

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diare merupakan masalah kesehatan masyarakat global yang menjadi penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada anak. Data *World Health Organization* (WHO) melaporkan hampir 1,7 miliar episode diare terjadi setiap tahunnya pada anak usia dibawah 5 tahun. Diare merupakan penyebab kematian ketiga pada anak usia 1-59 bulan dengan perkiraan angka kematian sebesar 443.832 jiwa per tahun dan 50.851 jiwa pertahun pada anak usia 5-9 tahun. Meskipun tatalaksana telah berkembang, diare tetap menjadi penyebab utama kematian anak, terutama di negara berkembang. Prevalensi diare pada anak usia dibawah 5 tahun dilaporkan negara-negara di Asia Tenggara seperti Filipina 8,39% dan Indonesia 18,21% (WHO, 2024 & Arifin, 2022).

Di Indonesia, menurut data dari Ditjen Kesehatan Masyarakat Kementerian Kesehatan RI pada tahun 2020 melaporkan bahwa diare merupakan penyebab kematian tertinggi kedua (12,1%) setelah pneumonia pada bayi kelompok usia 29 hari dan penyebab kematian tertinggi pertama pada balita kelompok usia 12-59 bulan (10,7%) dari seluruh penyebab kematian pada bayi dan balita. Menurut Survei Kesehatan Indonesia (SKI) tahun 2023, kejadian diare berdasarkan diagnosis tenaga kesehatan sekitar 877.531 kasus, dengan rincian kelompok usia tertinggi pada kelompok 1-4 tahun sekitar 7,6 % dan 6,4% pada kelompok usia kurang dari 1 tahun. Di Sulawesi Selatan khususnya, prevalensi diare menurut data SKI 2023 berkisar 9,1%. Dari hasil tersebut membuktikan bahwa kejadian diare masih membutuhkan perhatian khusus dan tatalaksana yang tepat (Kemenkes, 2023).

Selama diare akan terjadi peningkatan kehilangan cairan dan elektrolit melalui feses. Kehilangan cairan yang terus berlangsung dan tidak diimbangi dengan penggantian yang cukup, maka akan berakhir menjadi dehidrasi dan jika keadaan ini berlangsung terus maka dapat terjadi dehidrasi berat dan bahkan kematian. Risiko dehidrasi pada anak balita lebih besar karena komposisi cairan tubuh yang besar dan ketidakmampuan untuk memenuhi kebutuhan sendiri (Kemenkes, 2018).

Rotavirus merupakan penyebab utama diare akut pada anak. Infeksi rotavirus mengakibatkan perubahan pada sel epitel usus yaitu menyebabkan kerusakan vili-vili usus yang berfungsi dalam proses absorpsi. Kerusakan vili-vili usus menyebabkan defisiensi enzim laktase yang menyebabkan gangguan pencernaan terhadap laktosa. Penyembuhan defisiensi laktase sekunder tergantung pada regenerasi epitel yang didukung dengan

kecukupan nutrisi sebagai bahan perbaikan dan pertumbuhan sel serta dipengaruhi pula oleh ekologi intra intestinal. Sehingga diare akibat rotavirus masih menjadi ancaman bagi negara-negara berkembang terutama pada bayi dan anak usia kurang dari 5 tahun (Bomidi, 2021 & Kirsanova, 2020).

Probiotik merupakan mikroorganisme yang dapat menguntungkan inang dengan meningkatkan kualitas kesehatan saluran cerna. Probiotik umumnya terdiri dari spesies *Bifidobacterium* dan *Lactobacillus* seperti *B. bifidum*, *B. breve*, *B. infantis*, *B. longum*, *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. plantarum*, *L. reuteri*, dan *L. rhamnosus* GG. *Bifidobacterium* merupakan flora normal usus besar, sedangkan *Lactobacillus* lebih dominan di usus halus dan memiliki kemampuan antibakteri melalui produksi enzim katalase serta peptida antimikroba. Probiotik juga menghasilkan asam laktat yang berfungsi menurunkan pH saluran cerna, menghambat pertumbuhan bakteri patogen, dan berperan sebagai kofaktor sistem imun. Berdasarkan hal tersebut penting dilakukan penelitian untuk mengetahui efektivitas probiotik terhadap penyembuhan diare akut nonspesifik pada anak (Ozdemir, 2010).

Probiotik bekerja dengan memberikan efek yang menguntungkan pada inang, tidak patogenik dan tidak toksik, mengandung sejumlah besar sel hidup, mampu bertahan dan melakukan kegiatan metabolisme dalam usus, tetap hidup selama dalam penyimpanan dan waktu digunakan, mempunyai sifat sensori yang baik dan diisolasi dari inang. Selain berasal dari bakteri, probiotik spesies ragi juga digunakan yaitu *Saccharomyces boulardii*, probiotik ini pertama kali diisolasi dari buah leci dan manggis oleh ilmuwan Henri Boulard dan menghasilkan protein yang menghambat bakteri patogen dan toksinnya (Yuniastuti, 2018 & Morrow, 2013).

Probiotik *strain* ragi juga memiliki manfaat yang baik terhadap penyakit diare dimana pada sebuah penelitian tentang uji klinis membandingkan efektivitas *S. boulardii* dengan *L. rhamnosus* menyimpulkan bahwa *S. boulardii* lebih efektif dibandingkan *L. rhamnosus* dalam mengurangi risiko diare yang berhubungan dengan penggunaan antibiotik dan mengurangi durasi diare pada anak (Morrow, 2013).

Saccharomyces boulardii merupakan probiotik dengan peran multifaktorial yang terbukti aman dan efektif dalam mengurangi gejala berbagai gangguan gastrointestinal, terutama saat digunakan sebagai terapi adjuvan bersama antibiotik. Probiotik ini memiliki viabilitas tinggi di saluran cerna, menunjukkan efek imunomodulator kompleks, serta membantu menjaga keseimbangan mikrobiota dan fungsi sekretorik sel epitel usus, sehingga mendukung kebutuhan nutrisi inang (Pais, 2020).

Tatalaksana diare akibat infeksi rotavirus pada anak selama ini berpedoman pada standar WHO yakni rehidrasi oral, oralit, pemberian zink, serta nutrisi yang adekuat. Namun terapi ini bersifat suportif dan tidak menargetkan penyebab maupun mekanisme kerusakan mukosa usus. Probiotik yang memiliki fungsi untuk menormalisasi mikrobiota usus yang dipandang sebagai terapi adjuvan dalam tatalaksana diare rotavirus untuk meningkatkan terapi standar WHO. Sehingga diperlukan penelitian tentang manfaat probiotik terhadap diare (Kluijfhout, 2020).

Penelitian pada dua kelompok anak dengan diare menunjukkan bahwa 34% anak yang mendapat terapi standar WHO tanpa probiotik bebas dari diare setelah tiga hari, sedangkan pada kelompok yang mendapat probiotik (*Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus rhamnosus GG*, *Lactobacillus reuteri*), angkanya mencapai 55% (Allen, 2020 & Bernaola, 2013). Studi lain juga menunjukkan bahwa kombinasi probiotik ragi dan bakteri secara signifikan menurunkan frekuensi dan durasi diare ($p=0,014$ dan $p=0,034$). Penelitian Mourey memperkuat temuan ini dengan menunjukkan efektivitas signifikan *S. boulardii* dalam mengurangi durasi dan keparahan diare ($p=0,0001$) (Mourey, 2020).

Probiotik telah diaplikasikan secara klinis terhadap beberapa penyakit antara lain diare, *Inflammatory Bowel Disease* (IBD), *Irritable Bowel Syndrome* (IBS), *Necrotizing Enterocolitis* (NEC), *Multi Organ Dysfunction Syndrome* (MODS), penyakit alergi dan imunitas, pankreatitis, dan infeksi saluran kemih (ISK). Probiotik memiliki masing-masing efektivitas yang berbeda-beda terhadap beragam penyakit, sehingga banyak peneliti yang terus mencari berbagai manfaat dari probiotik agar dapat diaplikasikan terhadap masyarakat. Beberapa penelitian probiotik *strain* bakteri dikombinasikan untuk mendapatkan hasil yang lebih efektif dalam pengobatan penyakit. *Systematic review* yang dilakukan Mc Farland pada tahun 2021 yang membandingkan efektivitas dari probiotik *single strain* (*L. rhamnosus GG*) dengan *multi strain* (*L. rhamnosus GG*, *L. helveticus* R52 and *B. lactis* Bb12) menyimpulkan bahwa banyaknya strain secara signifikan memiliki efek terhadap semua penyakit namun pada kebanyakan kasus probiotik *multi strain* memiliki rentang efek yang lebih luas dan memiliki mekanisme kerja untuk bersinergi dengan masing-masing *strain* didalamnya dibandingkan dengan *single strain* (McFarland, 2021).

Hingga saat ini masih kurang publikasi nasional yang secara spesifik mengeksplorasi efektivitas probiotik *multistrain* dalam tatalaksana diare akut nonspesifik pada anak di Indonesia. Sehingga perlu penelitian yang berfokus terhadap penggunaan probiotik *multistrain* sebagai terapi adjuvan diare akut nonspesifik. Penelitian ini merupakan penelitian pertama yang dilakukan di Sulawesi Selatan. Hasil penelitian ini diharapkan

dapat menjadi kontribusi dalam pengembangan terapi berbasis probiotik dan memperkuat praktik berbasis bukti dalam penanganan diare anak di negara berkembang.

1.2 Rumusan Masalah

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

Bagaimana efektivitas probiotik bakteri dan ragi terhadap diare akut nonspesifik pada anak?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

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

1.3.2 Tujuan Khusus

- Menilai frekuensi, konsistensi feses, lama diare pada anak diare akut nonspesifik setelah diberikan probiotik bakteri.
- Menilai frekuensi, konsistensi feses, lama diare pada anak diare akut nonspesifik setelah diberikan kombinasi probiotik bakteri tambah ragi.
- Membandingkan frekuensi, konsistensi feses, dan lama diare pada anak diare akut nonspesifik setelah tatalaksana diare antara yang mendapat probiotik bakteri, dan kombinasi probiotik bakteri tambah ragi.

1.4 Hipotesis Penelitian

Hipotesis yang diajukan pada penelitian ini adalah :

1. Frekuensi diare kelompok anak yang mendapat pengobatan kombinasi probiotik bakteri tambah ragi (*Saccharomyces boulardii*) lebih cepat berkurang dibandingkan dengan kelompok yang mendapat probiotik bakteri saja.
2. Perubahan konsistensi feses kelompok anak yang mendapat pengobatan kombinasi probiotik bakteri tambah ragi (*Saccharomyces boulardii*) lebih cepat padat dibandingkan dengan kelompok yang mendapat probiotik bakteri saja.
3. Durasi diare kelompok anak yang mendapat pengobatan kombinasi probiotik bakteri tambah ragi (*Saccharomyces boulardii*) lebih singkat dibandingkan dengan kelompok yang mendapat probiotik bakteri saja.

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat Perkembangan Ilmu Pengetahuan

1. Memberikan informasi ilmiah mengenai efektivitas pemberian probiotik bakteri dan ragi dalam mengurangi durasi dan frekuensi diare pada anak

1.5.2 Manfaat Bagi Pelayanan Kesehatan

1. Mendukung tatalaksana dalam penanggulangan diare akut nonspesifik pada anak sehingga dapat dicapai efisiensi dalam pengobatan pasien diare

1.5.3 Manfaat Bagi Penelitian Selanjutnya

1. Dapat menjadi sumber acuan pada penelitian selanjutnya yang akan meneliti hubungan pemberian probiotik bakteri dan ragi pada anak diare akut nonspesifik
2. Memberikan peluang untuk melakukan penelitian lebih lanjut mengenai hubungan pemberian probiotik bakteri dan ragi terhadap tatalaksana diare anak

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diare

2.1.1 Definisi

Diare berasal dari kata *diarrola* (bahasa Yunani) yang berarti mengalir terus, merupakan suatu keadaan abnormal dari pengeluaran tinja yang terlalu frekuen. Hippocrates memberikan definisi diare sebagai suatu keadaan abnormal dari frekuensi dan kepadatan tinja. Diare secara klinis sebagai pasase yang sering dari tinja dengan konsistensi lembek sampai cair, dengan volume melebihi 10 mililiter per kilogram berat badan. Fungsi usus sebagai suatu pengatur yang efisien dan peka dari cairan ekstrasel, karena fungsi sekresi dan absorpsi yang dimilikinya. Diare secara epidemiologik biasanya didefinisikan sebagai keluarnya tinja yang lunak atau cair dengan frekuensi tiga kali atau lebih dalam satu hari (Nemeth, 2022).

Diare akut adalah diare yang berlangsung kurang dari 14 hari dengan pengeluaran tinja yang lunak atau cair yang sering. Diare kronik adalah diare yang berlangsung terus menerus selama lebih dari 14 hari (WHO, 2016).

Diare spesifik ialah diare yang disebabkan infeksi bakteri atau parasit (seperti *Escherichia coli*, *Salmonella*, atau *Giardia*) dengan pemeriksaan mikroskopis menunjukkan adanya patogen spesifik (seperti *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter* atau parasit seperti *Giardia*), hal ini mengindikasikan bahwa diare tersebut mungkin disebabkan oleh infeksi bakteri atau parasit. Sedangkan diare nonspesifik mengacu pada diare yang tidak disebabkan oleh infeksi bakteri atau parasit. Diare nonspesifik sering didiagnosis ketika tidak ditemukan patogen pada pemeriksaan feses rutin sebagai penyebab utama diare (Gwee, 2008).

2.1.2 Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Diare

1. Infeksi

Infeksi penyebab diare dapat dibagi dalam infeksi parenteral dan infeksi enteral. Sampai beberapa tahun yang lalu kuman-kuman patogen hanya dapat diidentifikasi 25% dari tinja penderita diare akut. Pada saat ini dengan menggunakan teknik yang baru, tenaga laboratorium yang berpengalaman dapat mengidentifikasi pada sekitar 75% kasus yang datang ke sarana kesehatan dan pada sekitar 50% kasus-kasus ringan di masyarakat. Penyebab infeksi utama timbulnya diare adalah golongan virus, bakteri, dan parasit. Rotavirus

merupakan penyebab utama diare akut pada anak. Adapun bakteri penyebab diare tersering antara lain ETEC, *Shigella*, *Campylobacter* (Goerge, 2014 & Workie, 2019).

2. Umur

Diare paling banyak terjadi pada anak usia dibawah 5 tahun. Komplikasi lebih banyak terjadi pada umur di bawah 2 bulan, dan makin muda usia bayi makin lama kesembuhan diarenya. Kerusakan mukosa usus yang menimbulkan diare dapat terjadi karena gangguan integritas mukosa usus yang banyak dipengaruhi dan dipertahankan oleh sistem imunologik intestinal serta regenerasi epitel usus yang pada masa bayi muda masih terbatas kemampuannya (Goerge, 2014 & Workie, 2019).

3. Status Gizi

Diare pada anak dengan malnutrisi cenderung lebih berat, lebih lama dan angka kematiannya lebih tinggi dibandingkan dengan diare pada anak dengan gizi baik. Malnutrisi terjadi melalui beberapa mekanisme, meliputi penekanan faktor imunitas, perubahan struktur mukosa usus serta defisiensi mikronutrien seng dan vitamin A. Seng berperan dalam imunitas tubuh melalui peranannya dalam proses limfoproliferatif maupun efek antioksidan, serta berperan pula dalam pertumbuhan sel, terutama dalam pembelahan sel, berkaitan dengan perbaikan jaringan rusak maupun penyembuhan luka. Adanya defisiensi seng memperpanjang mekanisme penyembuhan kerusakan pada saluran cerna menyebabkan abnormalitas morfologi mukosa usus, sehingga fungsi absorpsi nutrisi dalam lumen usus terganggu dan meningkatkan permeabilitas usus terhadap makanan atau antigen mikroba. Defisiensi vitamin A pada malnutrisi akan mengganggu respon imun terhadap infeksi saluran cerna. Hal ini dikarenakan terganggunya respon antibodi dan *cell-mediated*. Di sisi lain, keadaan malnutrisi menyebabkan perubahan struktur mukosa berupa atrofi vili, aktifitas enzim disakaridase terganggu, gangguan absorpsi monosakarida, motilitas usus abnormal dan perubahan flora usus (WHO, 2016).

4. Lingkungan

Sebagian besar penularan penyakit diare adalah melalui oro-fekal. Dalam hal mengukur kemampuan penularan penyakit di samping tergantung jumlah dan kekuatan penyebab penyakit, juga tergantung dari kemampuan lingkungan untuk menghidupinya, serta mengembangkan kuman penyebab penyakit diare. Sehingga dapat dikatakan bahwa penularan penyakit diare merupakan hasil dari hubungan antara a) faktor jumlah kuman yang disekresi (penderita atau *carrier*), b) kemampuan kuman untuk hidup di lingkungan, dan c) dosis kuman untuk menimbulkan infeksi, d) di samping ketahanan pejamu untuk menghadapi mikroba tadi. Perubahan atau perbaikan air minum dan jamban secara fisik tidak menjamin hilangnya penyakit diare, tetapi perubahan sikap dan tingkah laku manusia yang memanfaatkan sarana tersebut di atas sangat menentukan keberhasilan perbaikan sanitasi dalam mengurangi masalah diare (Goerge, 2014 & Workie, 2019).

5. Susunan Makanan

Faktor susunan makanan terhadap terjadinya diare tampak sebagai kemampuan usus untuk menghadapi kendala yang berupa antigen, osmolaritas, malabsorpsi dan mekanik (Workie, 2019).

6. Vaksinasi Campak

Vaksinasi campak memiliki pengaruh signifikan dalam mengurangi kejadian diare pada anak. Campak dapat menyebabkan kerusakan pada lapisan usus, sering kali disertai dengan komplikasi berupa diare yang berat. Vaksinasi mencegah infeksi campak sehingga tidak terjadi kerusakan mukosa saluran cerna yang dapat menyebabkan diare. Selain itu, vaksinasi campak membantu menjaga integritas sistem kekebalan tubuh, dimana pasien yang terinfeksi campak biasanya akan mengalami penurunan fungsi. Dengan mencegah infeksi campak dapat mengurangi risiko diare yang sering terjadi sebagai komplikasi sekunder dari campak. Di daerah dengan angka kejadian campak yang tinggi, pemberian vaksin secara signifikan menurunkan insidensi diare, menunjukkan peran penting vaksinasi dalam mengurangi beban penyakit pada populasi anak-anak (Sadarangani, 2020).

7. Penyakit Kronik

Penyakit kronis pada anak diartikan sebagai kondisi penyakit yang berlangsung lebih dari tiga bulan dan biasanya memerlukan manajemen jangka panjang. Penyakit seperti asma, diabetes, *celiac disease*, hipertiroidisme dan gangguan autoimun dapat mempengaruhi berbagai aspek kesehatan anak dan dapat menjadi komorbiditas kompleks, yang memperburuk kondisi kesehatan anak secara keseluruhan. Pada pasien kanker yang mendapatkan kemoterapi juga memiliki faktor risiko terjadi diare (*chemotherapy-induced diarrhea*) setelah 24 jam hingga beberapa minggu pasca paparan obat kemoterapi yang bervariasi berdasarkan regimennya (Babic, 2020 & Vardy, 2009).

Diare terkait penggunaan antibiotik (*antibiotic associated diarrhea*) didefinisikan sebagai kejadian diare setelah beberapa jam pemberian antibiotik hingga 8 minggu setelah penghentian antibiotik. Efek toksik langsung oleh antibiotik pada lumen usus yang mengakibatkan perubahan fungsi pencernaan yang disebabkan oleh berkurangnya konsentrasi bakteri usus atau pertumbuhan mikroorganisme patogen yang berlebihan. Adapun efek samping diare pada pasien dengan sindrom nefrotik dan lupus yang mendapatkan terapi steroid setelah 1-2 minggu penggunaan (Gracie, 2020 & Tanir, 2023).

2.1.3 Patogenesis

Patogen enterik melekat pada sel mukosa melalui fimbrial atau afimbrial. Setelah interaksi ini, patogenesis diare tergantung apakah organisme masih menempel pada permukaan sel dan menghasilkan toksin sekretorik, menginvasi ke dalam mukosa, atau penetrasi ke dalam mukosa (tipe penetrasi atau sistemik). Menurut kelainan tinja yang didapat, pada dasarnya mekanisme patogenesis diare infeksi dapat dibagi menjadi (Camilleri, 2017):

1. Diare sekretorik karena toksin
2. Patomekanisme invasif
3. Diare karena perlukaan oleh substansi intraluminal

Diare sekretorik biasanya disebabkan adanya enterotoksin yang dikeluarkan oleh organisme pada saat melekat pada permukaan sel. Beberapa mekanisme toksin menimbulkan diare antara lain:

1. aktivasi adenil siklase dengan akumulasi cAMP intra selular (*Vibrio cholerae*),
2. aktivasi guanil siklase dengan akumulasi cGMP intra selular (ETEC),

3. perubahan kalsium intra selular (EPEC), dan
4. stimulasi sistem saraf enterik (*Vibrio cholerae*).

Beberapa enterotoksin lainnya menyebabkan diare melalui induksi sekresi klorida atau inhibisi reabsorpsi natrium dan klorida. Diare karena bakteri invasif diperkirakan sebagai penyebab 10-20 % kasus diare pada anak. Infeksi bakteri *Shigella*, *Escherichiacoli* dan *Camphylobacter jejuni* sering menimbulkan kerusakan mukosa usus halus dan usus besar. Invasi bakteri diikuti oleh pembengkakan dan kerusakan sel epitel mukosa usus, yang menyebabkan ditemukan sel-sel leukosit dan eritrosit dalam tinja atau darah. Virus juga berperan dalam diare, memberikan perubahan morfologi dan fungsional mukosa jejunum. Virus enteropatogen seperti rotavirus menyebabkan infeksi dan lisis pada enterosit. Invasi dan replikasi virus dalam sel menginduksi kematian dan lepasnya sel. Enterosit yang lepas digantikan oleh sel imatur. Akibatnya terjadi penurunan enzim laktase dan gangguan transpor glukosa- Na^+ karena pengurangan aktifitas Na-K-ATPase. Hal ini menyebabkan terjadinya maldigesti karbohidrat dan diare osmotik. Hasil metabolisme bakteri kadang-kadang dapat berupa bahan yang dapat melukai mukosa usus. Bahan hasil metabolit tadi berupa dekonjugasi garam empedu, hidroksi asam lemak, asam organik rantai pendek, dan substansi alkohol. Selain itu substansi ini dapat merangsang usus sehingga terjadi diare (Camilleri, 2017).

2.1.4 Patofisiologi

Berdasarkan gangguan fungsi fisiologis saluran cerna dan macam penyebab diare, maka patofisiologi diare dapat dibagi dalam tiga macam kelainan pokok yang berupa (Camilleri, 2017):

1. Kelainan Gerakan Transmukosal Air dan Elektrolit

Gangguan reabsorpsi pada sebagian kecil usus halus sudah dapat menyebabkan diare. Di samping itu peranan faktor infeksi pada patogenesis diare akut adalah penting, karena dapat menyebabkan gangguan sekresi (diaresekreterik), difusi (diare osmotik), malabsorpsi dan keluaran langsung. Faktor lain yang cukup penting dalam diare adalah empedu, karena dehidroksilasi asam dioksikolik dalam empedu akan mengganggu fungsi mukosa usus, sehingga sekresi cairan di jejunum dan kolon serta menghambat reabsorpsi cairan di kolon. Diduga bakteri mikroflora usus turut memegang peranan dalam pembentukan asam dioksikolik tersebut. Hormon-hormon saluran diduga juga dapat mempengaruhi absorpsi air

pada manusia, antara lain gastrin, sekretin, kolesistokinin dan glikogen. Suatu perubahan pH cairan usus seperti terjadi pada Sindrom Zollinger Ellison atau pada jejunitis dapat juga menyebabkan diare (Camilleri, 2017).

2. Kelainan Laju Gerakan Bolus Makanan dalam Lumen Usus

Suatu proses absorpsi dapat berlangsung sempurna dan normal bila bolus makanan tercampur baik dengan enzim-enzim saluran cerna dan berada dalam keadaan yang cukup tercerna. Juga waktu sentuhan yang adekuat antara kim dan permukaan mukosa usus halus diperlukan untuk absorpsi yang normal. Motilitas usus merupakan faktor yang berperan penting dalam ketahanan lokal mukosa usus. Hipomotilitas dan stasis dapat menyebabkan mikroba usus berkembang biak secara berlebihan, yang kemudian dapat merusak mukosa usus. Kerusakan mukosausus akan menimbulkan gangguan digesti dan absorpsi, yang kemudian akan terjadi diare. Selain itu hipermotilitas dapat memberikan efek langsung sebagai diare (Goerge, 2014 & Workie, 2019).

3. Kelainan Tekanan Osmotik dalam Lumen Usus

Dalam beberapa keadaan tertentu setiap pembebanan usus yang melebihi kapasitas dari pencernaan dan absorpsinya akan menimbulkan diare. Adanya malabsorpsi karbohidrat, lemak, dan protein akan menimbulkan kenaikan daya tekanan osmotik intra lumen, yang akan menimbulkan gangguan absorpsi air. Malabsorpsi karbohidrat pada umumnya sebagai malabsorpsi laktosa, yang terjadi karena defisiensi enzim laktase. Dalam hal ini laktosa yang terdapat dalam susu mengalami hidrolisis yang tidak sempurna sehingga kurang diabsorpsi oleh usus halus (Camilleri, 2017).

2.1.5 Dampak Diare

1. Kehilangan Air dan Elektrolit

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

berupa kekurangan masukan cairan karena anoreksia atau muntah (Camilleri, 2017).

Mekanisme kekurangan cairan pada diare dapat terjadi karena: (1) pengeluaran cairan yang berlebihan, karena sekresi mukosa usus yang berlebihan atau difusi cairan tubuh akibat tekanan osmotik intra lumen yang tinggi, (2) masukan cairan yang kurang, karena muntah, anoreksia, pembatasan makan dan minum, keluaran cairan tubuh yang berlebihan (demam atau sesak napas) (Camilleri, 2017).

2. Gangguan Gizi

Gangguan gizi pada penderita diare dapat terjadi karena: (1) masukan makanan berkurang, (2) gangguan penyerapan makanan, (3) katabolisme dan, (4) kehilangan langsung (Camilleri, 2017).

3. Perubahan Ekologi dan Ketahanan Usus

Kejadian diare akut pada umumnya disertai dengan kerusakan mukosa usus, keadaan ini dapat diikuti dengan gangguan pencernaan karena depleksi enzim. Akibat lebih lanjut adalah timbulnya hidrolisis nutrisi yang kurang tercerna sehingga dapat menimbulkan peningkatan hasil metabolit yang berupa substansi karbohidrat dan asam hidrolisatnya. Keadaan ini akan merubah ekologi kimiawi lumen usus, yang dapat menimbulkan keadaan bakteri tumbuh lampau, yang berarti merubah ekologi mikroba usus. Bakteri tumbuh lampau akan memberikan kemungkinan terjadinya dekonjugasi garam empedu sehingga terjadi peningkatan jumlah asam empedu yang dapat memberikan timbulnya kerusakan mukosa usus lebih lanjut. Keadaan ini dapat pula disertai dengan gangguan mekanisme pertahanan lokal pada usus, baik yang disebabkan oleh kerusakan mukosa usus maupun perubahan ekologi usus (Nemeth, 2022).

2.2 Diare Akut Nonspesifik

Diare akut nonspesifik adalah suatu kondisi di mana seorang individu, terutama anak-anak mengalami diare tanpa adanya penyebab spesifik atau identifikasi agen patogen tertentu melalui pemeriksaan klinis dan laboratorium feses makroskopik dan mikroskopik. Diare ini tidak disebabkan oleh infeksi bakteri, parasit pada saluran pencernaan. Menurut *American Academy of Pediatrics* diare akut nonspesifik pada anak-anak, sering disebut sebagai *toddler's diarrhea*, yakni kondisi yang ditandai dengan buang air besar berulang yang lembek atau berair, tanpa adanya penyebab organik yang jelas. Anak-anak dengan kondisi ini biasanya tumbuh dan berkembang dengan normal (WHO, 2016).

2.2.1 Etiologi

Etiologi diare akut nonspesifik melibatkan berbagai faktor yang mempengaruhi fungsi normal saluran pencernaan, termasuk diet, disbiosis usus, motilitas usus abnormal, faktor psikologis, predisposisi genetik dan penggunaan antibiotik. Tidak adanya penyebab spesifik membuat diagnosis diare akut nonspesifik menantang dan memerlukan pendekatan diagnosis yang komprehensif. Berdasarkan surveilans diare akibat infeksi rotavirus sering dikategorikan sebagai penyebab nonspesifik dikarenakan pemeriksaan penunjang untuk mendeteksi adanya rotavirus seringkali tidak dilakukan pada negara-negara berkembang. (WHO, 2016).

2.3 Mikroflora Usus

Saluran cerna merupakan suatu ekosistem tersendiri, dengan luas permukaan kurang lebih 200 m². Di dalamnya hidup sekitar 10 juta bakteri yang terdiri dari kurang lebih 400 spesies. Mikroflora ini memiliki peranan penting dalam menjaga kesehatan saluran cerna. Gangguan pada mikroflora ini dapat menyebabkan gangguan integritas barier usus (Hao, 2004).

2.3.1 Perkembangan Mikroflora

Mikroflora usus berubah ketika bayi dilahirkan karena adanya paparan bakteri seperti *Bifidobacteria* dan *Lactobacilli* dari jalan lahir. Bayi yang dilahirkan secara sesaria memiliki komposisi mikroflora yang berbeda. Beberapa bukti menunjukkan bayi yang dilahirkan secara normal memiliki risiko yang lebih kecil untuk terjadinya enterokolitis nekrotikans (Valdes, 2018).

Mikroflora pada bayi yang mendapatkan ASI didominasi oleh *Bifidobacteria* dan *lactic acid bacteria* dengan sedikit *Bacteroides*, *Clostridia*, dan *Coliform*. Sedangkan bayi yang mengonsumsi susu formula, cenderung menunjukkan komposisi mikroflora yang berbeda dengan dominasi *Bacteroides*, *Clostridia*, dan bakteri enterik (Valdes, 2018).

Tabel 2.1. Komposisi mikroflora usus (Valdes, 2018)

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

Dinyatakan dalam Log¹⁰ bakteri per gram feses

2.3.2 Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Mikroflora

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

1. Sifat Mikroorganisme

Mikroorganisme mendapatkan energi dari tiga mekanisme dasar: fermentasi, respirasi, dan fotosintesis. Pada bayi sehat, sekitar 8% laktosa mencapai kolon. Pada keadaan malabsorpsi karbohidrat jumlahnya akan bertambah besar. Karbohidrat ini melalui peningkatan tekanan osmotik lumen kolon secara potensial dapat menimbulkan diare. Tetapi hal ini tidak terjadi, karena sekitar 2/3 dari karbohidrat ini akan diuraikan mikroflora kolon menjadi asam lemak rantai pendek (ALRP). Secara teoritis ALRP akan meningkatkan tekanan osmotik, tetapi karena dapat diserap mukosa kolon, akan menguntungkan dalam rangka konservasi energi. Sisa disakarida atau monosakarida 1/3 nya akan diubah mikroflora menjadi molekul makro, sehingga tidak menimbulkan beban osmotik. Mekanisme ini dinamakan penyelamatan kolon. Peragian karbohidrat ini tergantung pH. Makin rendah pH makin rendah proses peragian, sehingga di satu titik mekanisme ini akan berhenti. Terdapat pengecualian pada bakteri asidofilik seperti *Lactobacillus* atau *Bifidobacter* yang mempunyai jalur alternatif, yaitu meskipun pH turun mereka masih dapat melakukan fermentasi. Adanya bakteri tersebut menyebabkan komposisi mikroflora kolon menjadi lebih menguntungkan atau tidak berbahaya (Wen, 2017).

2. Faktor Pejamu

Kecepatan pasase isi saluran cerna sangat berpengaruh terhadap jumlah kuman yang tumbuh dalam bagian usus tertentu. Pada usus halus, rongga usus seperti dibilas, sehingga jumlah kuman yang bersarang tidak sempat menjadi terlalu tinggi. Secara klinis diketahui terhambatnya mekanisme pembilasan, misalnya pada ileus merupakan salah satu penyebab tumbuh ganda mikroorganisme di usus halus. Peristaltik dan sistem katup pada saluran cerna menjamin pasase oro-anal. Jika terjadi anti peristaltik, atau sistem katup tidak efektif, isi saluran cerna yang lebih distal dapat mencemari bagian yang lebih proksimal. Secara klinis kita menemukan kontaminasi usus halus oleh isi kolon jika valvula ileocaecal tidak berfungsi, misalnya pada reseksi daerah ileocaecal atau anastomosis usus halus dengan kolon atau yang dikenal dengan istilah *Small Intestinal Bacterial Overgrowth* (SIBO) (Wen, 2017).

3. Kondisi Lingkungan

Berbagai zat di dalam saluran cerna dapat menghambat pertumbuhan mikroorganisme tertentu. Enzim, terutama enzim proteolitik, imunoglobulin, terutama Immunoglobulin A (IgA), dan sel imunokompeten, serta garam empedu dapat menghambat pertumbuhan mikroorganisme. Antibiotik yang diberikan secara oral maupun yang diberikan secara parenteral memberi pengaruh terhadap komposisi mikroflora usus. Secara umum mikroorganisme yang sensitif akan dihambat, sedangkan mikroorganisme yang resisten akan mendapat kesempatan untuk tumbuh. Bayi baru lahir yang mendapat antibiotika lebih dari tiga hari, mikroflora ususnya mengandung lebih banyak bakteri yang resisten terhadap aminoglikosida (Wen, 2017).

2.3.3 Jenis Mikroflora

Jenis mikroorganisme mikroflora usus dikelompokkan menjadi mikroorganisme patogen, mikroorganisme potensial patogen (mikroorganisme oportunistik), serta mikroorganisme tidak patogen (komensal). Mikroorganisme patogen adalah mikroorganisme yang untuk tumbuhnya membutuhkan kondisi khusus. Mereka kalah bersaing dengan mikroflora normal, yang lebih mampu bertahan hidup di permukaan mukosa usus. Untuk dapat menimbulkan infeksi dibutuhkan jumlah

kuman tertentu yang dinamakan dosis infeksi. Bila terdapat gangguan keseimbangan faktor penentu komposisi mikroflora, dosis ini dapat menurun (Wen, 2017).

Mikroorganisme potensial patogen adalah mikroorganisme yang kemampuannya untuk menimbulkan keadaan patologi rendah dan atau kemampuannya berinvansi lebih rendah. *C. difficile* serta toksinnya dapat ditemukan pada bayi dan anak sehat. Manifestasi klinis baru muncul jika terjadi peningkatan jumlah, akibat penekanan jumlah mikroorganisme lain atau penurunan resistensi mukosa. Mikroorganisme tidak patogen adalah mikroorganisme yang tidak menimbulkan penyakit. Mikroorganisme ini dapat mencegah pertumbuhan bakteri patogen, meningkatkan kekebalan tubuh, meningkatkan pencernaan dan penyerapan zat gizi, mensintesis vitamin, serta mengurangi masalah akibat pembentukan gas perut (Wen, 2017).

2.4 Probiotik

2.4.1 Definisi

Probiotik adalah mikroorganisme hidup yang menguntungkan untuk kesehatan apabila diberikan dalam jumlah yang adekuat, dengan tujuan memperbaiki mikroflora intestinal. Ada banyak macam definisi probiotik yang dibuat, tetapi yang banyak digunakan adalah bakteri hidup yang diberikan sebagai suplemen makanan yang mempunyai pengaruh yang menguntungkan terhadap kesehatan, baik pada manusia dan binatang dengan memperbaiki keseimbangan mikroflora usus. Efek yang menguntungkan dari bakteri tersebut dapat mencegah dan mengobati kondisi patologis usus bila bakteri tersebut diberikan secara oral (Lau et al., 2024 & Mahendra et al., 2024).

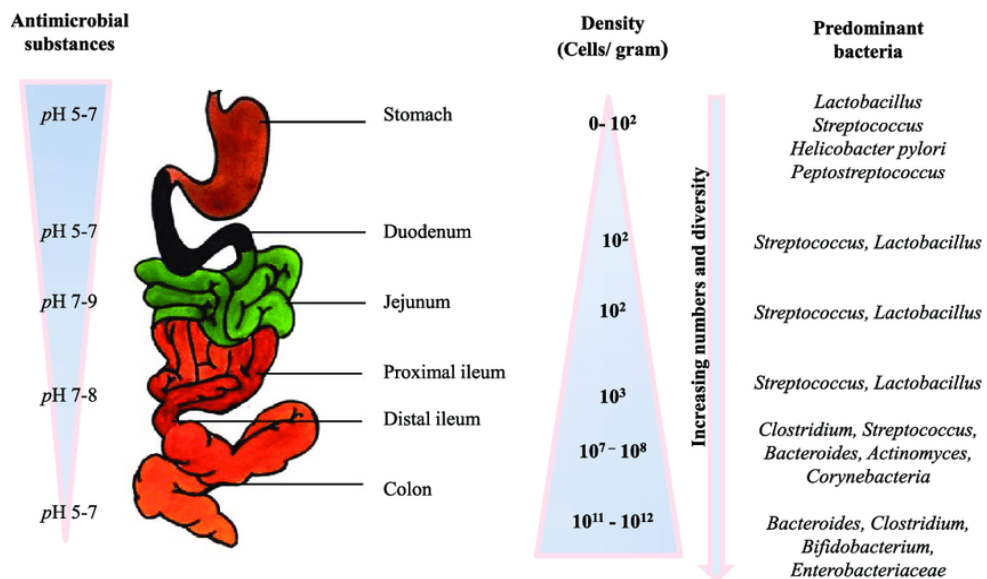
International Life Science Institute (ILSI) mendefinisikan probiotik sebagai makanan yang apabila dikonsumsi dapat bermanfaat bagi kesehatan dengan meningkatkan sistem imun tubuh. Selain itu, penggunaan probiotik memiliki keuntungan yaitu dapat meningkatkan kesehatan *inang* dengan cara menyeimbangkan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

dikombinasi dan dapat bekerja secara bersinergi dalam menghambat bakteri patogen dalam tubuh (Saxelin, 2010).

Probiotik sering juga disebut sebagai *friendly colonizer* atau *friendly microorganism*. Ciri-ciri bakteri yang diklasifikasikan sebagai probiotik adalah: 1) berasal dari manusia, 2) secara alami tidak patogen, 3) tahan terhadap kerusakan waktu *processing*, 4) tahan terhadap asam lambung dan empedu, 5) dapat melekat pada epitel usus, 6) mampu melakukan kolonisasi pada saluran gastrointestinal, 7) produksi substansi anti mikrobial, 8) memodulasi respon imun terutama mukosa, 9) mempengaruhi aktifitas metabolik (Fijan, 2014).

Probiotik dapat diperoleh dari makanan, minuman, dan sediaan murni. Produk makanan atau minuman probiotik adalah produk susu fermentasi (yogurt), keju, jus, dan susu bubuk bayi yang diperkaya probiotik (Jang et al., 2024).

Kolonisasi flora usus (mikrobiota) manusia dimulai sejak di dalam kandungan dan dipengaruhi oleh komposisi diet. Proses kolonisasi tersebut melibatkan interaksi antara mukosa saluran cerna dan stimulasi protein antigen dari kuman (Valdes, 2018).



Gambar 1. Distribusi Mikroflora Usus (Valdes, 2018)

Proses kolonisasi saluran pencernaan setelah kelahiran menyebabkan serangkaian suksesi ekologi dengan hasil akhir pembentukan mikrobiota stabil (mikroflora) yang unik pada setiap individu. Mikrobiota dewasa stabil terdiri dari 400-1000 spesies dan 60% tidak tumbuh diluar lingkungan saluran cerna. Mikroba

prokariotik dan eukariotik dapat ditemukan pada saluran cerna bayi dengan didominasi oleh spesies bakteri, sebagian besar spesies bakteri anaerobik (97%), sedangkan hanya 3% aerobik. Komposisi mikrobiota tidak hanya berbeda sepanjang saluran pencernaan tetapi juga *cross sectional* dengan populasi yang berbeda yang mendiami mukosa saluran cerna dan lumen usus (Suárez et al., 2023).

Bakteri anaerob yang paling umum dalam saluran pencernaan adalah *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Eubacterium*, *Fusobacterium*, *Clostridium* dan *Lactobacillus*. Koloni mikrobiota aerob adalah bakteri Gram negatif enterik (*Escherichia coli* dan *Salmonella spp.*) dan juga bakteri gram-positif cocci (*Enterococcus*, *Staphylococcus* dan *Streptococcus*). Selain bakteri aerob, spesies ragi aerobik, seperti *Candida albicans*, yang juga termasuk anggota mikrobiota normal (Valdes, 2018). Berikut memperlihatkan beberapa mikroorganisme probiotik :

Tabel 2.2 Jenis-Jenis Mikroorganisme Probiotik (Toma, 2006)

<i>Lactobacilli</i>	<i>Lactobacillus acidophilus</i> <i>Lactobacillus rhamnosus</i> <i>Lactobacillus gasseri</i> <i>Lactobacillus casei</i> <i>Lactobacillus reuteri</i> <i>Lactobacillus plantarum</i> <i>Lactobacillus bulgaricus</i> <i>Lactobacillus johnsoni</i> <i>Lactobacillus lactis</i>
<i>Bifidobacteria</i>	<i>Bifidobacterium bifidum</i> <i>Bifidobacterium longum</i> <i>Bifidobacterium breve</i> <i>Bifidobacterium infantis</i> <i>Bifidobacterium adolescentis</i>
<i>Others</i> <i>Bacteria</i> <i>Yeast</i>	<i>Escherichia coli</i> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Streptococcus thermophilus</i> <i>Saccharomyces boulardii</i>

2.4.2 Manfaat Probiotik

Probiotik telah dibuktikan efektif untuk pengobatan terhadap bermacam-macam kelainan gastrointestinal, misalnya diare karena penggunaan antibiotik yang berlebihan, diare karena infeksi bakteri maupun virus, enteral *feeding* diare, defisiensi

sukrase isomaltase, bakteri tumbuh lampau, intoleransi laktosa, dan *irritable bowel syndrome* (IBS). Bakteri probiotik yang sering digunakan untuk memperpendek durasi diare adalah *Lactobacillus GG*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium bifidum*, dan *Enterococcus faecium*. Penggunaan *Lactobacillus GG* dan bakteri probiotik yang lain untuk pencegahan diare oleh bakteri maupun virus tidak terlalu kuat bila dibandingkan penggunaannya untuk memperpendek diare. Probiotik *Lactobacillus* dan *Bifidobacteria* menurunkan jumlah enzim-enzim mikroba feses seperti β -glukoronidase, β -glukosidase, nitroreduktase dan urease, yang terkait dengan aktivasi metabolik dan karsinogen. Selain itu probiotik juga memiliki efek hipokolesterolemi (Hao, 2004 & WHO, 2016).

2.4.3 Mekanisme Kerja

1. Aspek Kompetisi

Mekanisme kerja probiotik untuk menghambat pertumbuhan bakteri patogen dalam mukosa usus belum sepenuhnya jelas tetapi beberapa laporan menunjukkan dengan cara kompetisi untuk mengadakan perlekatan dengan enterosit (sel epitel mukosa), enterosit yang telah jenuh dengan bakteri probiotik tidak dapat lagi mengadakan perlekatan dengan bakteri yang lain. Jadi dengan adanya bakteri probiotik di dalam mukosa usus dapat mencegah kolonisasi oleh bakteri patogen. Kemampuan adhesi bakteri probiotik dapat mengurangi atau menghambat adhesi bakteri lain misalnya *E. coli* dan *Salmonella* sehingga tak terjadi kolonisasi (Latif et al., 2023 & Lin et al., 2024).

Kolonisasi oleh bakteri probiotik *Lactobacillus GG* menetap selama masih mengkonsumsi bakteri tersebut dan akan berkurang dalam waktu 1-2 minggu setelah konsumsi probiotik dihentikan. *Strain Lactobacillus* pada manusia mempunyai kemampuan melekat berbeda-beda pada sel epitel mukosa usus, dalam hal ini *enterocyte like Caco-2 cells* dan sel Goblet HT29-MTX. *Lactobacillus acidophyllus* LA1 dan LA3 mempunyai kemampuan melekat yang kuat tidak tergantung pada kalsium, sedangkan *strain Lactobacillus* LA10 dan LA18 kemampuan melekatnya rendah, kemampuan perlekatan tersebut dapat dihilangkan dengan adanya tripsin. *Strain* LA1 mempunyai kemampuan untuk mencegah perlekatan diarrhoeagenik *E. coli* (EPEC) dan bakteri yang enteroinvasif *Salmonella typhimurium*, *Yersinia* dan tuberkulosis. Kemampuan mencegah perlekatan *strain* LA1 lebih efektif bila diberikan sebelum atau bersamaan dengan

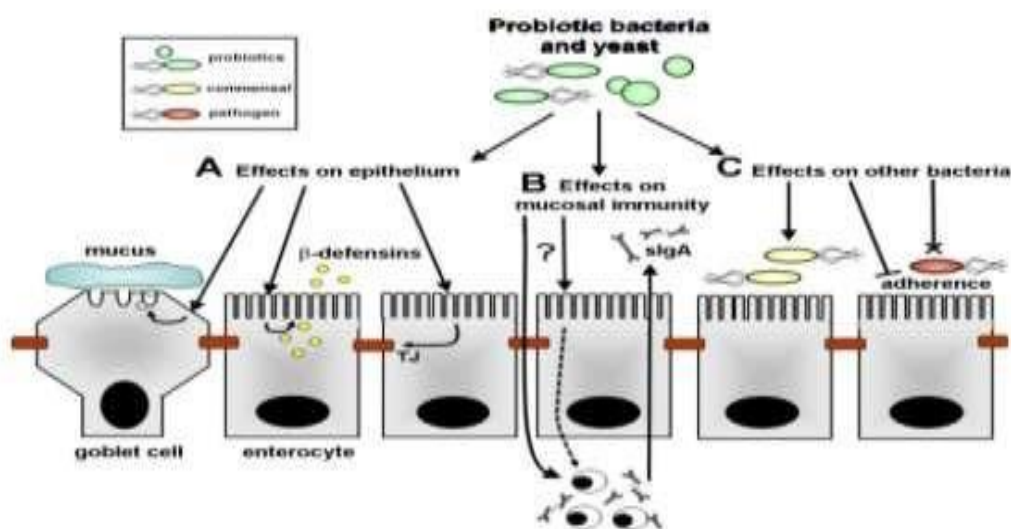
E. coli daripada setelah infeksi *E. coli*. Lain dengan strain *Lactobacillus*, bakteri probiotik jenis *Bifidobacteria* subspesies *pennsylvanicum* adalah gram positif, nonmotile, anaerob merupakan penghuni normal usus manusia dan mempunyai kemampuan perlekatan yang kuat terhadap epitel kolon melalui komponen *lipoteichoic acid* (LTA) yang dimilikinya. Perlekatan tersebut bersifat spesifik, reversibel, konsentrasi sel dan tergantung waktu (Alp et al., 2020 & Zawistowska, 2022).

Probiotik *Bifidobacteria* mempunyai kemampuan melekat pada enterosit mukosa usus bayi meskipun bayi prematur sehingga dapat menghambat kolonisasi sejumlah bakteri penyebab diare (*diarrheagenic bacteria*), misalnya *Eschericia coli* 0157, *Salmonella typhymurium* dan virus (*murine* dan *rhesus rotavirus*), baik secara *in vitro* maupun *in vivo*. Penghambatan kolonisasi tersebut akan mencegah terjadinya translokasi bakteri ke dalam limfonodi mesenterium (MLN) sehingga penyebaran ke sistemik dapat dicegah. Disamping mekanisme perlekatan dengan reseptor pada epitel usus untuk mencegah pertumbuhan bakteri patogen melalui kompetisi, bakteri probiotik memberi manfaat pada pejamu oleh karena produksi substansi anti bakteri, misalnya asam organik, bakteriosin, mikrosin, reuterin, *volatile fatty acid*, hidrogen peroksida dan ion hidrogen (Latif et al., 2023 & Ismael, 2024).

2. Aspek Stabilisasi Pelindung Mukosa

Epitel mukosa usus dan mikroflora usus normal merupakan barier mukosa terhadap bakteri patogen, antigen dan bahan-bahan yang merusak lumen usus. Dalam keadaan normal barier ini intak dan memberikan fungsi usus yang normal. Bila epitel sel atau mikroflora normal terganggu, terjadi peningkatan permeabilitas dengan akibat invasi/translokasi patogen, antigen asing dan bahan yang membahayakan. Barier mukosa usus adalah organ pertahanan yang penting, merupakan barier terhadap antigen, *offending agent* yang masuk melalui lumen usus dan kebanyakan antigen asing dapat dikeluarkan oleh barier mukosa. Pemberian bakteri probiotik (*Lactobacillus GG*) akan menekan reaksi inflamasi intestinal dan normalisasi permeabilitas mukosa usus dan flora usus serta dapat memperbaiki barier imunologik, terutama respon *secretory Immunoglobulin A* (sIgA) (Ohland, 2010).

Epitel usus selalu kontak dengan isi lumen dan mikrobiota saluran cerna. Barrier usus (*intestinal barrier*) memiliki mekanisme pertahanan dalam meningkatkan integritas dan melindungi flora normal usus dari lingkungan. Barrier saluran cerna terdiri dari lapisan mukosa, peptida antimikroba, sekretorik IgA, dan *tight junction* epitel. Musin merupakan unsur makromolekul mukus epitel usus. Probiotik membantu sekresi mukus sebagai suatu mekanisme untuk memperbaiki fungsi barrier usus dan mengeksklusi patogen. Perbaikan fungsi barrier mukosa usus dapat dimediasi oleh peningkatan ekspresi dan redistribusi protein *tight junction* pada *zonula occludens* (ZO-2) dan protein kinase C (PKC) yang akan menghasilkan rekonstruksi kompleks *tight junction* (Ohland, 2010).



Gambar 2. Efek Probiotik pada Epitel Usus (Ohland, 2010)

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

penghalang secara tidak langsung melalui bakteri komensal. Selain itu, beberapa probiotik dapat langsung membunuh atau menghambat pertumbuhan bakteri patogen melalui ekspresi faktor antimikroba seperti bakteriosin. Probiotik juga dapat bersaing dengan patogen atau komensal untuk tempat pengikatan pada musin atau sel epitel, sehingga mencegah kolonisasi yang merugikan dan berkontribusi pada fungsi barrier (Ohland, 2010).

3. Aspek Immunologis

Mikrobiota usus dapat mempengaruhi sistem imun mukosa dan sistem imun sistemik, terhadap hampir semua sel imunokompeten dan sel *accessory*, sel epitel mukosa, leukosit, sel T dan sel B. Produk bakteri dengan sifat imunomodulator termasuk lipopolisakarida (LPS), peptidoglikan dan LTA yang dimiliki oleh *Bifidobacter* mempunyai afinitas pengikatan yang tinggi terhadap membran sel epitel mukosa dan dapat bertindak sebagai pembawa antigen serta mengikat ke jaringan target sehingga dapat mengaktifkan makrofag untuk membangkitkan respon imun. Mikrobiota usus, *Lactobacillus*, *Enterococci* dan *slow-lactose fermenting coliform* sebagai flora komensal mempunyai kemampuan untuk membangkitkan respon imun mukosa yang terlihat dengan munculnya IgA plasmablas di lamina propria baik pada mencit-bebas kuman maupun mencit normal. Walaupun lebih lambat dalam membangkitkan respon imun mukosa pada mencit-bebas kuman ditemukan: 1) reaksi germinal center di *peyer's patches* (PP), terjadi pada hari ke 14-21 pasca kolonisasi yang akan mencapai normal pada hari ke-100, 2) produksi natural IgA oleh *gut associated lymphoid tissue* (GALT) hanya mencapai 34-87% dari mencit normal, 3) walaupun IgA spesifik terbentuk tetapi jumlahnya hanya mencapai 2,5% dari produksi total natural IgA (Yan, 2011).

Probiotik *Lactobacillus GG* mempunyai kemampuan untuk meningkatkan imunitas mukosa intestinal. Terdapat peningkatan jumlah sel penghasil terutama IgA dan sel penghasil Ig lain. *Lactobacillus GG* juga menstimulus pelepasan interferon lokal yang memfasilitasi transport antigen dan meningkatkan ambilan antigen oleh *Peyer's patches* (PP) dan dikatakan bahwa *Lactobacillus GG* dapat berfungsi sebagai adjuvan untuk vaksinasi peroral. Pada umumnya limfosit T dan sel NK pada mukosa selalu dalam keadaan teraktivasi dari pada yang terdapat di limfonodi perifer dan lien. Sel CD4 perifer yang mengekspresikan fenotip CD45RB *high* yang menunjukkan *resting* (istirahat) atau *unprimed helper T cells*, demikian

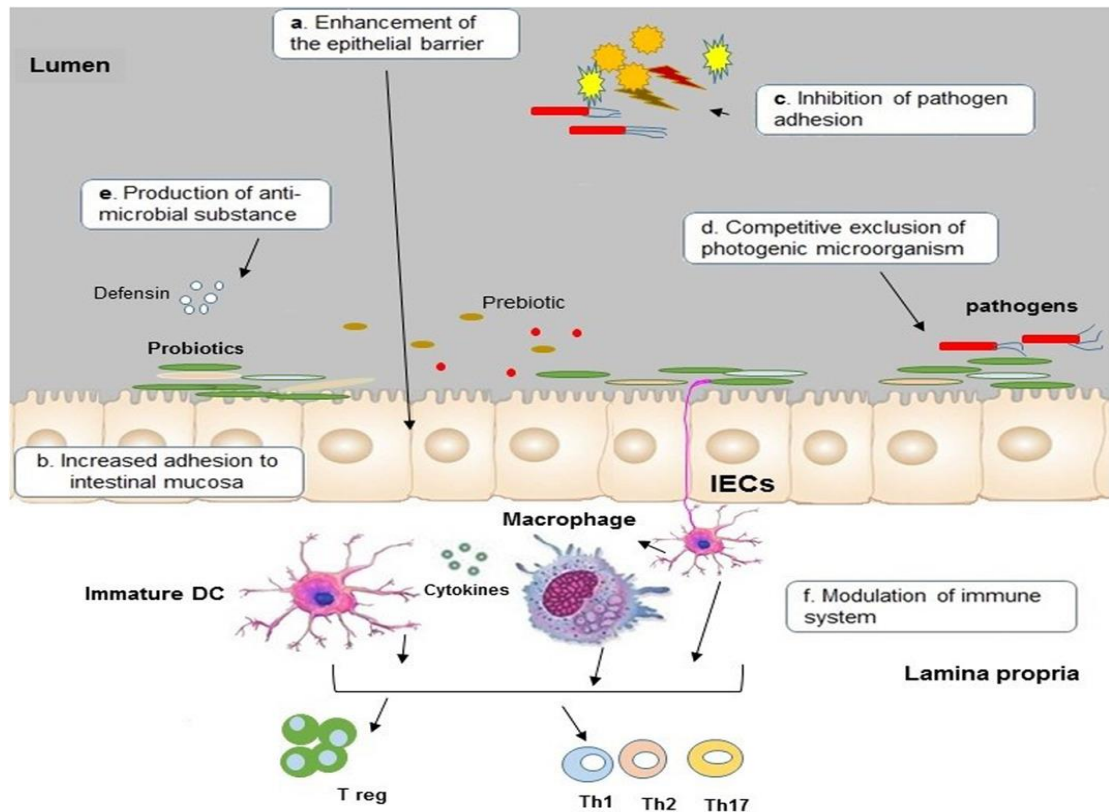
juga sel T CD8, sedangkan sel CD4 di PP mengekspresikan CD45RB *low*, yang dicirikan sebagai sel yang teraktivasi. Limfosit intraepitel banyak didominasi oleh sel *Natural Killer* (NK) dan CD8 yang aktif. Sel CD4 di *peyer patch*, CD8 dan sel NK di kompartemen intraepitel pada binatang bebas kuman dalam keadaan tidak aktif. Kolonisasi dengan probiotik secara gradual meskipun dalam beberapa bulan akan menyebabkan perubahan CD4 di PP dari CD45RB *high* menjadi CD45RB *low*, demikian juga sel CD8 dan sel NK. Jadi bakteri komensal mampu membangkitkan respon imun baik seluler maupun humoral lokal. Sel imunokompeten dan sel epitel usus dapat membedakan *Deoxyribonucleic Acid* (DNA) sel prokariotik dengan sel DNA vertebrata dengan cara deteksi *unmethylated CpG dinucleotides*. *Deoxyribonucleic Acid* yang mengandung CpG motif yang dapat memicu respon imun alami (*innate*) dan respon imun didapat, melalui mekanisme *down regulation* dari sitokin proinflamasi (IFN γ , IL-1) yang dimediasi oleh penghambatan NF κ B *signal pathway* (Yan, 2011).

4. Produksi Zat Antimikroba

Salah satu mekanisme yang diketahui bermanfaat untuk kesehatan dari probiotik adalah senyawa *low molecular weight* (LMW < 1000 Da), seperti asam organik, dan produksi zat antibakteri yang disebut bakteriosin (11.000 Da). Asam organik, seperti asam laktat dan asam asetat, merupakan *inhibitor* kuat dalam melawan bakteri Gram negatif, dianggap sebagai senyawa antimikroba utama yang bertanggung jawab untuk aktivitas penghambatan probiotik terhadap patogen. Bentuk tidak terurai dari asam organik memasuki sel bakteri dan memisahkan dalam sitoplasma, akhirnya menurunkan pH intraseluler atau akumulasi intraseluler dari bentuk terionisasi dari asam organik dapat menyebabkan kematian bakteri patogen. Beberapa penelitian telah mengungkapkan bahwa produksi bakteriosin oleh strain tertentu dengan keunggulan kompetitif dalam lingkungan mikroba yang kompleks sebagai konsekuensi dari aktivitas antimikroba yang terkait. Produksi bakteriosin dapat menghambat langsung pertumbuhan patogen dalam saluran pencernaan (Plaza, 2019).

5. Menghambat Adhesi Bakteri Patogen

Bakteri asam laktat (LAB) menunjukkan berbagai molekul di permukaan yang diperlukan untuk interaksi dengan sel-sel epitel usus (IECs) dan lendir. IECs mensekresi musin dan mencegah adhesi bakteri patogen (Plaza, 2019).



Gambar 3. Mekanisme Kerja Probiotik (Plaza, 2019)

2.4.4 Metabolisme Probiotik

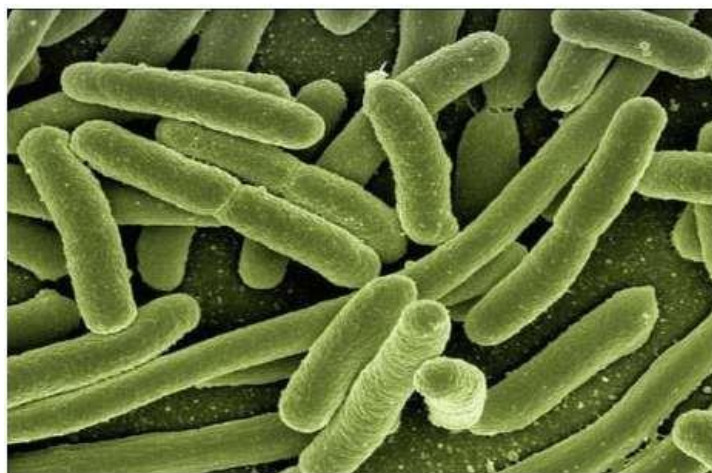
Terdapat dua jenis probiotik yaitu *live probiotic* dan *heat killed probiotic*. *Live* dan *heat killed probiotic* dibedakan dari proses pembuatannya, namun mempunyai mekanisme kerja yang sama terhadap diare, di antaranya yaitu kompetisi dengan enteropatogen, modifikasi toksin bakteri, serta modulasi respon imun dari pejamu. Diperlukan perlakuan khusus dalam penyimpanan *live probiotic*, misalnya suhu lingkungan harus dipertahankan lebih rendah daripada suhu ruangan. Cara penyimpanan yang tidak sesuai dapat menyebabkan terjadinya penurunan kualitas hidup probiotik yang kemudian menghasilkan hilangnya dosis dan aktivitas yang tidak dapat diprediksi. Dengan proses tindalisasi, diharapkan *heat-killed probiotic* dapat menjadi sediaan lebih stabil dan tahan terhadap panas. Meskipun telah dimatikan, *heat-killed probiotic* masih tetap mengandung beberapa zat yang penting

seperti bakteriosin, peptidoglikan, yang dihasilkan selama fermentasi probiotik. Dengan kandungan seperti ini memberi dampak yang lebih cepat karena mengandung komponen yang siap pakai (Kusumajaya, 2016 & Pique, 2019).

Efektivitas pemberian *heat-killed L. acidophyllus* yaitu mempunyai kemampuan melekat pada sel absorpsi dan sekretorik intestinal manusia, kemudian membentuk suatu biofilm protektif. Pada model seluler, adanya *heat-killed L. acidophyllus* akan menghambat adhesi dan invasi mikroorganisme penyebab diareke dalam enterosit. Kemampuan lain dari *L. acidophyllus* akan memproduksi agen antimikroba yang diduga mengandung *nonconventional acidic amino acid*. Zat ini efektif menyerang bakteri enterovirulen gram positif dan negatif namun tidak menunjukkan suatu aktivitas penghambatan terhadap bakteri mikroflora seperti *Bifidobacterium* atau *Lactobacillus*. Mekanisme ini tidak berubah meskipun sudah mengalami pemanasan. Selain itu *heat-killed probiotic* juga menghindari kemungkinan terjadinya translokasi yang terjadi karena mutasi gen mikroba, yang mungkin terjadi pada pemberian *live probiotic* (Kusumajaya, 2016 & Pique, 2019).

2.4.5 *Lactobacillus* dan *Bifidobacterium*

Lactobacillus acidophilus adalah salah satu dari delapan generasi umum dari bakteri asam laktat. Tiap genus dan spesies nya mempunyai karakteristik yang berbeda. Namun, secara umum mereka merupakan bakteri gram positif berbentuk kokus atau batang, bersifat non motil, dan nonspora yang memproduksi asam laktat sebagai produk utama dari metabolisme fermentasi dan menggunakan laktosa sebagai sumber karbon utama dalam memproduksi energi (Bull, 2013).



Gambar 4. *Lactobacillus acidophilus* (Bull, 2013)

L. acidophilus dapat tumbuh baik dengan oksigen ataupun tanpa oksigen, dan bakteri ini dapat hidup pada lingkungan yang sangat asam sekalipun, seperti pada pH 4-5 atau dibawahnya dan bakteri ini merupakan bakteri homofermentatif yaitu bakteri yang memproduksi asam laktat sebagai satu-satunya produk akhir. Bakteri ini merupakan bakteri *Lactobacillus* yang dikenal sangat baik, umumnya bakteri ini ditemukan di dalam saluran pencernaan dan mulut manusia dan hewan. Strain ini digunakan secara komersial di banyak produk susu, kadang-kadang bersama dengan *Streptococcus thermophilus* dan *Lactobacillus delbrueckii subsp. Bulgaricus* dalam produksi yogurt tipe acidophilus atau acidophiline (Bull, 2013).

L. acidophilus ditemukan untuk menurunkan kolesterol serum dan meningkatkan kolesterol dalam kotoran ketika diumpankan ke babi. Babi-babi ini diberi makan dalam jumlah yang sama, dengan kandungan nutrisi yang sama, tetapi satu kelompok menerima larutan garam dengan *L. acidophilus* sedangkan kelompok lainnya hanya menerima garam. Kelompok yang diberi garam dengan bakteri mengalami penurunan kolesterol serum dibandingkan dengan kelompok kontrol. Babi dipilih karena sistem pencernaannya sama dengan manusia. *L. acidophilus* juga berkolerasi dengan aksi antagonis terhadap pertumbuhan *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium* dan *Clostridium perfringens*. *S. aureus*, dari empat organisme, adalah yang paling terpengaruh oleh *L. acidophilus*. namun, bersama dengan *S. aureus*, bakteri gram positif lainnya *C. perfringens*, lebih banyak dipengaruhi oleh *L. acidophilus*, daripada bakteri gram negatif lainnya (Bull, 2013).

Lactobacillus telah lama dikenal sebagai flora normal yang berfungsi sebagai agen probiotik yang dapat menghambat pertumbuhan bakteri penyebab infeksi seperti diare. *Lactobacillus* dapat berfungsi untuk kekebalan tubuh karena bakteri ini mampu merangsang pembentukan antibodi yang mencegah kelebihan pertumbuhan bakteri berbahaya, mencegah timbulnya infeksi saluran kemih, meningkatkan perlindungan terhadap bakteri patogen dan virus, memulihkan keseimbangan usus setelah pemberian antibiotik, kemoterapi, mencegah pembentukan gas akibat pembusukan. Peningkatan daya tahan tubuh oleh *Lactobacillus* berhubungan dengan tingkat IgA. Probiotik bakteri juga menstimulasi produksi sitokin dalam darah dan meningkatkan aktivitas makrofag (Bull, 2013).

Bifidobacterium sp adalah bakteri gram positif, berkatalase negatif. Bakteri ini merupakan salah satu dari 32 spesies yang termasuk dalam genus *Bifidobacterium*. Bakteri ini berbentuk batang dan hidup dalam saluran pencernaan manusia. Bakteri

ini adalah anaerob mikroaerotoleran dan dianggap sebagai salah satu koloni paling awal pada saluran pencernaan manusia pada masih saat bayi dan memproduksi asam laktat yang dapat mencegah pertumbuhan organisme patogen (Bull, 2013).

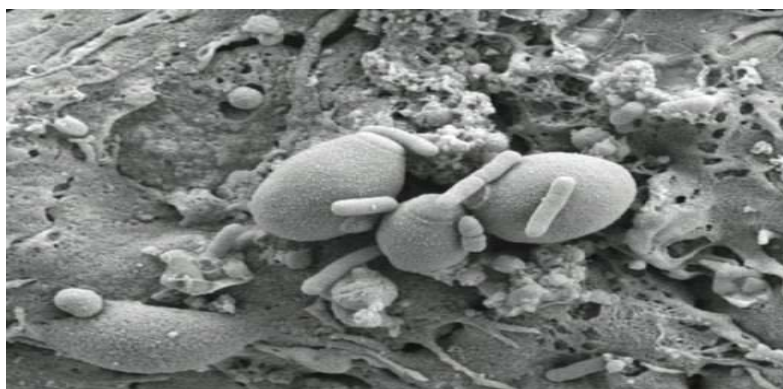
2.4.6 *Saccharomyces boulardii*

Saccharomyces boulardii ditemukan oleh *microbiologist* Perancis, Henry Boulard pada tahun 1920. Saat terjadi wabah kolera di Indocina, Henry Boulard memerhatikan bahwa beberapa orang yang tidak menderita kolera minum teh khusus. Teh ini dibuat dari kulit buah (leci dan manggis), Henry berhasil mengisolasi zat tersebut dan diberi nama *Saccharomyces boulardii* (Malgoire, 2005).

Saccharomyces boulardii merupakan probiotik jenis ragi, pertama kali diisolasi dari buah leci di Indocina dan diperkenalkan oleh seorang biologis Prancis bernama Henri Boulard pada tahun 1920. Pada tahun 1980, studi pengembangan tentang keuntungan dan mekanisme kerja *Saccharomyces boulardii* mulai diteliti (Tomičić, 2016).

Kadar pH lambung dalam keadaan normal (tidak sedang mencerna makanan) berada disekitar 3-5. Sedangkan ketika sedang mencerna makanan (khususnya protein) pH lambung akan menurun menjadi 1-2. *Saccharomyces boulardii* dapat bertahan di pH 2, sehingga resisten terhadap asam lambung. Bakteri tumbuh optimal pada rentang pH 6.5-7.5, dimana tidak resisten terhadap pH rendah (Tomičić, 2016).

Saccharomyces boulardii dapat tumbuh pada suhu optimal 37 °C. *Saccharomyces boulardii* merupakan probiotik yang unik karena dapat tahan pada asam lambung dan tidak mempengaruhi kerja antibiotik, serta tidak mengganggu mikrobiota normal di dalam usus (Tomičić, 2016).

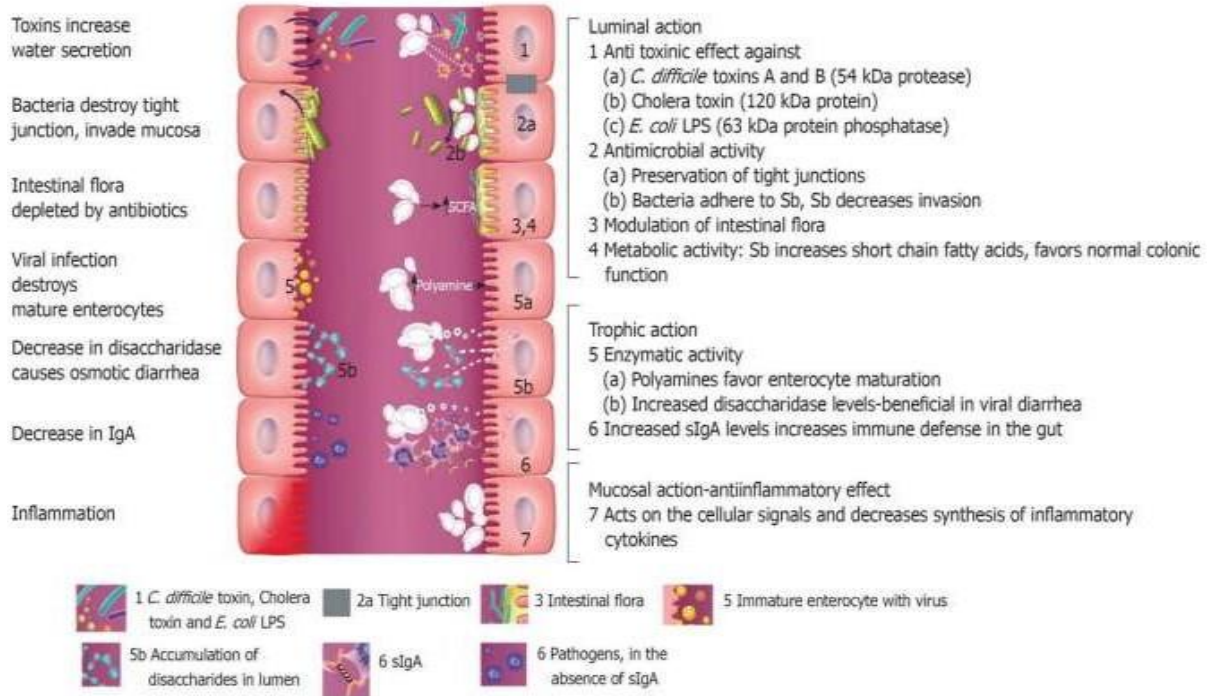


Gambar 5. *Saccharomyces boulardii* (Tomičić, 2016)

2.4.7 Mekanisme Kerja *Saccharomyces boulardii*

Probiotik memiliki beberapa peran, diantaranya: memiliki aktivitas antimikroba, penguatan fungsi barier, dan imunomodulasi. Berdasarkan perannya yang memiliki aktivitas antimikroba, probiotik dapat menurunkan pH luminal, mensekresikan peptide antimikroba, menghambat invasi bakteri, dan menghalangi pelekatan bakteri di sel-sel epitel. Dalam hal penguatan fungsi barier, probiotik dapat meningkatkan produksi mukus dan meningkatkan integritas barier (Tomičić, 2016).

Respon imun sistemik diinduksi oleh mikroba probiotik setelah berinteraksi dengan sel imun pada plak peyer. Pada plak payer, probiotik atau fragmennya diinternalisasi oleh sel M atau jalur paraseluler melalui asosiasi folikel sel epitel pada plak Payer. Setelah itu bakteri tersebut atau partikelnya berinteraksi dengan makrofag dan sel dendritik, yang diaktifkan untuk menghasilkan sitokin sebagai akibat dari stimulasi bakteri tersebut terhadap sel imun pada sisi induktor dari respon imun ini, sehingga produksi sitokin meningkat dan juga terjadi perubahan dari sel B IgM ke IgA (Galdeano, 2007).



Gambar 6. Mekanisme Kerja *Saccharomyces boulardii* (Galdeano, 2007)

Secretory immunoglobulin A (sIgA) merupakan basis pertahanan pertama di dalam usus untuk melawan patogen yang ada. Perbedaan mekanisme kerja dari probiotik golongan bakteri dan ragi dapat diperlihatkan dalam tabel di bawah ini :

Tabel 2.3. Perbandingan mekanisme kerja probiotik bakteri dibandingkan *S.Boulardii* (Ohland, 2010)

Probiotik \ Efek Pada	Bakteri (aksi)	<i>S. Boulardii</i> (aksi)
Lumen usus	Antimikroba <i>Menghambat kolonisasi patogen</i>	Antitoksin, ikatan dengan patogen <i>Menghambat kolonisasi patogen</i>
Epitel usus	Adhesi sel epitel, kompetisi dengan pathogen <i>Melindungi epitel usus dari patogen</i>	Meningkatkan fungsi <i>tight junction</i> <i>Melindungi epitel usus dari patogen</i>
Modulasi sistem imun	Merangsang peningkatan sel T regulator <i>Meningkatkan produksi IgA</i>	Menurunkan sitokin pro-inflamasi <i>Meningkatkan produksi IgA</i>

Bila dibandingkan dengan probiotik dari golongan bakteri, *S. boulardii* memiliki ukuran yang lebih besar sekitar 10 kali dari ukuran bakteri, menjadi media bakteri komensal untuk menempel dan *S. boulardii* menetralkan efek toksinnya. Efek dari probiotik ini tidak dipengaruhi oleh pemberian antibiotik sehingga mengurangi efek resistensi antibiotik, disamping itu *S. boulardii* memiliki efek tropik yang lebih baik dibandingkan probiotik bakteri, dengan melepaskan spermin dan spermidin, atau enzim lainnya yang membantu dalam pematangan enterosit (Ohland, 2010).

Spermin dan spermidin merupakan poliamin yang dihasilkan oleh *S. boulardii* yang sangat berguna dalam pembelahan dan maturasi dari sel enterosit, melalui efeknya pada penurunan gugus fosfat DNA dan mengatur pembentukan struktur DNA serta transkripsi *gen growth factor*. Disebutkan pula bahwa efek lain dari spermin dan spermidin dalam pembentukan mRNA melalui double feedback regulation, yang menyebabkan stabilitas dan jumlah mRNA dalam keadaan normal.

Disamping itu, ekskresi dari enzim-enzim pencernaan berupa sukrosa, maltase dan aminopeptidase sangat penting dalam menghambat pertumbuhan bakteri pathogen (Ohland, 2010).

1. Resisten Terhadap Antibiotik

Pemberian probiotik bakteri dengan antibiotik harus dijarak 2-4 jam. Antibiotik dapat membunuh bakteri yang terdapat di probiotik. *Saccharomyces boulardii* yaitu probiotik yang terbuat dari ragi, dapat diberikan bersamaan dengan antibiotik (tidak perlu dijarak). Ragi termasuk ke dalam kelompok jamur sehingga resisten terhadap antibiotik (Ohland, 2010).

2. Keberadaan Alami dan Kemampuan Membentuk Koloni di Usus

Terapi dengan menggunakan organisme hidup akan menimbulkan risiko translokasi organisme dari usus ke area tubuh lain, dan persisten organisme di dalam usus sehingga menimbulkan efek samping. Keberadaan alami dan kemampuan *Saccharomyces boulardii* membentuk koloni di usus rendah. Sesuai dengan studi farmakokinetik, *Saccharomyces boulardii* bersih dari tubuh 3-5 hari setelah berhenti mengonsumsi *S.boulardii*, sehingga risiko translokasi *S.boulardii* dari usus ke area tubuh lain dan persistensi *S.boulardii* di dalam usus rendah (Ohland, 2010).

3. Kemampuan Kerja Sinergis dengan Mikroba Lain

Meningkatkan aktivitas metabolic flora usus dengan meningkatkan kadar asam lemak rantai pendek yang digunakan dalam proses fermentasi. *S.boulardii* dapat menstimulasi pertumbuhan mikroba lain dengan menyediakan metabolitesensial seperti piruvat, asam amino dan vitamin. Tingkat oksigen dapat meningkat di dalam rumen ketika proses pencernaan makanan dan minuman berlangsung. Hal ini dapat menimbulkan efek merugikan pada bakteri anaerob di dalam lumen. *S.boulardii* mampu menangkap oksigen di lumen dan membantu meningkatkan populasi mikroba anaerob (Ohland, 2010).

4. Kemampuan Menetralkan Enterotoksin

S.boulardii dapat memberikan efek anti toksik, yaitu memblokir reseptor toksik dari patogen, berperan sebagai umpan reseptor toksik dari patogen, merusak toksik

patogen secara langsung. *S.boulardii* mampu memproduksi serine protease 54 kDa yang dapat langsung menghancurkan toksin A dan B dari bakteri *Clostridium difficile*. *S.boulardii* mampu memproduksi phosphatase 63kDa yang dapat menghancurkan endotoksin dari bakteri *E.coli*. *S.boulardii* mampu memproduksi protein 120 kDa yang dapat menurunkan efek toksik dari bakteri *Vibrio Cholera* (Ohland, 2010).

5. Aktivitas Antagonistik

S.boulardii dapat mencegah patogen menempel ke sel usus dengan memberikan efek antagonistik. *E.coli* atau *Salmonella* yang memiliki mannosa spesifik *type 1 fimbriae* yang akan mengikat dirinya dengan mannosa pada membrane sel epitel usus. Lapisan luar dari dinding sel *S.boulardii* mengandung mannosa, sehingga patogen akan mengikat dirinya ke mannosa di permukaan sel *S.boulardii*, bukan mengikat dirinya ke permukaan sel epitel usus. *S.boulardii* akan mengikat patogen tersebut dan menghancurkannya dengan aglutinasi (Ohland, 2010).

2.4.8 Penggunaan Probiotik

Untuk tujuan normalisasi mikroflora usus pemberian bakteri probiotik dapat berupa: 1) sediaan murni bakteri probiotik, 2) makanan yang mengandung probiotik, 3) formula susu bayi yang ditambahkan bakteri probiotik. Dosis yang optimal, cara pemberian, dan lama pemberian probiotik masih belum ada standarisasi penggunaannya. Beberapa peneliti menganjurkan pemberian probiotik 2 kali perhari selama 5 hari untuk tambahan pengobatan diare pada anak, tetapi Oberhelman memberikan dengan dosis $3,7 \times 10^{10}$ colony forming unit sekali sehari selama 1 minggu. Pemberian dengan dosis sekali sehari dinilai tidak optimal, mungkin dengan dosis lebih rendah tetapi lebih sering akan memberikan hasil yang lebih baik (Islam, 2016).

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

per gram susu bubuk kering, tetapi yang ditonjolkan manfaat untuk memelihara keseimbangan mikroflora usus untuk menjamin kesehatan (Kusumajaya, 2016 & Islam, 2016).

Probiotik seperti *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, dan *Saccharomyces boulardii* umumnya memiliki durasi bertahan yang relatif singkat di usus setelah penghentian konsumsi. Studi menunjukkan bahwa kebanyakan strain *Lactobacillus* dan *Bifidobacterium* hanya bertahan di usus selama beberapa hari hingga satu minggu setelah penggunaan dihentikan. Jumlah probiotik ini akan mulai menurun secara bertahap dan dapat dieliminasi sepenuhnya dalam 1-2 minggu pasca penghentian. *Saccharomyces boulardii* yang merupakan probiotik ragi, cenderung bertahan lebih singkat dibandingkan dengan probiotik bakteri. Biasanya menghilang dari saluran cerna dalam waktu sekitar 3-5 hari setelah penghentian. Durasi bertahanannya probiotik dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor, seperti dosis yang digunakan, durasi penggunaan dan kondisi saluran cerna (Sanders, 2016).

2.4.9 Dosis Probiotik

Probiotik alami seperti *Lactobacillus acidophyllus*, *Bifidobacterium longum* dan *Streptococcus faecium* mengandung 1×10^9 cfu dalam setiap gram. Dalam jumlah tertentu ($10^7 - 10^{11}$) koloni, probiotik dapat melekatkan diri pada mukosa usus (enterosit/kolonosit). Enterosit yang telah jenuh dengan probiotik tidak dapat lagi mengadakan adhesi dengan bakteri patogen. Dalam jumlah tersebut probiotik tidak terbawa oleh arus peristaltik, tidak dipengaruhi asam lambung dan asam empedu. Kolonisasi probiotik menetap selama masukan oral, berkurang atau menghilang dalam waktu satu minggu setelah pemberian dihentikan. Dalam jumlah tersebut probiotik melakukan fermentasi oligosakarida membentuk *short chain fatty acids* (SCFA) (Bull, 2013 & Islam, 2016).

Sediaan murni probiotik dapat berupa tablet, kapsul, dan granula. Tiap gram *multistrain* probiotik mengandung bakteri asam laktat 1×10^9 cfu/gram yang terdiri dari *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium longum*, dan *Streptococcus faecium*. Probiotik ini diproduksi dengan teknik penyalutan protein, sehinggameningkatkan stabilitas dan ketahanan bakteri asam laktat terhadap asam lambung dan sekresi empedu, sehingga dapat mencakupi kolon dalam keadaan hidup dan jumlah yang cukup tanpa kehilangan aktivitasnya (Islam, 2016).

Probiotik tidak secara permanen membentuk koloni di usus, maka dianjurkan lebih dari satu kali pemberian dengan dosis sebesar 10^6 - 10^{10} cfu bakteri hidup, untuk menjaga jumlah tetap di dalam kolon dengan melekatkan diri pada mukosa usus. Dosis probiotik bervariasi tergantung pada produk dan penyakit. Hingga saat ini belum ada konsensus yang pasti tentang dosis dan lama pemberian probiotik pada masing-masing penyakit dalam memperoleh khasiat maksimal yang diharapkan (Islam, 2016).

Dosis pemberian *Saccharomyces boulardii* pada anak berdasarkan World Gastroenterology Organisation Global Guidelines yang menderita gastroenteritis akut sekitar 250 – 750 mg/hari (5 – 7 hari); pencegahan terhadap *antibiotic-associated diarrhea* (AAD) 250 – 500 mg; infeksi *H. pylori* 500 mg (terbagi dalam 2 dosis, 2 – 4 minggu) (Mourey, 2020).

Tabel 2.4. Beberapa Deskripsi Produk *Saccharomyces boulardii* di Eropa dan Amerika (McFarland, 2021)

Strains of Sb	Manufactured by	Dose (cfu/Capsule)	Evidence-Based Health Claims	Published References
<i>S. boulardii</i> CNCM I-745 (other names: <i>S. cerevisiae</i> Hansen CBS 5926, <i>S. boulardii</i> 17, <i>S. boulardii</i> ATCC 74012, <i>S. boulardii</i> Iyo)	Laboratoires Biocodex, France	250 mg; 5×10^9	Treatment pediatric diarrhea, AAD, <i>H. pylori</i> infections, IBD, adult acute diarrhea, enteral feed diarrhea, CDI, giardiasis	>88 RCTs; Dinleyici et al. [15], McFarland [14]
<i>S. boulardii</i> + MOS	Jarrow Labs Los Angeles CA	mg nr; 1.5×10^9	"Keep refrigerated"	Case report only; Ooi et al. [20]
<i>S. boulardii</i>	Klaire Lab Reno NV	150 mg; 3×10^9	No claims	No original studies
<i>S. boulardii</i> CNCM I-1079	Pure Encapsulations, Inc. Sudbury, MA and Lallemand, Canada	mg nr; 1.4×10^{10}	Reduction of cholesterol	Open, uncontrolled study only; Ryan et al. [16]
Non- <i>S. boulardii</i> strains under development				
<i>S. cerevisiae</i> CNCM I-3856	Lesaffre Intl. France	500 mg, 8×10^9	New probiotic being developed in preclinical, one RCT for IBS	Cordonnier et al. [17], De Chambrun et al. [18]

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

Penelitian yang dilakukan oleh Korcok et al tentang pemberian probiotik *Lactobacillus plantarum* terhadap pasien dengan anemia defisiensi besi menunjukkan bahwa pemberian probiotik strain *L. plantarum* dengan dosis 50 mg, 80 mg, dan 100 mg dapat memperbaiki keadaan anemia defisiensi besi. Penelitian lain

terkait pemberian *L. plantarum* pada 24 wanita dengan status besi rendah dengan dosis 10^9 CFU/g memberikan efek positif terhadap absorpsi besi di usus (Sadarangani, 2020 & Babic, 2020).

2.4.10 Efek Samping Probiotik

Lactobacillus dan *Bifidobacterium* bermanfaat untuk kesehatan saluran cerna, namun penggunaannya juga dapat menyebabkan beberapa efek samping. Adapun efek samping yang paling umum seperti kembung, produksi gas berlebihan, konstipasi yang biasanya bersifat sementara. Pada beberapa kasus probiotik juga dapat memicu reaksi alergi seperti ruam hingga reaksi alergi berat namun jarang terjadi. Risiko infeksi sistemik dapat terjadi pada individu dengan sistem kekebalan tubuh yang sangat lemah seperti pasien dengan HIV, kanker, atau penyakit kronis (Sanders, 2019).

Saccharomyces boulardii dapat menyebabkan beberapa efek samping spesifik yang serius adalah risiko infeksi jamur sistemik atau *fungemia*, terutama pada individu dengan sistem kekebalan yang lemah, seperti pasien yang menerima kemoterapi, pengguna kateter vena sentral, atau mereka yang menjalani perawatan intensif. Selain itu, *Saccharomyces boulardii* dapat memicu reaksi alergi berat, meskipun sangat jarang, seperti anafilaksis yang ditandai dengan pembengkakan pada wajah, bibir, atau lidah, dan kesulitan bernapas (Kelesidis, 2012).

2.4.11 Toksisitas Probiotik

Keamanan pemakaian probiotik dapat dievaluasi dengan mempertanyakan apakah invasi bakteri tersebut pada inang dapat menimbulkan infeksi dan apakah infeksi tersebut dapat berakibat buruk. Pada uji toksisitas bakteri probiotik didapatkan bahwa (Vardy, 2009):

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

2.5 Gambaran Klinis

Pada bayi dan anak yang mengalami diare mula-mula menjadi cengeng, gelisah, suhu tubuh mungkin meningkat (demam akan timbul jika penyebab diare mengadakan invasi ke dalam epitel usus dan juga dapat terjadi karena dehidrasi), nafsu makan berkurang atau tidak ada, kemudian timbul diare. Tinja cair dan mungkin disertai lendir dan atau darah. Warna tinja makin lama berubah menjadi kehijau-hijauan karena tercampur dengan empedu. Anus dan daerah sekitarnya lecet karena seringnya defekasi dan tinja makin lama menjadi asam sebagai akibat makin banyaknya asam laktat, yang berasal dari laktosa yang tidak dapat diabsorbsioleh usus selama diare. Gejala muntah dapat terjadi sebelum atau sesudah diare dan dapat disebabkan oleh gangguan keseimbangan asam basa dan elektrolit. Bila penderita telah kehilangan banyak cairan dan elektrolit, maka gejala dehidrasi mulai tampak. Dehidrasi merupakan gejala yang segera terjadi akibat pengeluaran cairan tinja yang berulang-ulang (WHO, 2016).

Penilaian derajat dehidrasi berdasarkan tinjauan dari WHO dibagi atas tiga derajat. Derajat dehidrasi ditentukan apabila terdapat 2 atau lebih gejala dari tabel berikut (Gracie, 2020):

Tabel 2.5. Derajat Dehidrasi (Gracie, 2020)

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

2.6 Pemeriksaan Penunjang

Pemeriksaan laboratorium lengkap pada diare akut umumnya tidak diperlukan. Hanya pada keadaan tertentu mungkin diperlukan, misalnya penyebab dasarnya tidak diketahui atau ada sebab-sebab lain selain diare akut atau pada penderita dengan dehidrasi berat. Pemeriksaan tinja baik makroskopik maupun mikroskopik dapat dilakukan untuk menentukan penyebab diare. Secara makroskopik harus diperhatikan bentuk, warna tinja, ada tidaknya darah, lendir, pus, lemak, dan lain-lain. Pemeriksaan mikroskopik melihat ada tidaknya leukosit, eritrosit, telur cacing, parasit, bakteri (WHO, 2016).

Pemeriksaan penunjang pada diare akibat infeksi rotavirus pada prinsipnya dilakukan dengan beberapa metode seperti *enzyme immunoassay* atau *Polymerase Chain Reaction* (PCR) untuk mendeteksi materi genetik rotavirus, namun pemeriksaan ini jarang dilakukan di negara berkembang. Sebagian besar laboratorium diagnostik belum menyediakan pemeriksaan tersebut (Muidoo, 2022).

2.7 Tatalaksana

Pada umumnya tatalaksana diare ada 2 macam yaitu pencegahan dan pengobatan (Kemenkes, 2018).

2.7.1 Pencegahan Diare

1. Upaya mencegah penyebaran kuman yang menyebabkan diare. Kuman penyebab diare biasanya menular melalui *fecal-oral*, antara lain melalui makanan/minuman yang tercemar dan atau kontak langsung dengan tinja penderita. Upaya pencegahan diare dapat dilakukan dengan:
 - a. Pemberian ASI saja pada bayi sampai umur 6 bulan.
 - b. Tidak menggunakan botol susu.
 - c. Memperbaiki cara mempersiapkan dan penyediaan makanan pendamping ASI.
 - d. Menggunakan air bersih untuk minum.
 - e. Mencuci tangan sesudah buang air besar dan sesudah membuang tinja anak atau sebelum makan atau menyuapi.
 - f. Membuang tinja (termasuk tinja bayi) secara benar.
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. Infeksi campak dapat menyebabkan diare melalui mekanisme langsung, seperti replikasi virus di sel epitel usus dan kerusakan sel, serta mekanisme tidak langsung, seperti imunosupresi yang meningkatkan kerentanan terhadap infeksi sekunder dan perubahan

mikroflora usus. Oleh karena itu, pencegahan campak melalui vaksinasi tidak hanya melindungi dari infeksi campak tetapi dari komplikasinya yaitu diare.

2.7.2 Tatalaksana Diare

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

Adapun program LINTAS DIARE yaitu:

1. Rehidrasi
2. Zinc diberikan selama 10 hari berturut-turut
3. Teruskan pemberian ASI dan Makanan
4. Terapi antibiotik secara selektif / bila ada indikasi
5. Edukasi pada Orangtua atau keluarga

2.8 Kerangka Teori

