

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **II.1. DIARE AKUT**

##### **II.1.1. Definisi Diare**

Diare atau penyakit diare (*diarrheal disease*) berasal dari kata *diarroia* (bahasa Yunani) yang berarti mengalir terus (*to flow through*), merupakan keadaan abnormal pengeluaran tinja yang terlalu sering. Hal ini disebabkan adanya perubahan-perubahan dalam transport air dan elektrolit dalam usus, terutama pada keadaan – keadaan dengan gangguan intestinal pada fungsi digesti, absorpsi dan sekresi. Diare sering didefinisikan sebagai berak lembek cair sampai cair sebanyak  $\geq 3$  kali perhari.<sup>24,25</sup> UKK Gastro-hepatologi IDAI (2009) mendefinisikan diare sebagai peningkatan frekuensi buang air besar dan berubahnya konsistensi menjadi lebih lunak atau bahkan cair.<sup>9</sup>

##### **II.1.2. Klasifikasi diare**

Pengelompokan diare dapat berdasarkan banyak hal. Secara klinis, dapat dibedakan menjadi dua kelompok sindroma diare, yaitu diare cair dan disentri atau diare berdarah, masing-masing menggambarkan patogenesis yang berbeda.<sup>6,9</sup> Klasifikasi diare lain berdasarkan adanya invasi barrier usus oleh mikroorganisme

tersering penyebab diare (virus, bakteri maupun protozoa), dapat dikelompokkan sebagai diare infeksi atau non infeksi.<sup>26,27</sup>

Berdasarkan patomekanisme terjadinya diare, dapat dibedakan menjadi diare sekretorik atau diare osmotik.<sup>24,26,28</sup> Diare dapat juga diklasifikasikan berdasar derajat dehidrasinya. Haroen Noerasid membagi diare berdasarkan dehidrasi ringan, sedang dan berat.<sup>29</sup> Sedangkan menurut UKK gastro-hepatologi IDAI, 2009 berdasarkan derajat dehidrasi yang terjadi, diare terbagi menjadi dehidrasi berat, dehidrasi tak berat dan tanpa dehidrasi.<sup>9</sup>

Pengelompokan berdasarkan waktu terjadinya diare, meliputi : diare akut, diare kronik dan diare persisten.<sup>9,25</sup>

### **II.1.3. Patomekanisme diare**

Diare terjadi karena adanya gangguan proses absorpsi dan sekresi cairan serta elektrolit di dalam saluran cerna. Pada keadaan normal, usus halus akan mengabsorpsi  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{HCO}_3^-$ . Timbulnya penurunan dalam absorpsi dan peningkatan sekresi mengakibatkan cairan berlebihan melebihi kapasitas kolon dalam mengabsorpsi.<sup>25</sup>

Mekanisme ini sangat dipengaruhi oleh faktor mukosa maupun faktor intraluminal saluran cerna. Faktor mukosa dapat berupa perubahan dinamik mukosa yaitu adanya peningkatan *cell turnover* dan fungsi usus yang belum matang dapat menimbulkan gangguan absorpsi-sekresi dalam saluran cerna. Penurunan area permukaan mukosa karena atrofi vilus, jejas pada *brush border* serta pemotongan

usus dapat menurunkan absorpsi. Selain itu, gangguan pada sistem pencernaan (enzim spesifik) atau transport berupa defisiensi enzim disakaridase dan enterokinase serta kerusakan pada ion transport ( $\text{Na}^+/\text{H}^+$ ,  $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ ) juga menimbulkan gangguan absorpsi.<sup>30</sup>

Faktor-faktor dalam intraluminal sendiri juga ikut berpengaruh, seperti peningkatan osmolaritas akibat malabsorpsi ( defisiensi disakaridase) dan *bacterial overgrowth*. Insufisiensi pankreatik eksokrin, defisiensi garam empedu dan parasit adalah faktor intra luminal lain penyebab penurunan absorpsi. Sedangkan peningkatan sekresi disebabkan oleh toksin bakteri ( toxin cholera, *E. coli*), mediator inflamasi ( *eicosanoids*, produk sel *mast* lain), asam empedu dihidroksi, asam lemak hidroksi dan obat-obatan.<sup>30</sup>

### **II.1.3.1 Diare Osmotik**

Pada diare osmotik didapatkan substansi intraluminal yang tidak dapat diabsorpsi dan menginduksi sekresi cairan.<sup>24</sup> Biasanya keadaan ini berhubungan dengan terjadinya kerusakan dari mukosa saluran cerna.<sup>31</sup> Akumulasi dari zat yang tidak dapat diserap, misalnya magnesium (laksan, antasid), karbohidrat atau asam amino lumen usus di dalam lumen usus menyebabkan peningkatan tekanan osmotik intraluminal, sehingga terjadi pergeseran cairan plasma ke intestinal.<sup>26</sup>

Akumulasi karbohidrat merupakan salah satu contoh dari tipe diare ini dan paling sering terjadi. Karbohidrat seperti laktosa, sukrosa, glukosa dan galaktosa dalam jumlah cukup besar di intestinal dapat disebabkan oleh gangguan transportasi

baik kongenital maupun didapat.<sup>28</sup> Misalnya pada laktosa intoleransi, terjadi penurunan fungsi enzim laktase dari *brush border* usus halus. Laktosa tidak dapat dipecah sehingga tidak dapat diabsorpsi. Laktosa yang tidak tercerna menarik air ke dalam lumen sehingga terjadilah diare. Defisiensi enzim laktase dapat terjadi primer maupun sekunder.<sup>31</sup>

Berkurangnya atau tidak adanya enzim pankreatik dan gangguan asam empedu dapat menjadi salah satu penyebab diare osmotik, contohnya pada *Crohn'disease* di ileum terminal. Pada penyakit ini, ileum terminal tidak dapat mengabsorpsi asam empedu dengan baik, sehingga mengakibatkan berkurangnya cadangan asam empedu dan mengganggu penyerapan lemak. Timbunan lemak yang tidak terabsorpsi akan meningkatkan tekanan osmotik intraluminal dan akhirnya menimbulkan diare.<sup>24,31</sup>

Pada penyakit celiac, terjadi penumpulan vili-vili sepanjang usus halus sebagai akibat respon imun terhadap antigen. Penumpulan vili ini mengakibatkan gangguan penyerapan dan menimbulkan terjadinya diare.<sup>24,31</sup>

Atrofi mikrovilli kongenital, terjadi penurunan fungsi absorpsi karena adanya gangguan perkembangan *brush border* secara genetik.<sup>31</sup>

Gangguan motilitas (waktu transit di intestinal terlalu cepat) menyebabkan penyerapan tidak adekuat dan menimbulkan zat tak terserap di dalam usus. Contohnya pada *irritable bowel syndrome*, *hyperthyroidism*, dan *pseudo-obstruction*.<sup>24</sup>

Karakteristik dari diare osmotik adalah diare akan membaik bila penderita dipuaskan atau membatasi asupan.<sup>24,28</sup>

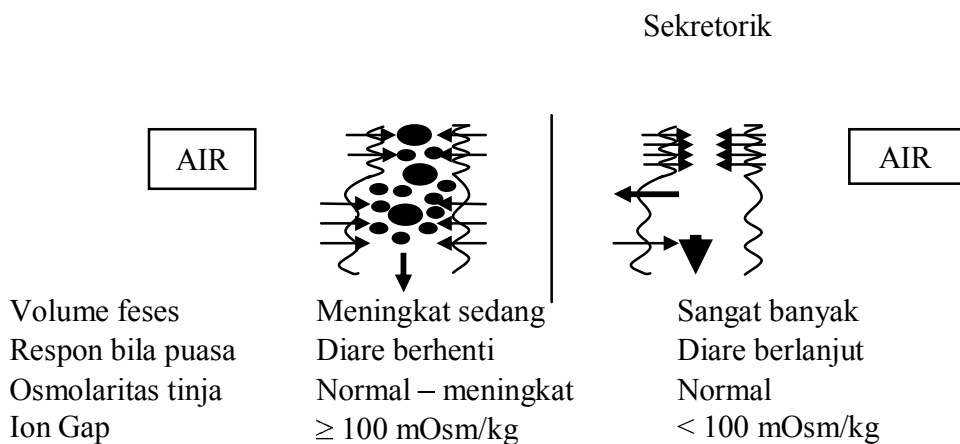
### **II.1.3.2. Diare Sekretorik**

Diare sekretorik mempunyai karakteristik adanya peningkatan kehilangan banyak air dan elektrolit dari saluran pencernaan. Diare sekretorik terjadi karena adanya hambatan absorpsi Na oleh vilus enterosit serta peningkatan sekresi Cl oleh kript.  $\text{Na}^+$  masuk ke dalam sel saluran cerna dengan 2 mekanisme pompa  $\text{Na}^+$ , yang memungkinkan terjadi pertukaran  $\text{Na}^+$ -glukosa,  $\text{Na}^+$ -asam amino,  $\text{Na}^+$ - $\text{H}^+$  dan proses elektrogenik melalui *Na channel*. Cl masuk ke dalam ileum melalui pertukaran  $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ . Peningkatan sekresi intestinal diperantarai oleh hormon (Vasoactive intestinal polypeptide – VIP), toksin dari bakteri (*E. coli*, Cholera) dan obat-obatan yang dapat mengaktifasi adenil siklase melalui rangsangan pada protein G enterosit. Akan terjadi peningkatan cyclic AMP intraseluler pada mukosa intestinal akan mengaktifasi protein signalling tertentu, akan membuka channel chloride.<sup>24,30,31</sup> Stimulasi sekresi klorida merupakan respon pada toksin kholera atau *cholera-like toxin* yang diperantarai oleh peningkatan konsentrasi cAMP. Enterotoksin lain akan meningkatkan sekresi intestinal dengan meningkatkan cGMP atau konsentrasi kalsium intraseluler. *Nitric-oxide* diduga berperan dalam pengendalian sekresi Cl.<sup>24</sup>

Peningkatan sekresi pada sel kript dengan hasil akhir berupa peningkatan sekresi cairan yang melebihi kemampuan absorpsi maksimum dari kolon dan berakibat adanya diare. Pada diare sekretorik biasanya pengeluaran tinja dalam

jumlah besar, menetap meskipun dipuasakan dan memiliki komposisi elektrolit yang isotonik. Osmolalitas tinja isotonik dengan plasma.<sup>28,32</sup> Tipe diare ini banyak terjadi pada diare yang disebabkan oleh infeksi, misalnya akibat enterotoksin Kolera, *E. coli*, dll.<sup>30</sup>

Secara skematik perbedaan tipe diare osmotik dan sekretorik dapat di lihat dalam gambar 1 di bawah ini.



Gambar 1. Skema diare osmotik dan sekretorik<sup>25</sup>

#### II.1.4. Faktor-faktor yang mempengaruhi berulangnya diare

##### II.1.4.1. Usia

Episode diare banyak terjadi pada 2 tahun pertama kehidupan. Insiden tertinggi pada golongan umur 6-11 bulan, pada masa diberikan makanan pendamping. Terdapat beberapa perbedaan pada saluran pencernaan bayi dan dewasa. Sistem pertahanan saluran cerna pada bayi masih belum matang. Sekresi asam lambung belum sempurna saat lahir dan membutuhkan waktu

hingga beberapa bulan untuk dapat mencapai kadar bakteriosidal dimana  $\text{pH} < 4$ . Begitu pula dengan barrier mukosa berkembang sesuai dengan bertambahnya usia. Ada perbedaan ikatan mikrovilus terhadap bakteri atau toksinnya serta komposisi mukus intestinal pada bayi dan dewasa. Perbedaan jumlah flora normal terjadi karena saluran pencernaan pada awalnya steril dan flora normal saluran cerna berkembang beberapa bulan awal kehidupan.<sup>30</sup> Pada neonatus, produksi beberapa enzim pencernaan belum berkembang sempurna, misalnya produksi lipase oleh pankreas.<sup>33</sup>

Selain itu efek penurunan kadar antibodi ibu, kurangnya kekebalan aktif bayi, pengenalan makanan yang kemungkinan terpapar bakteri tinja dan kontak langsung dengan tinja manusia atau binatang pada saat bayi mulai merangkak akan memperbesar risiko. Episode diare persisten berhubungan dengan kegagalan pemberian ASI eksklusif dan masa weaning terlalu dini.<sup>24</sup>

#### **II.1.4.2. Status Gizi**

Diare anak dengan malnutrisi cenderung lebih berat, lebih lama dan angka kematiannya lebih tinggi dibandingkan dengan diare pada anak dengan gizi baik. Malnutrisi terjadi melalui beberapa mekanisme, meliputi penekanan faktor imunitas, perubahan struktur mukosa usus serta defisiensi mikronutrien seng dan vitamin A.<sup>31</sup> Seng berperan dalam imunitas tubuh melalui peranannya dalam proses limfoproliferatif maupun efek antioksidan. Serta berperan pula dalam

pertumbuhan sel, terutama dalam pembelahan sel, berkaitan dengan perbaikan jaringan rusak maupun penyembuhan luka. Adanya defisiensi seng memperpanjang mekanisme penyembuhan luka pada saluran cerna menyebabkan abnormalitas morfologi mukosa, sehingga fungsi absorpsi nutrisi dalam lumen usus terganggu dan meningkatkan permeabilitas usus terhadap makanan atau antigen mikroba.<sup>8,34</sup> Defisiensi vitamin A pada malnutrisi akan mengganggu respon imun terhadap infeksi saluran cerna. Hal ini dikarenakan terganggunya respon antibodi dan *cell-mediated*.<sup>26</sup> Di sisi lain, keadaan malnutrisi menyebabkan perubahan struktur mukosa berupa atrofi villi, aktivitas enzim disakaridase terganggu, gangguan absorpsi monosakarida, motilitas usus abnormal dan perubahan flora usus.<sup>34</sup>

#### II.1.4.3. ASI

Bayi yang diberi ASI lebih terlindungi terhadap penyakit infeksi terutama diare. Hal ini dikarenakan adanya faktor peningkatan pertumbuhan sel usus (*intestinal cell growth promoting factor*) sehingga vilus dinding usus cepat mengalami penyembuhan setelah rusak karena diare. ASI mengandung antibodi, terutama imunoglobulin yang dapat melumpuhkan bakteri patogen *E. coli* dan berbagai virus dalam saluran pencernaan. ASI, terutama kolustrum sangat kaya akan *secrete imunoglobulin A (SIgA)*. ASI mengandung *laktooksidase* dan asam neuraminik yang mempunyai sifat antibakterial terhadap *E.coli* dan *Staphylococcus*.<sup>35,36</sup> ASI juga mengandung laktoferin dan lyzosim, yaitu suatu protein dan enzim yang



merupakan komponen zat kekebalan dalam saluran pencernaan. Terkandung juga faktor bifidus, untuk pertumbuhan bakteri *Lactobacillus bifidus* yang dapat menjaga keasaman flora usus dan berguna untuk menghambat pertumbuhan bakteri yang merugikan. ASI biasanya dapat diserap dan dicerna pada saat diare. Anak-anak yang tetap diberi ASI selama diare pengeluaran tinja berkurang dan diare lebih pendek daripada anak yang tidak diberi ASI.<sup>35,37</sup> Pemberian ASI secara eksklusif dapat mencegah terjadinya diare, dikarenakan akan mengurangi kontaminasi dari makanan pendamping ASI sebagai sumber utama patogen usus.<sup>38</sup>

#### **II.1.4.4. Faktor sosial, ekonomi, budaya dan higiene-sanitasi lingkungan serta diri sendiri**

Higiene-sanitasi buruk dapat berakibat masuknya bakteri secara berlebihan ke dalam usus, sehingga dapat mengalahkan pertahanan tubuh normal dan akan mengakibatkan tumbuh lampau bakteri.<sup>30</sup> Adanya keterbatasan dalam sosial ekonomi akan berpengaruh terhadap kepadatan lingkungan tempat tinggal, penyediaan sumber air bersih, keadaan higiene sanitasi lingkungan yang berhubungan dengan proses transmisi infeksi enterik, khususnya pada negara berkembang. Tingkat pendidikan orang tua berpengaruh terhadap perilaku dan pola hidup, dalam hal ini pendidikan ibu lebih berperan<sup>30,39</sup> Sosial-budaya mempengaruhi perilaku hidup sehat dan kebersihan diri dan kemudian berperan

dalam mengurangi masuknya patogen usus.<sup>39</sup> Sebuah penelitian di Brazil yang mengamati perilaku higiene (misalnya minum air matang, cuci tangan, dll.) memberikan hasil anak-anak perilaku higiene positif berisiko lebih jarang mengalami diare (RR 2,22, CI 95%: 1,75-2,81).<sup>40</sup>

#### **II.1.4.5. Keadaan mukosa usus**

Patogenesis diare yang berulang adalah diare karena patogen sama yang menetap, adanya reinfeksi oleh patogen lain atau timbulnya sensitisasi antigen makanan yang menyebabkan kerusakan mukosa usus menetap.<sup>4</sup> Kelainan mukosa usus ini selain disebabkan oleh invasi dan kerusakan oleh bakteri secara langsung, tetapi mungkin karena efek toksin bakteri pada permukaan epitel. Pada infeksi yang disebabkan oleh rotavirus, kesembuhan rata-rata terjadi dalam 2-4 minggu sesudah infeksi, namun dapat pula berlanjut hingga 4-8 minggu pada bayi di bawah usia 6 bulan.<sup>5</sup> Pada beberapa anak, diare akan menetap disebabkan penyembuhan villi tidak sempurna. Epitel bayi mengalami pemulihan seluler yang lambat.<sup>27</sup>

#### **II.1.5. Tatalaksana**

Pengelolaan diare cair akut menurut DEPKES adalah penggantian cairan dan elektrolit tanpa melihat etiologi, tetap memberikan makanan untuk menghindari efek buruk terhadap gizi serta pemberian antibiotika dan antiparasit secara tidak rutin untuk kasus-kasus tertentu. Hal ini sesuai dengan rekomendasi WHO, penambahan

suplementasi seng. Sedangkan UKK Gastro-Hepatologi IDAI juga memandang perlu edukasi pada orangtua dalam tatalaksana diare.<sup>6,7,9</sup> Pemberian rehidrasi per oral menjadi pilihan utama dalam terapi menggantikan cairan dan elektrolit yang hilang pada diare. Rekomendasi terbaru dari WHO (2005) adalah penggunaan cairan rehidrasi oral dengan osmolaritas lebih rendah. Sebelumnya digunakan cairan rehidrasi oral konsentrasi 311 mOsm/l dengan kandungan Natrium 90 mEq/l. Saat ini telah direkomendasikan penggunaan cairan rehidrasi peroral yang mengandung natrium 75 mEq/l , glukosa 75 mmol/l dengan osmolaritas total 245 mOsm/l. Pemberian cairan rehidrasi oral dengan osmolaritas rendah ini, telah terbukti memperpendek durasi diare dan mengurangi penggunaan cairan intravena untuk rehidrasi.<sup>6,8,9,30</sup>

Pemberian diet pada penderita diare dilakukan dengan tujuan memberikan nutrisi dengan jumlah dan komposisi adekuat, sehingga dapat mencukupi metabolisme rumatan, serta mampu menyelamatkan pertumbuhan dan mengganti kerusakan yang terjadi. Sedangkan keterbatasan fungsi saluran cerna sangat tergantung pada integritas mukosa usus yang tergantung pula dengan macam dan derajat diare yang terjadi. Pemberian diet diberikan segera setelah dehidrasi teratasi. Pemberian ASI tetap dilanjutkan selama anak diare.<sup>41,42</sup>

Antibiotik tidak digunakan secara rutin dan penggunaannya terbatas. Antibiotika tidak diberikan pada kasus diare cair akut kecuali dengan indikasi, yaitu pada diare berdarah dan kolera. Trimetoprim/sulfametoksazole paling sering digunakan dalam pengobatan diare akut, antara lain untuk kasus dengan etiologi

shigela, Enterotoxigenic *E. coli* dan sebagian salmonela pada penderita *immunocompromised* (bayi < 3-6 bulan, bakteriemia). Pada kasus kolera dapat digunakan tetrasiklin atau trimetoprim/ sulfametoksazol. Etiologi *Campylobacter* digunakan eritromisin. Obat pilihan untuk pengobatan disentri berdasarkan WHO 2005 adalah dengan golongan quinolon untuk mengatasi resistensi yang semakin sering terjadi saat ini dan pada pasien rawat jalan dianjurkan pemberian sefalosporin golongan ketiga. Terpenting untuk diperhatikan, pemberian antibiotika yang tidak rasional justru akan memperpanjang lama diare.<sup>9,30</sup>

Penggunaan obat-obatan anti emetik, maupun antiperistaltik tidak dianjurkan pada anak.<sup>30</sup> Rekomendasi WHO 2005 maupun UKK gastroente-hepatologi IDAI (2009), menganjurkan pemberian tablet seng selama 10-14 hari dengan dosis 10 mg pada usia < 6 bulan dan 20 mg bila > 6 bulan. Pemberian seng ini efektif mengurangi durasi diare.<sup>6,9</sup>

Probiotik saat ini telah banyak digunakan sebagai salah satu terapi suportif diare akut. Hal ini berdasarkan peranannya dalam menjaga keseimbangan flora usus normal yang mendasari terjadinya diare. Probiotik aman dan efektif dalam mencegah dan mengobati diare akut pada anak.<sup>16,17</sup>

### II.2.1 Seng

Seng adalah suatu mikronutrien esensial yang merupakan elemen dari banyak metallo-enzyme dan bekerja sebagai koenzim pada berbagai sistem enzim. Pertama kali dikenali pada enzim *carbonik-anhidrase*, berperan dalam metabolisme asam nukleat, mitosis dan sintesis protein pada proses pertumbuhan dan diferensiasi sel. Seng berperan dalam menjaga stabilitas dinding sel, serta memiliki peran penting dalam fungsi imunitas seluler.<sup>43</sup>

Peran biologik seng selalu dalam bentuk kation bivalen, tidak mengalami reduksi dan oksidasi dalam kondisi fisiologis, sehingga seng merupakan komponen stabil dari kompleks protein.<sup>44</sup> Telah dikenal istilah *zinc finger* untuk menggambarkan pola ikatan asam amino disekitar seng yang diamati pada faktor transkripsi TFIIIA. Pada model ini, ikatan seng pada faktor transkripsi tertentu menghasilkan formasi *loop* (simpul) atau *finger* pada protein yang memungkinkan bagian yang terikat untuk mengikat (Dyoxyrubo Nucleat Acid) DNA pada bagian gen promotor. Oleh karena itu, tanpa seng, faktor transkripsi tidak dapat mengikat DNA dan menstimulasi transkripsi gen. Bentuk *zinc-finger* membutuhkan empat asam amino residu sebagai ligand (dua sistein dan dua histidil) tiap molekul seng. Diduga bentuk *zinc-finger* telah diamati pada *primary sequences* berbagai reseptor hormon nuclear (misal reseptor vitamin D dan reseptor hormon tiroid) dan berbagai faktor transkripsi lainnya.<sup>45</sup>

Tubuh manusia berisi 1,5-2,5 gr seng, ditemukan pada semua organ dan jaringan (terutama intraseluler) dan di dalam cairan tubuh. Terbanyak ditemukan di dalam tulang, hati, ginjal, otot dan kulit. Seng dalam plasma darah terikat pada albumin dan globulin. Kadar seng normal dalam plasma 80 – 110  $\mu\text{g/dL}$ , darah mengandung 20 kali lipat karena adanya enzim karbonik-anhidrase dalam eritrosit, rambut mengandung 125-250  $\mu\text{g/g}$ , muskulus 50  $\mu\text{g/g}$ .<sup>46</sup>

Sumber seng dari makanan berasal dari telur, daging unggas, daging sapi, tiram, kepiting dan kacang-kacangan. Absorpsi seng sangat bervariasi, tergantung pada kandungan seng dalam diet dan bioavailabilitas seng. Seng dari produk hewani merupakan seng yang mudah diserap, sedangkan dari produk nabati absorpsinya tergantung pada kandungan seng dari tanah. ASI mengandung sedikit seng, tetapi bioavailabilitasnya tinggi dan biasanya mencukupi kebutuhan bayi hingga berusia 6 bulan. Susu formula mengandung seng lebih tinggi namun hanya sebagian kecil yang diabsorpsi. Absorpsi seng terjadi dalam duodenum dan usus halus bagian proksimal. Seng dari diet bercampur dengan seng dari sekresi pankreas dan hasil deskuamasi usus yang mengandung seng di dalam lumen intestinal. Setelah *uptake* oleh sel usus, seng melintasi permukaan serosa dan secara aktif disekresikan ke dalam sirkulasi portal dimana kemudian seng terikat dengan albumin. Mekanisme ini bersifat reversibel, dan juga terjadi *uptake* seng portal oleh usus. Pada keadaan kecukupan seng, peningkatan *pool* seng memicu sintesis metalotionin sel usus, yang dapat mengikat kelebihan seng intraseluler. Absorpsi seng dapat dihambat oleh fitat.<sup>46</sup>

Defisiensi seng merupakan hal yang masih sering terjadi di negara berkembang seperti Indonesia. Hal ini berkaitan dengan kurangnya intake, peningkatan kebutuhan serta kehilangan seng dari tubuh akibat penyakit terutama infeksi yang masih tinggi angka kejadiannya. Terdapat hubungan timbal balik antara infeksi dan defisiensi seng yang saling mempengaruhi. Pada penyakit infeksi, kebutuhan seng tubuh akan meningkat untuk pembentukan fungsi imun dan pembentukan sel-sel baru. Defisiensi seng sendiri, dapat menimbulkan penekanan fungsi imun termasuk berkurangnya fungsi sel B dan sel T, berkurangnya reaksi hipersensitivitas kutan lambat, berkurangnya fagositosis dan berkurangnya produksi sitokin. Hal ini dapat memudahkan terjadinya infeksi.<sup>47</sup> Peranan seng pada diare merupakan pengaruh langsung pada sistem gastrointestinal maupun melalui peranannya pada sistem imun.

### **II.2.1. Seng terhadap imunitas**

Seng berperan dalam sistem imun non-spesifik (*innate*) dan sistem imun spesifik (*adaptif*). Pada sistem imunitas non spesifik, defisiensi seng merusak sel epidermal, mukosa saluran cerna dan juga saluran nafas yang merupakan barier bagi masuknya kuman penyakit. Defisiensi seng juga mengganggu fungsi leukosit polimorfonuklear, sel natural killer dan aktivitas komplemen. Sedangkan pada sistem imunitas spesifik, seng berperan besar dalam sistem limfosit. Pada defisiensi seng terjadi atrofi timus yang berakibat adanya limfopenia. Penurunan tidak hanya pada jumlah limfosit namun terjadi pula penurunan fungsi pada limfosit B maupun T baik

sentral maupun pada jaringan limfoid perifer. Hal ini dapat terjadi oleh karena prekursor limfosit dalam sumsum tulang menurun. Sehingga pada gilirannya jumlah limfosit dalam darah juga menurun. Respon antibodi juga menurun. Dampak akhir dari gangguan pada sistem imun ini adalah rentan terhadap berbagai infeksi.<sup>48,49</sup>

Beberapa penelitian *in vitro* memperlihatkan bahwa seng dibutuhkan dalam imunitas spesifik untuk proliferasi limfosit sebagai respon terhadap *interleukin* (IL-1) atau IL-2. Terdapat bukti bahwa penambahan seng *in vitro* mengubah ekspresi, fungsi atau keduanya dari molekul permukaan limfosit yang mengatur interaksi sel. Dilaporkan juga bahwa seng meningkatkan transkripsi dan ekspresi molekul adhesi *Inter-Cellular Adhesion Molecule 1* (ICAM-1) pada permukaan sel limfosit. Perkembangan limfosit B pada sumsum tulang juga dipengaruhi oleh defisiensi seng. Bila tikus dengan diet defisiensi seng selama 30 hari, sel sumsum tulang berkurang sepertiga terutama pada sel nongranular. Limfosit B total dan prekusornya berkurang hampir 75%. Kehilangan terutama pada pre-B dan limfosit B immatur yang berkurang sampai 50% dan 25%. Defisiensi seng menghalangi perkembangan limfosit B di sumsum tulang, menghasilkan jumlah limfosit B menurun di lien. Respon antibodi limfosit B dihambat oleh defisiensi seng. Seng dibutuhkan untuk mitogenik limfosit B dan respon sitokin terhadap lipopolisakarida. Respon antibodi yang tergantung limfosit T lebih terpengaruh dibanding yang tidak tergantung limfosit T.<sup>50</sup>

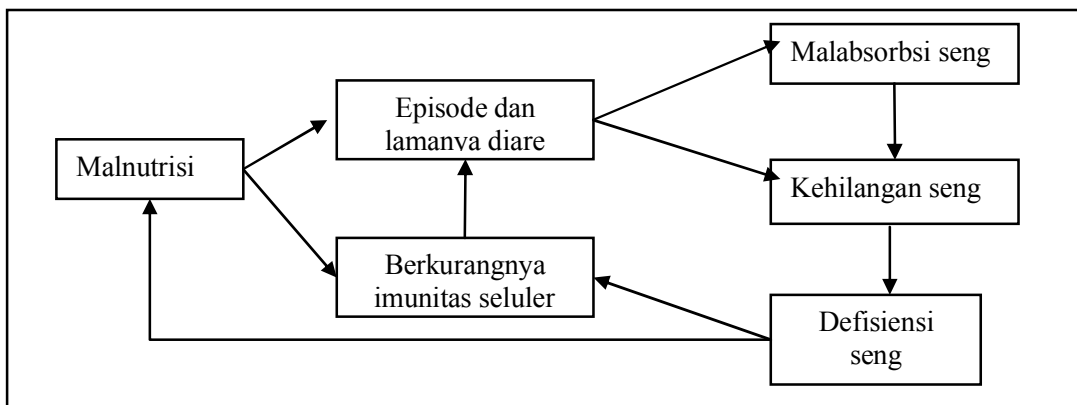
Defisiensi seng mempengaruhi pula sistem imunitas non spesifik. Penelitian pada manusia dan binatang menggambarkan penurunan aktivitas sel *natural killer* (N



K) pada keadaan defisiensi seng. Fungsi sel NK menurun dan kemudian membaik dengan pemberian seng. Seng juga menstimulasi produksi *interferon*  $\gamma$  oleh sel NK darah perifer. Defisiensi seng mempengaruhi fungsi leukosit polimorfonuklear (PMN) namun biasanya jumlahnya tidak terpengaruh. Nampak adanya kegagalan respon kemotaksis, dan membaik dengan pemberian seng in vitro. Aktifitas makrofag diperbaiki dalam 30 menit inkubasi dengan garam seng in vitro. Hal ini menunjukkan adanya perbaikan cepat dari fungsi makrofag setelah pemberian seng dan mendukung bahwa efek terapi suplementasi seng pada diare mungkin melibatkan beberapa aspek fungsi makrofag.<sup>49</sup>

Seng mengatur ekspresi pada limfosit melatonin dan *metalotionin like protein* dengan aktivitas anti oksidan. Konsentrasi seng membran sangat terpengaruh oleh diet defisiensi seng dan suplementasi. Konsentrasi seng pada sel membran penting dalam melindungi integritasnya melalui mekanisme ikatan pada kelompok *thiolat*. Pelepasan seng dari ikatan *thiolat* dapat mencegah peroksidasi lipid. *Nitrit okside* memicu pelepasan seng dari *metalotionin*, dimana seng terikat dan protein transpor utama pada tubuh manusia yang mempunyai kerusakan membran radikal bebas yang paling sedikit selama inflamasi. Dampak akhir gangguan pada sistem imunitas ini adalah lebih rendahnya imunitas penderita terhadap berbagai infeksi. Dalam saluran cerna, hal ini berakibat lebih mudah terkena diare karena infeksi oleh virus maupun bakteri.<sup>48</sup>

Secara klinis akan nampak adanya imunodefisiensi, gangguan memori, penurunan spermatogenesis pria pada keadaan defisiensi seng berat. Pengaruh seng terhadap sistem imunitas tubuh dapat diamati secara jelas pada penderita *Acrodermatitis enteropathica*, suatu bentuk kelainan genetik autosomal resesif yang jarang, di mana penderita mengalami sindroma malabsorpsi spesifik seng. Bayi yang lahir dengan kondisi ini mengalami gejala defisiensi berat seperti lesi-lesi pada kulit, diare berat dan hilangnya rambut.<sup>48,50</sup>



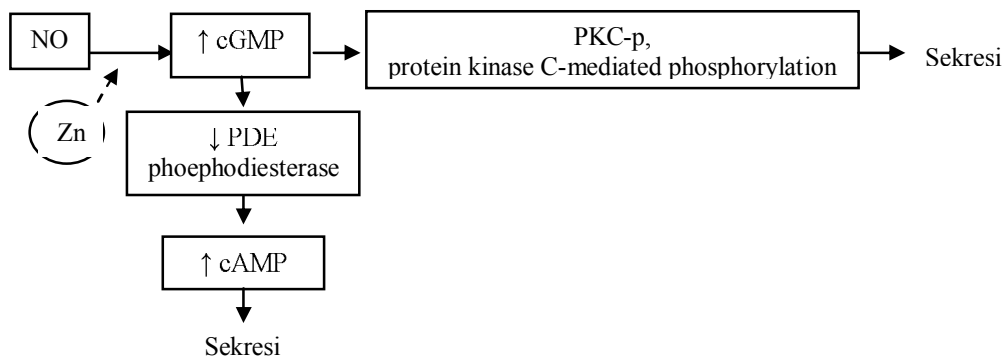
Gambar 2. Hubungan antara defisiensi seng, malnutrisi dan diare<sup>45</sup>

### II.2.2. Peranan seng pada diare

Traktus gastrointestinal juga berfungsi sebagai barier non-spesifik terhadap invasi kuman penyakit. Sekresi mukus dan adanya perlekatan yang kuat (*tight junction*) antara sel enterosit, mencegah masuknya bakteri dan patogen lain.<sup>51</sup> Pada diare, seng dapat berpengaruh langsung terhadap sistem gastrointestinal atau melalui peranannya dalam sistem imun. Seng berperan dalam menjaga integritas mukosa usus melalui fungsinya dalam regenerasi sel dan stabilitas membran sel. Pada diare akut

dan persisten, pemberian seng memperbaiki permeabilitas usus yang mencerminkan derajat kerusakan usus.<sup>8,52</sup>

Saat ini sering dibahas peranan nitrit oksida (NO) dalam proses perubahan mukosa usus dan diare. NO dapat mengaktifasi pembentukan *Cyclic guanosine monophosphate* (cGMP). Selanjutnya cGMP ini akan mengaktifasi protein kinase C (PKC) yang kemudian akan mempengaruhi sistem transport pada dinding sel (*transmembrane-transporter*) untuk mensekresi Cl. Aktivasi enzim *protein kinase C-mediated phosphorylation* (PKC-p) juga akan menyebabkan kontraksi sel dan relaksasi ikatan inter-epitelial (*interepithelial junction*), sehingga meningkatkan permeabilitas mukosa usus. Melalui jalur lain, peningkatan c-GMP juga akan meningkatkan *Cyclic Adenosine monophosphate* (cAMP) melalui proses serupa akan menyebabkan diare sekresi. Seng diperkirakan berperan sebagai pembersih (*scavenger*) terhadap NO sehingga dapat menghalangi proses ini. Dalam percobaan *in vitro* memang telah dibuktikan bahwa seng dapat menghalangi pembentukan NO.<sup>53</sup>



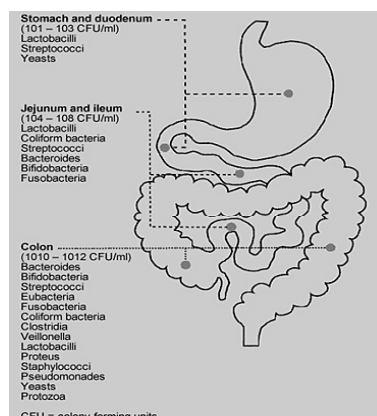
Gambar 3. Peranan seng dalam reaksi biokimia pembentukan NO dengan mekanisme efek sekretorik dalam traktus pencernaan.<sup>51</sup>

Aktivitas radikal bebas dapat pula menyebabkan reaksi inflamasi pada mukosa usus yang memicu peningkatan *tumor necrosis factor*  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) oleh sel imun kompeten. TNF- $\alpha$  yang tinggi akan merusak *tight junction* pada sel enterosit mukosa usus. Atropi vili usus dapat pula terpicu oleh berkurangnya *insulin like growth factor-1* (IGF-1) dan *growth hormon* (GH) sebagai akibat defisiensi seng dan protein. Akibat kumulatif atropi usus dan rusaknya *tight junction* menyebabkan permeabilitas membran meningkat dan berakibat terganggunya absorpsi pada usus dan timbul diare.<sup>54</sup>

Penelitian di Bangladesh, pada penderita yang dilakukan pemberian seng (20 mg selama 14 hari) terdapat 40% episode diare pada empat bulan pertama penelitian dan didapatkan insiden diare yang lebih rendah (RR:0,85; 95%CI: 0,76-0,96) dibanding kelompok kontrol.<sup>55</sup> Penelitian lain, suatu *randomized double blind placebo controlled trial*, memberikan suplementasi seng dan vitamin A pada 800 anak usia 12-35 bln didapatkan hasil penurunan insiden dan prevalensi diare akut pada kelompok seng dan vitamin A di banding pada kelompok placebo.( RR:1,07; 95%CI 0,91-1,27 ).<sup>56</sup> Pada analisis beberapa penelitian, dapat dilihat anak-anak yang mendapatkan suplementasi seng mengalami episode diare lebih jarang (RR : 0,86).<sup>57</sup> Sedangkan di Indonesia, dikatakan dalam suatu penelitian berbasis komunitas laju insidensi diare dari kelompok suplementasi seng lebih rendah di banding pada kelompok kontrol.<sup>13</sup>

### II.3. Probiotik

Probiotik adalah mikroorganisme hidup yang diberikan sebagai suplemen makanan yang memberikan pengaruh menguntungkan pada penjamu dengan memperbaiki keseimbangan mikroorganisme usus, akan terjadi peningkatan kolonisasi bakteri probiotik di dalam lumen saluran cerna. Strain mikroorganisme yang digunakan sebagai probiotik dipilih dari flora komensal. Laktobasili atau bifidobakteria adalah mikroorganisme yang paling banyak digunakan dan telah sejak lama digunakan sebagai probiotik.<sup>16,58,59,60</sup> Laktobasilus dilaporkan relatif aman dan efektif dalam mengobati dan mencegah diare karena infeksi; diare yang berkaitan dengan penggunaan antibiotika, namun penggunaannya secara rutin belum direkomendasikan.<sup>21</sup> Laktobasili pada individu sehat, secara normal berada dalam rongga mulut ( $10^3 - 10^4$  colony forming unit/gram ), ileum ( $10^3 - 10^7$  cfu/g) dan colon ( $10^4 - 10^8$  cfu/g) dan merupakan mikroorganisme yang dominan dalam vagina.<sup>61</sup>



Gambar 4. Bakteri komensal dalam usus<sup>61</sup>

### II.3.1. Peranan probiotik pada imunitas

Probiotik dapat meningkatkan produksi musin mukosa usus sehingga meningkatkan respons imun alami (*innate immunity*). Probiotik menghasilkan ion hidrogen yang akan menurunkan pH usus dengan memproduksi asam laktat sehingga menciptakan suasana yang tidak menguntungkan untuk pertumbuhan bakteri patogen.<sup>21,60</sup>

Probiotik dipercaya dapat menstimulasi sistem imun melalui ikatan terhadap sel intestinal dan interaksi dengan GALT. Mikroflora / LAB dapat berinteraksi secara langsung dengan sel epitel imunokompeten atau secara tidak langsung melalui sel dendrit atau *Peyer's patches*, yang mengandung makrofag dan *antigen-presenting cell* sel B dan sel T, didesain untuk menangkap mikroba dan partikel lain yang ada di lumen usus halus sehingga sebagai sisi induktif untuk respon imun mukosa. Bakteri probiotik ditangkap melalui mukosa usus halus dan kemudian ditangkap oleh makrofag, yang kemudian memproduksi sitokin dan faktor lain, yang memodulasi fungsi *cell-mediated imun*. Probiotik menginduksi stimulasi sitokin dan mediator lain sebagai peningkatan fungsi *cell-mediated effector*, seperti peningkatan fungsi fagosit dan produksi interferon  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ). Salah satu cara probiotik dapat membantu mengurangi respon inflamasi seperti terlihat pada Crohn' disease dan alergi makanan adalah dengan meningkatkan produksi sitokin antiinflamasi dan mengurangi produksi sitokin proinflamasi sehingga memperkuat barier mukosa usus.<sup>21</sup>

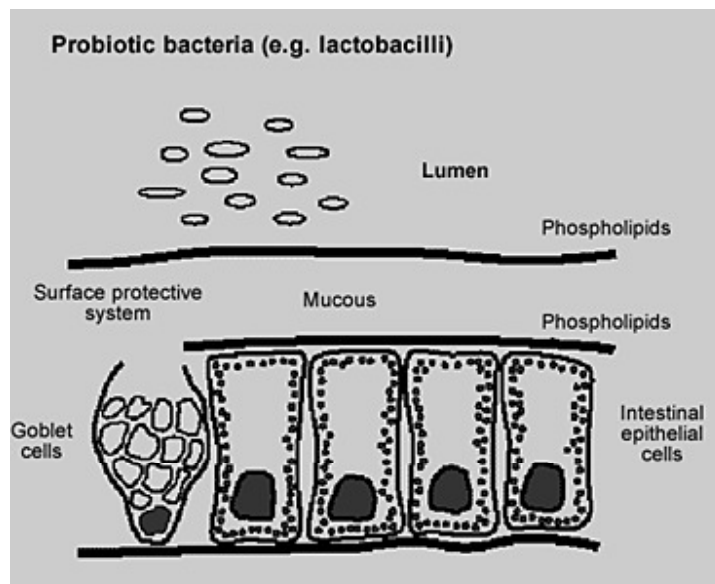
### **II.3.2. Peranan probiotik dalam saluran cerna**

Penggunaan probiotik dalam pencegahan maupun terapi pada gangguan saluran cerna adalah berdasarkan pengaruh langsung pada saluran cerna maupun tidak langsung dengan perantara system imun. Mekanisme umum probiotik dikaitkan dengan efek protektif terhadap kolonisasi dan translokasi mikroba patologik. Mekanisme ini meliputi persaingan untuk tempat reseptor pada permukaan usus, produksi dari bahan-bahan antibiotik, peningkatan pertahanan imun inang (efek adjuvans, peningkatan produksi immunoglobulin A polimerik, stimulasi sitokin) dan kompetisi dengan pathogen untuk nutrient luminal.<sup>17</sup>

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 sehingga bakteri lain tidak dapat lagi mengadakan perlekatan. Sehingga 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 tidak terjadi kolonisasi.<sup>62</sup>

Probiotik saat ini semakin sering digunakan dan dilaporkan dapat mengurangi risiko terjadinya diare akut pada anak.<sup>18,19</sup> Probiotik mampu mencegah diare yang disebabkan oleh antibiotika dengan efek samping sedikit.<sup>58</sup> Empat penelitian RCT

meneliti penggunaan probiotik untuk mencegah diare pada bayi dan anak yang dirawat di rumah sakit. Dua penelitian mengevaluasi efek *Lactobacillus GG* yang dikombinasikan dengan *Bifidobacterium lactis* dan *S. thermophilus*. Terbukti penggunaan probiotik tersebut menguntungkan pada bayi-bayi sakit yang dirawat di rumah sakit, tetapi tidak ditemukan keuntungannya bila diberikan pada anak-anak sehat di komunitas. Belum ada cukup bukti untuk merekomendasikan penggunaan probiotik secara rutin dalam mencegah diare nosokomial.<sup>63,64,65</sup> Beberapa penelitian mendukung penggunaan probiotik dalam pencegahan diare, antara lain penelitian pada bayi dan balita gizi kurang di Peru, di mana anak-anak tersebut diberikan  $3,3 \times 10^{10}$  CFU per hari lebih sedikit mengalami episode diare dibandingkan pada kelompok kontrol.



Gambar 5. Perlekatan bakteri probiotik di dalam lumen usus<sup>61</sup>



Probiotik telah banyak digunakan baik dalam bentuk kapsul maupun sebagai suplemen tambahan pada susu yang dijual di toko-toko makanan dan supermarket. Tidak ada rekomendasi yang seragam dalam dosis pemberian probiotik. Beberapa penelitian menggunakan dosis oral 1 hingga 100.000 CFU per dosis, dua kali sehari atau selang sehari dalam seminggu. Pada anak-anak,, biasanya digunakan dosis setengah dari dewasa dan seperempatnya pada bayi. Hanya sedikit penelitian yang menilai *dose-response* probiotik pada anak-anak. Peningkatan dosis probiotik akan membuat efek perlekatan dan kolonisasi kuman yang lebih efisien sehingga meningkatkan efektivitas.<sup>59</sup>