardii* telah terbukti dapat mendegradasi toksin yang diproduksi oleh patogen *Clostridium difficile*, *Vibrio cholera* atau *Samonella*. Selain itu, aktivitas metabolik probiotik juga memiliki manfaat klinis dan nutrisi, contohnya enzim β -galaktosidase yang dihasilkan oleh *Lactobacili* dapat mencegah diare pada individu dengan defisiensi enzim ini (Hatoum dkk., 2012).

Mekanisme secara mukosa dijelaskan bahwa beberapa agen probiotik dapat mengikat secara langsung spesies yang bersifat invasif atau dapat mengganggu kemampuan bakteri patogen untuk berinteraksi atau berikatan dengan reseptor endotel. Probiotik termasuk beberapa spesies *Lactobacillus* dapat meningkatkan regulasi sel goblet dalam memproduksi musin dan *trefoil factors* yang bersifat protektif. Probiotik ini juga dapat menstimulasi kript pada sel Paneth untuk memproduksi *defensins*, protein kation yang dapat masuk pada membran mikroba dan menghancurkannya. Selain itu, probiotik dapat mengurangi potensi absorpsi penyerapan makromolekul berbahaya dengan cara mempengaruhi *tight junctions* pada enterosit dan kemampuan patogen untuk translokasi pada celah submukosa (Hill dkk., 2014). Mekanisme secara submukosa dijelaskan berkaitan dengan perkembangan imunitas bawaan untuk mengenali *microbe-associated molecular patterns* (MAMPs) termasuk lipopolisakarida, peptidoglikan dan asam nukleat yang kerap ditemukan pada permukaan mikroba. *Pattern recognition receptors* (PRRs) termasuk *toll-like receptors* (TLR) yang berada pada permukaan sel pejamu (termasuk sel dendritik pada saluran cerna) merupakan determinan kunci dalam interaksi pejamu dan mikroba serta penentu apakah respon efektor yang diberikan adekuat (Lebeer dkk., 2010). Respons imun adaptif terbukti telah dipengaruhi oleh keberadaan

probiotik karena dapat menstimulasi pembentukan immunoglobulin (terutama IgA sekretotik) serta memodulasi perkembangan dan aktivitas limfosit T-regulator. Probiotik juga dikenal dapat mempengaruhi pelepasan sitokin (Mandal & Sahi, 2017).

Tabel 2.4. Perbedaan probiotik bakteri dan ragi (Abid dkk., 2022; Martins dkk., 2009).

Variabel	Probiotik bakteri	Probiotik ragi
Ketahanan terhadap enzim pencernaan dan pH lambung	Lebih rentan	Lebih tahan
Ketahanan di kolon	Umumnya sudah tidak dalam bentuk intak	Lebih resisten terhadap garam empedu sehingga lebih intak
Pada pengobatan antibiotik	Resisten terhadap obat antibiotik spektrum luas dan sempit	Terpengaruh antibiotik spektrum luas
Ukuran sel	Kecil	Besar (10x bakteri)
Dinding sel	Mengandung <i>Surface layer proteins</i> (Slp) <i>exopolysaccharides</i> (EPS) dan Peptidoglikan (PG) yang merupakan aktivator sistem imun seluler	Mengandung MOS dan beta-glukan yang memperkuat sistem imun humoral
Stimulasi sIgA	Rendah	Tinggi
Efek samping	Dapat menyebabkan kembung akibat produksi banyak gas	Dapat menyebabkan konstipasi dan membuat mudah haus

Baik probiotik bakteri maupun ragi telah terbukti memiliki bermanfaat pada berbagai penyakit, terutama penyakit yang berhubungan dengan gangguan gastrointestinal. Pemberian probiotik pada manusia didasarkan pada perkembangan dan kelangsungan hidup probiotik di dalam lumen usus organisme inang. Namun baik metabolisme dan efek dari probiotik bakteri dan ragi memiliki sedikit perbedaan yang membuat salah satunya lebih baik dari yang lain (Tabel 2.4) (Abid dkk., 2022; Martins dkk., 2009).

2.4.1. *Saccharomyces boulardii* (*S. boulardii*)

S. boulardii merupakan ragi non patogen yang pertama kali diisolasi dari buah leci di Indonesia dan pertama kali digunakan di Perancis untuk mengobati diare pada awal tahun 1950an. Studi preklinis dan eksperimental dari *S. boulardii* menunjukkan aktivitas anti-inflamasi, anti-mikroba, enzim, metabolik dan aktivitas anti-toksin. *S. boulardii* dapat mensekresikan 54-kDa protease yang telah terbukti dapat menetralisasi beberapa toksin bakteri. *S. boulardii* juga terbukti dapat menstimulasi respons imun dari mukosa intestinal dengan cara meningkatkan fungsi metabolik mukosa. *S. boulardii* mampu melepaskan poliamin yang dapat menstimulasi aktivitas enzim pada mukosa kolon (Abid dkk., 2022; Pais dkk., 2020). Beberapa mekanisme kerja lain terhadap patogen adalah homeostasis intestinal, mengganggu kemampuan patogen dalam membentuk koloni dan menginfeksi mukosa, memodulasi respons imun lokal dan sistemik, stabilisasi fungsi *barrier* gastrointestinal dan induksi aktivitas enzim dalam absorpsi nutrisi (Im & Pothoulakis, 2010).

S. boulardii dapat menurunkan frekuensi dan durasi diare pada anak dengan diare akut dengan beberapa mekanisme seperti efek prebiotik, degradasi toksin, anti-mikroba, mikrobiota dan sistem imun (Moré & Vandenplas, 2018). Efek prebiotic dari probiotik ini berkaitan dengan komponen dinding sel seperti kitin dan mannoprotein glucan. Probiotik ini, mensekresikan 54-kDa protease, yang dapat menghancurkan toksin A-B yang dilepaskan *C. difficile* dan mencegah terikatnya *C. difficile* dengan reseptor pada *brush border*. Proses ini dapat mengurangi efek sitotoksik dari *C. difficile* (Abid dkk., 2022).



Gambar 2.6 Mikrografi elektron *S. boulardii* (McFarland, 2017).

2.4.2. Mekanisme Kerja Probiotik *Saccharomyces boulardii*

Beberapa mekanisme kerja *Saccharomyces boulardii* sebagai probiotik telah diidentifikasi yang ditujukan terhadap inang serta mikroorganisme patogen dan termasuk regulasi homeostasis mikroba usus, gangguan terhadap kemampuan patogen untuk mengkolonisasi dan menginfeksi mukosa, modulasi respon imun lokal dan sistemik, stabilisasi fungsi barier saluran cerna, serta induksi aktivitas enzimatis yang mendukung penyerapan dan nutrisi (Kelesidis & Pothoulakis, 2012).

Probiotik umumnya memiliki aktivitas antimikroba, begitu pula dengan *S. boulardii*. Probiotik *S. boulardii* dapat mengeluarkan protein yang mengurangi adhesi patogen ke sel epitel inang dengan memodulasi faktor virulensi. *S. boulardii* juga menampilkan aktivitas antimikroba dengan mengeluarkan protein 54-kDa, 63-kDa dan 120-kDa yang membelah racun mikroba atau mengurangi kadar cAMP. *S. boulardii* juga dapat memblokir reseptor toksin atau berfungsi sebagai reseptor umpan untuk racun (Pais dkk., 2020).

Pada (Kelesidis & Pothoulakis, 2012) disebutkan bahwa mekanisme aksi *Saccharomyces boulardii* pada luminal antara lain:

1. Aktivitas antimikroba
 1. Penghambatan pertumbuhan bakteri dan parasit
 2. Pengurangan translokasi patogen ke usus

3. Netralisasi faktor virulensi bakteri
 4. Penekanan kepatuhan sel inang yang mengganggu kolonisasi bakteri
2. Efek antitoksin
1. Penghambatan situs pengikatan reseptor toksin
 2. Stimulasi produksi antibodi terhadap toksin *Clostridium difficile* A
 3. Proteolisis langsung dari racun patogen/Sekresi protein enzimatis, dengan cara menghasilkan protease serin yang membelah toksin *C. difficile* A; Menghasilkan 63 kDa fosfatase yang menghancurkan endotoksin *Escherichia coli* patogen; dan Menghasilkan protein 120 kDa yang mengurangi efek toksin kolera.
3. *Cross-talk* silang dengan mikrobiota normal
- Ketika *S. boulardii* diberikan, mikrobiota normal terbentuk kembali dengan cepat. Aksi *Saccharomyces boulardii* pada aksi trofik pada mukosa usus:
- a) Mengurangi jumlah sel yang terinfeksi dan merangsang pertumbuhan dan diferensiasi sel usus sebagai respons terhadap faktor trofik
 - b) Mencegah apoptosis dan sintesis TNF α
 - c) Mengurangi mukositis
 - d) Mengembalikan jalur transportasi cairan
 - e) Merangsang produksi protein dan energi serta memulihkan aktivitas metabolisme dalam sel epitel kolon
 - f) Mensekresi faktor mitogenik yang meningkatkan restitusi sel
 - g) Meningkatkan pelepasan enzim membran brush-border
 - h) Merangsang produksi glikoprotein di brush border
 - i) Merangsang produksi poliamina usus
 - j) Mengembalikan kadar normal asam lemak rantai pendek kolon (SCFA)
 - k) Menstabilkan fungsi penghalang gastrointestinal dan memperkuat sambungan ketat enterosit
 - l) Mengurangi hiperplasia kriptal dan kerusakan sel dalam model kolitis
 - m) Mengurangi permeabilitas usus pada pasien penyakit Crohn

4. Aksi *Saccharomyces boulardii* pada regulasi respons imun

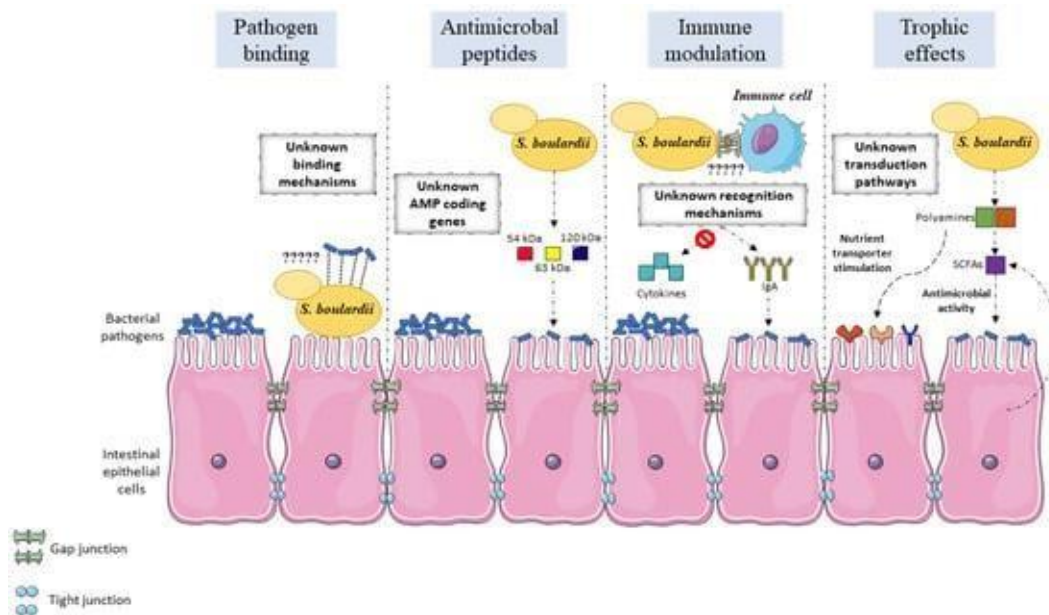
1. Dengan bertindak sebagai stimulan imun

Efek *S. boulardii* pada imunitas bawaan

1. Memicu aktivasi komplemen dan migrasi monosit dan granulosit
2. Meningkatkan jumlah sel K  pffer pada tikus bebas kuman

Efek *S. boulardii* pada imunitas adaptif

1. Meningkatkan respons imun mukosa dan kadar IgA sekretori usus
 2. Meningkatkan respons imun sistemik dan kadar IgG serum terhadap toksin *C. difficile* A dan B.
 3. Berkontribusi pada produksi IFN-   dan IL-12 lebih awal
 4. Merangsang sel T regulator
 5. Menghambat aktivasi sel T yang diinduksi sel dendritik
 6. Memodifikasi migrasi limfosit dalam model penyakit radang usus kronis
 7. Memodifikasi perlekatan limfosit ke sel endotel, meningkatkan penggulungan dan adhesi sel
2. Dengan mengurangi respons pro-inflamasi dan meningkatkan efek sinyal anti-inflamasi mukosa
1. Mengurangi ekspresi sitokin pro-inflamasi (IL-8, IL-6, IL-1  , TNF-   dan IFN-  )
 2. Meningkatkan ekspresi sitokin anti-inflamasi IL-10
 3. Mengganggu jalur transduksi sinyal yang dimediasi NF-  B, dalam imun dan kolon sel epitel
 4. Memblokir aktivasi kinase ERK1/2 dan MAP
 5. Menurunkan NO dan menghambat produksi NOS yang dapat diinduksi
 6. Memodulasi perilaku migrasi sel T dan meningkatkan penangkapan sel T helper ke dalam kelenjar getah bening mesenterika
 7. Merangsang produksi molekul anti-inflamasi dalam kolonosit manusia seperti PPAR-  



Gambar 2.7 Mekanisme kerja *S. boulardii* (Pais dkk., 2020).

2.4.3. Cara Penggunaan dan Dosis Probiotik

Terdapat beberapa sediaan probiotik yaitu: 1) sediaan murni probiotik, 2) makanan yang mengandung probiotik dan 3) formula susu bayi yang ditambahkan bakteri probiotik. Pemberian probiotik ini bertujuan untuk normalisasi mikroflora usus. Belum terdapat dosis, cara pemberian maupun lama pemberian probiotik yang sudah terstandar namun beberapa peneliti menganjurkan pemberian probiotik 2 kali per hari selama 5 hari untuk tambahan pengobatan diare pada anak (Islam, 2016).

Berdasarkan uji klinis pada anak, pemberian *Lactobacillus rhamnosus* memiliki respons *dose-dependent* pada anak dimana pemberian 10-20 juta *colony forming units* (CFUs) per hari dapat memberikan efek pengurangan insidensi diare hingga 71% dibandingkan jika dosis *L. rhamnosus* hanya 3 juta CFUs, hanya dapat mengurangi insidensi diare sebanyak 34% (Szajewska & Kołodziej, 2015). Namun, probiotik lain, dalam hal ini adalah *S. boulardii* tidak bersifat *dose-dependent* pemberian bervariasi mulai dari 1 hingga 20 juta CFUs per hari, tidak mempengaruhi efikasi dalam penyembuhan diare (Szajewska & Kołodziej, 2015).

Terdapat beberapa sediaan murni probiotik yaitu tablet, kapsul dan granula. Terdapat kandungan bakteri asam laktat 1×10^9 CFU/gram *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium longum*, dan *Streptococcus faecium* dalam setiap gram *multi-strain* probiotik. Proses produksi probiotik ini adalah dengan teknik penyalutan protein agar dapat menjaga stabilitas dan ketahanan bakteri asam laktat terhadap asam lambung dan sekresi empedu, sehingga dapat bertahan hingga mencapai kolon dan tetap dapat berfungsi optimal (Islam, 2016).

Dosis pemberian *S. 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) (Guarner dkk., 2017).

2.4.4. Efek Samping Probiotik

Walaupun memiliki banyak manfaat, probiotik juga diduga memiliki efek samping yang perlu diwaspadai. Semakin banyak bukti yang menimbulkan kekhawatiran tentang potensi oportunistik probiotik yang menyebabkan infeksi aliran darah dan infeksi yang dalam, terutama pada kelompok berisiko tinggi seperti neonatus prematur dan pasien yang sakit kritis. Sebuah tinjauan Cochrane yang menilai kemanjuran dan keamanan penggunaan probiotik pada anak-anak dengan diare terkait antibiotik menyimpulkan bahwa, meskipun tidak ada efek samping serius yang diamati dalam penelitian yang disertakan (Guo dkk., 2019), namun laporan kasus observasional dan tinjauan kasus telah melaporkan efek samping yang serius pada anak-anak yang lemah atau terganggu sistem kekebalan tubuhnya dengan faktor risiko yang mendasarinya, termasuk penggunaan kateter vena sentral dan permeabilitas usus yang berubah (D'Agostin dkk., 2021).

Efek samping dari *S. boulardii* telah dilaporkan pada beberapa penelitian seperti diare, nyeri epigastrium, perut kembung, pusing, muntah, dan ruam pada pengobatan infeksi *H. pylori* pada pasien dewasa. Efek samping berat tidak

didapatkan pada penelitian tersebut (He dkk., 2023). Efek samping probiotik ragi telah dilaporkan pada beberapa kasus, seperti fungemia akibat *S. cerevisiae* (dikenal sebagai “*baker’s yeast*” atau “*brewer’s yeast*”) atau *S. boulardii* telah dilaporkan. Analisis genotip dan proteomik telah secara definitif mengakui *S. boulardii* sebagai anggota spesies *S. cerevisiae* maka dari itu gejala yang timbul dapat hampir sama. Galur *S. boulardii* yang diperoleh di Prancis dan Italia dari produk yang tersedia secara komersial memiliki virulensi menengah, dibandingkan dengan galur *S. cerevisiae* yang virulen dan avirulen. Dalam beberapa kasus, fungemia telah dikaitkan dengan penggunaan agen probiotik pada pasien segera sebelum atau bersamaan dengan fungemia (Haroun dkk., 2023).

2.5. Probiotik *Saccharomyces boulardii* pada Tatalaksana Diare Shigellosis

Probiotik yang paling umum digunakan terdiri dari bakteri penghasil asam laktat (*Lactobacillus spp.*, *Bacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Streptococcus spp.*, dan *Enterococcus spp.*) yang ditemukan di dalam saluran pencernaan manusia, yang biasanya tertelan dalam makanan yang difermentasi. Probiotik ini dapat digunakan sendiri atau dikombinasikan satu sama lain, meskipun perlu dicatat bahwa tidak semua kombinasi stabil dan strain yang berbeda dari bakteri probiotik yang sama dapat memiliki kemampuan atau aktivitas enzimatis yang berbeda, meskipun berasal dari spesies yang sama. Sifat probiotik sangat berbeda antara spesies, strain, atau bahkan antara varian strain, yang berarti sifat-sifat ini dapat bersifat strain/varian-spesifik (Pais dkk., 2020).

Beberapa bakteri telah diidentifikasi sebagai probiotik dan cara kerjanya diteliti sampai batas tertentu, tetapi ragi juga dapat menunjukkan sifat-sifat probiotik. Ragi roti *Saccharomyces cerevisiae* tampaknya tidak memberikan manfaat yang signifikan bagi kesehatan manusia. Di sisi lain, *S. boulardii* yang berkerabat dekat efektif dalam melengkapi pengobatan penyakit pencernaan akut seperti diare atau penyakit kronis seperti *inflammatory bowel disease* (IBD) (Pais dkk., 2020).

Probiotik harus mampu bertahan dalam kondisi yang buruk. Suhu pertumbuhan optimal *S. boulardii* sesuai dengan suhu inang manusia (37°C), *S. boulardii* juga lebih tahan terhadap suhu yang sangat tinggi dengan mempertahankan kelangsungan hidup 65% setelah satu jam pada suhu 52 °C (Pais dkk., 2020).

Hambatan utama dalam lambung adalah pH yang sangat asam (2 hingga 3) dan adanya protease seperti pepsin yang membunuh sebagian besar mikroorganisme, termasuk probiotik yang masuk ke dalam organisme. Dalam usus halus, pemicu stres utama meliputi konsentrasi garam empedu yang tinggi, enzim pankreas, enzim hidrolitik, pankreatin, asam organik, integritas epitel dan brush border, pertahanan kekebalan tubuh, dan mikrobioma asli serta produk metabolisme sekundernya (H₂S, bakteriosin, asam organik). Garam empedu adalah deterjen yang diproduksi di hati dari kolesterol dan disekresikan ke usus untuk meningkatkan penyerapan nutrisi. Sebagai molekul seperti deterjen, garam empedu dapat menjadi racun bagi mikroorganisme saluran pencernaan dengan mengganggu struktur bilayer lipid membran selaput sel (Pais dkk., 2020).

S. boulardii dan *Bacillus coagulans* tetap hidup setelah terpapar cairan lambung yang mengandung pepsin dan asam klorida. Probiotik ini juga terlihat stabil terhadap dampak garam empedu. Sedangkan *Bacillus clausii* hanya memiliki resistensi sebagian terhadap kondisi ini. Di sisi lain, sebagian besar *Lactobacillus* dan *Bifidobacterium* spp. akan berkurang viabilitasnya di bawah paparan agen gastrointestinal seperti pepsin, asam klorida, dan empedu (Pais dkk., 2020).

S. boulardii terbukti tahan terhadap kondisi lambung dan usus bagian bawah dalam penelitian model, sementara model lingkungan kolon menunjukkan bahwa ragi ini tidak dapat berkoloni di kolon, tetapi memiliki efek yang bergantung pada individu dalam profil mikrobiotik. Penelitian lain juga menunjukkan ketidakmampuan *S. boulardii* untuk berkoloni di usus,

menunjukkan bahwa ragi ini tidak terlalu melekat pada sel epitel usus dan dengan cepat dikeluarkan dari sistem pencernaan pada individu yang sehat, sehingga resiko terjadi fungiemia relatif rendah (Pais dkk., 2020).

Selama infeksi, *Shigella* memulai berbagai peristiwa proinflamasi yang melibatkan aktivasi NF- κ B serta protein kinase yang diaktifkan oleh *mitogen-activated protein kinases* (MAPK), termasuk ERK dan JNK. Aktivasi molekul-molekul ini mengarah pada produksi berbagai sitokin, termasuk IL-8, dan molekul-molekul pemberi sinyal lainnya yang memandu *polymorphonuclear leukocytes* (PMN) dari aliran darah ke subepitel dan, secara terpisah, dari subepitel ke lumen. Infiltrasi besar-besaran PMN ke dalam lumen adalah ciri khas shigellosis dan, bersama dengan kerusakan yang disebabkan oleh penyebaran bakteri, mengakibatkan kerusakan jaringan yang signifikan dan hilangnya fungsi *barrier* (Mumy dkk., 2008).

S. boulardii diketahui memiliki sejumlah strategi spesifik terhadap patogen, termasuk protease pada substrat bakteri tertentu, serta gangguan pada jalur pensinyalan inang. Selain itu, *S. boulardii* telah terbukti menstabilkan protein junctional yang ketat dan integritas dari *barrier*, sebuah efek yang dapat memiliki potensi sebagai terapi pada diare yang disebabkan oleh bakteri. Mengingat efek *S. boulardii* yang memiliki jangkauan luas, maka dapat disimpulkan *S. boulardii* akan melemahkan peradangan yang disebabkan oleh patogen enterik yang sangat menular dan beradaptasi dengan inang: *S. flexneri* (Kaya & Behcet, 2020; Mumy dkk., 2008; Zbar dkk., 2013).

Dalam penelitian *in vitro* (Mumy dkk., 2008), diketahui kegunaan *S. boulardii* untuk pengobatan shigellosis. Pertama, *S. boulardii* tidak mempengaruhi invasi *S. flexneri* ke dalam sel inang. Kedua, ragi ini mampu meningkatkan integritas *barrier* monolayer yang terinfeksi secara sederhana. Terakhir, *S. boulardii* menunjukkan efek antiinflamasi pada lapisan tunggal dan jaringan yang terinfeksi *S. flexneri*. Penelitian *in vivo* pada hewan oleh (Zbar dkk., 2013), pada model tikus yang terinfeksi *S. flexneri* menunjukkan bahwa

pemberian *S. boulardii* dapat menurunkan kadar enzim hati (SGOT/SGPT) dan mencegah terjadinya perubahan histopatologi hati tikus. Pada penelitian *in vivo* (Kaya & Behcet, 2020) dengan model tikus immunosupresi yang terinfeksi *S. sonnei* menunjukkan bahwa pemberian *S. boulardii* merupakan terapi yang efektif. Namun pada kelompok tikus immunosupresi yang diberikan *S. boulardii* tanpa adanya infeksi *S. sonnei* ternyata terjadi fungemia. Oleh karena ini penggunaan probiotik *S. boulardii* perlu diperhatikan efek sampingnya pada pasien dengan immunosupresi.

Saccharomyces boulardii adalah ragi termofilik dan nonpatogen yang terbukti efektif melawan berbagai penyakit diare, termasuk *inflammatory bowel disease* dan infeksi patogen enterik. *S. boulardii* menunjukkan aktivitas antagonis terhadap beberapa patogen bakteri, termasuk *Clostridium difficile*, *Vibrio cholerae*, *enteropathogenic Escherichia coli* (EPEC) dan *enterohemorrhagic Escherichia coli* (EHEC) dan *Salmonella typhimurium*. Mekanisme yang digunakan *S. boulardii* untuk memberikan efek perlindungannya sangat banyak dan sejauh ini telah ditunjukkan pada berbagai tingkat patogenesis. Contoh peristiwa protektif tersebut termasuk pembelahan proteolitik toksin A dan B pada *C. difficile*, penghambatan cAMP yang dirangsang oleh toksin kolera selama infeksi *V. cholerae*, pengikatan dan penghilangan toksin kolera, gangguan jalur pensinyalan yang diinduksi oleh bakteri, dan stabilisasi protein fungsional yang ketat dan integritas *barrier* (Mumy dkk., 2008; Pais dkk., 2020).

Pada diare shigella *Saccharomyces boulardii* menurunkan aktivasi ERK, JNK, dan NF- κ B, peristiwa yang kemungkinan besar bertanggung jawab atas penurunan sekresi IL-8 yang teramati dan migrasi transepitel PMN melintasi lapisan T-84. Hasil ini, menunjukkan bahwa ragi *Saccharomyces boulardii* memungkinkan dapat meredam respon inflamasi pada proses infeksi shigellosis. Karena ragi memiliki fungsi utama dalam mengatasi inflamasi yang terjadi, maka gejala yang berhubungan dengan adanya inflamasi akan menurun secara signifikan, namun pemberian *Saccharomyces boulardii* kemungkinan tidak dapat mencegah terjadinya infeksi (Mumy dkk., 2008).

2.6. Kerangka Teori

