

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1. Diare**

##### **2.1.1. Definisi**

Diare adalah keluarnya tinja berkonsistensi lunak atau cair yang tidak seperti biasa, paling kurang sebanyak tiga kali dalam 24 jam. Perubahan konsistensi dikatakan lebih penting daripada perubahan frekuensi. Berak yang sering dengan konsistensi tinja seperti biasa dengan sebelumnya bukanlah diare, seperti yang terjadi pada bayi yang mendapatkan ASI yang sering berak dengan konsistensi tinja yang lunak atau seperti pasta. Diare cair akut merupakan diare yang berlangsung kurang dari 14 hari (bahkan kebanyakan kurang dari 7 hari) dengan pengeluaran tinja yang lunak atau cair yang sering dan tanpa disertai darah, dapat disertai muntah dan panas.<sup>18</sup>

##### **2.1.2. Etiologi**

Penyebab diare antara lain infeksi (bakteri, virus, protozoa dan parasit), alergi, malabsorpsi, keracunan bahan makanan, obat dan defisiensi imun.<sup>18</sup> Epidemiologi patogen diare bervariasi sesuai dengan lokasi geografis. Anak-anak di negara sedang berkembang banyak yang terinfeksi oleh bakteri patogen dan parasit, sementara di negara maju lebih banyak terinfeksi oleh rotavirus. Suharyono mendapatkan enteropatogen di bangsal Gastroenterologi anak RSCM Jakarta dengan prevalensi rotavirus (30,4%), *E. coli* patogen (45,9%), *E. coli*

toksigenik (14,3%), *Salmonella* (22,2%), *Shigella* (1,2%), *Campylobacter* (5,8%) dan *V.cholerae* (1,2%).<sup>19</sup> Penelitian Suheryati dkk di Bandung mendapatkan prevalensi infeksi rotavirus sebanyak 48,8% pada anak berusia 1-60 bulan yang menderita diare akut.<sup>20</sup>

### **2.1.3. Patomekanisme diare cair akut**

#### **2.1.3.1. Diare sekretorik**

Diare sekretorik disebabkan karena sekresi air dan elektrolit kedalam usus halus. Hal ini terjadi bila absorpsi  $\text{Na}^+$  oleh vili gagal sedangkan sekresi  $\text{Cl}^-$  di sel epitel berlangsung terus atau meningkat. hasil akhir adalah sekresi cairan yang mengakibatkan kehilangan air dan elektrolit dari tubuh sebagai tinja cair. Yang merangsang kripte untuk melakukan sekresi aktif  $\text{Cl}^-$  dan menghambat absorpsi  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  dan  $\text{HCO}_3^-$  adalah siklik AMP, siklik GMP dan  $\text{Ca}^{2+}$ . Pada diare karena infeksi perubahan ini terjadi karena adanya rangsangan mukosa usus oleh toksin bakteri atau virus. Contoh diare jenis ini adalah kolera dan *E.coli* enterotoksigenik yang menghasilkan enterotoksin yang merangsang peningkatan cAMP, rotavirus dengan *nonstructural protein 4* (NSP4).<sup>21</sup>

#### **2.1.3.2. Diare osmotik**

Diare osmotik disebabkan karena meningkatnya osmolaritas intraluminal, misalnya absorpsi larutan dalam lumen kolon yang buruk. Sebagai contoh adalah defisiensi enzim disakaridase primer atau sekunder pada anak yang menderita malnutrisi atau diare yang disebabkan rotavirus yang akan menyebabkan gangguan pemecahan karbohidrat golongan disakarida karena kerusakan

mikrovili. Adanya karbohidrat yang yang tidak dapat diabsorpsi, setelah mencapai usus besar akan difermentasi bakteri menjadi asam organik sehingga menyebabkan suasana hiperosmoler yang kemudian dapat mengakibatkan sekresi air kedalam lumen usus. Diare osmotik dapat juga terjadi pada pemberian laktulose, oralit ataupun bahan-bahan lain yang bersifat hiperosmoler.<sup>21</sup>

#### **2.1.4. Faktor-faktor yang mempengaruhi perjalanan penyakit diare**

##### **2.1.4.1. Usia**

Pengaruh usia tampak jelas pada manifestasi diare. Komplikasi lebih banyak terjadi pada usia dibawah 2 bulan dan makin muda usia bayi makin lama durasi diarenya. Penelitian di Surabaya memperlihatkan bahwa 2,73% penderita diare akut menjadi diare persisten dan terbanyak terjadi pada usia 0-2 bulan. Penelitian ini menunjukkan bahwa umur merupakan salah satu faktor determinan yang terkait dengan lamanya durasi diare. Hal ini kemungkinan dikarenakan regenerasi epitel usus pada bayi muda masih terbatas kemampuannya. Survei di Kecamatan Beringin Kabupaten Semarang mendapatkan angka kejadian tertinggi diare adalah golongan usia 6-24 bulan.<sup>22</sup>

##### **2.1.4.2. Asupan diet**

Asupan diet menempati posisi yang penting dalam tata laksana diare pada anak karena ada hubungan timbal balik antara nutrisi dan diare. ASI dapat terus diberikan sejak tahapan rehidrasi sampai sesudahnya sesuai dengan rekomendasi WHO.<sup>1</sup> ASI tetap dapat diserap dan dicerna pada saat diare. Anak yang tetap diberi ASI selama diare pengeluaran tinjanya berkurang dan lama penyakitnya

lebih pendek daripada anak yang tidak diberi ASI.<sup>18</sup> ASI mengandung laktooksidase dan asam neuraminik yang mempunyai sifat antibakterial terhadap *E. coli* dan *Staphylococcus*.

Pemberian makanan dikatakan dapat mempercepat penyembuhan mukosa usus dan merangsang produksi enzim disakaridase oleh mikrovilli usus.<sup>18</sup> Keadaan ini akan mempercepat absorpsi zat-zat nutrisi. Makanan sebaiknya mudah dicerna dan diabsorpsi, kandungan laktosa rendah, banyak mengandung vitamin dan mineral terutama seng.<sup>23</sup> Penelitian di kabupaten Semarang diketahui bahwa suplementasi tempe pada penderita diare anak umur 6-24 bulan dapat menurunkan durasi diare secara bermakna. Anak yang mendapat diet campuran, misalnya susu sapi, sereal yang dimasak dan sayur-sayuran, pengeluaran tinjanya tidak bertambah. Anak yang hanya mendapat susu sapi atau susu formula kemungkinan volume tinjanya akan meningkat. Makanan biasanya diterima dengan baik pada saat diare, kecuali bila terdapat intoleransi terhadap laktosa atau protein susu sapi.<sup>19</sup>

#### **2.1.4.3. Status gizi**

Malnutrisi mengakibatkan kerusakan barier mukosa usus sehingga meningkatkan kerentanan terhadap infeksi. Malnutrisi juga mengganggu produksi dan maturasi dari enterosit-enterosit baru sehingga merubah morfologi intestinal. Pada saluran cerna penderita malnutrisi terjadi atrofi jonjot-jonjot usus, gangguan sekresi asam lambung, bakteri tumbuh lampau dan gangguan enzim pankreas yang mempengaruhi perjalanan penyakit diarenya. Disamping itu, baik imunitas humoral maupun imunitas selulernya terganggu, sehingga pada penderita

malnutrisi atau keadaan status gizi yang lebih buruk, serangan diare terjadi lebih sering dan durasinya lebih lama.<sup>19,22</sup>

#### 2.1.4.4. Keadaan mukosa usus

Kerusakan mukosa usus terjadi karena adanya gangguan integritas mukosa usus yang banyak dipengaruhi dan dipertahankan oleh sistem imunologis saluran cerna serta regenerasi epitel usus. Pada beberapa macam diare akut dapat terjadi kerusakan semacam ini yang menimbulkan gangguan absorpsi zat nutrisi yang cukup serius. Gangguan absorpsi tersebut lebih lanjut akan memperparah kerusakan mukosa yang terus berlanjut menjadi semacam lingkaran setan, dimana terjadi pemendekan villi intestinalis dan permukaan kript, sehingga secara keseluruhan luas permukaan usus menjadi berkurang.<sup>14,19</sup>

#### 2.1.5. Kriteria diare

Tabel 2.1. Pembagian diare berdasarkan WHO :<sup>1</sup>

	A	B	C
Kondisi	Normal	Iritabel	Letargi
Mata	Normal	Cekung	Sangat cekung
Rasa haus	Normal	Tampak kehausan	Tidak dapat minum
Turgor kulit	Normal	Kembali lambat	Kembali sangat lambat
Cap. Refill	< 2detik	2-3 Detik	>3 detik

Status dehidrasi :

- A : tanpa dehidrasi
- B : dehidrasi sedang (2 tanda pada kolom B)
- C : dehidrasi berat (2 tanda pada kolom C)

### **2.1.6. Terapi pada diare akut**

Penanganan terhadap dehidrasi meliputi pemberian cairan rehidrasi pengganti, dan meneruskan pemberian makanan (atau meningkatkan pemberian ASI) selama anak masih mengalami diare. WHO (2006) merekomendasikan penanganan terhadap dehidrasi dengan menggunakan *Oral Rehydrating Solution* (ORS), yang diberikan sesuai dengan derajat dehidrasi dan penggunaan suplementasi seng. Suplementasi seng (sulfat, glukonat dan asetat) dalam bentuk tablet atau sirup telah direkomendasikan karena mempengaruhi sistem imunitas dan fungsi atau struktur saluran cerna, memperbaiki proses penyembuhan epitel saluran cerna selama diare. Rekomendasi *The IAP National Task for Use Zinc in Diarrhea* (2003) menyebutkan terapi dehidrasi dengan menggunakan ORS dan suplementasi seng menurunkan volume feses dan menurunkan durasi diare. Suplementasi seng diberikan 10 mg pada anak usia kurang dari 6 bulan, 20 mg pada anak diatas usia 6 bulan selama 10-14 hari. Dietetik yang diberikan pada diare sesuai dengan penanganan diare. Jika didapatkan intoleransi terhadap laktosa diberikan dietetik susu rendah atau bebas laktosa.<sup>1</sup>

## **2.2. Sistem imunitas saluran cerna**

### **2.2.1. Sistem imunitas alamiah / non spesifik**

Sistem imunitas non spesifik meliputi pertahanan fisik/mekanik, biokimia, humoral dan seluler. Pertahanan fisik/mekanik berupa selaput lendir sepanjang permukaan saluran cerna yang akan melindungi dinding terhadap ekskoriasi, disamping sebagai pertahanan humoral dengan menghasilkan mukus. Saliva

mengandung lisozim yang dapat menghancurkan lapisan peptidoglikan dinding bakteri gram positif, disamping enzim laktooksidase yang dapat merusak dinding sel mikroba dan menimbulkan kebocoran sitoplasma. Asam klorida lambung, enzim proteolitik dan empedu dalam usus halus membantu menciptakan lingkungan yang dapat mencegah infeksi banyak mikroorganisma. Mukus dalam usus besar berperan sebagai perekat agar bahan feses saling bersatu sehingga melindungi usus dari aktivitas bakteri didalam feses. Sekresi yang bersifat alkali (pH 8) juga merupakan sawar terhadap asam yang dibentuk dalam feses sehingga mencegah kerusakan dinding usus.<sup>24</sup>

Pertahanan humoral antara lain berupa komplemen, interferon, dan protein C-reaktif (PCR). Pertahanan seluler antara lain berupa fagosit, makrofag dan sel *natural killer* (sel-NK). Fungsi fagosit terutama oleh sel mononuklear (monosit dan makrofag) serta sel lekosit polimorfonuklear atau granulosit. Sel mast dalam mukosa usus dapat mengeluarkan mediator-mediator seperti histamin, serotonin dan sebagainya. Histamin dapat menyebabkan reaksi semacam anafilaktik lokal sehingga terjadi kontraksi otot halus yang mempengaruhi pergerakan usus serta vasodilatasi yang menyebabkan keluarnya cairan usus. Serotonin dapat merangsang, baik pada pembentukan sel-sel dalam kriptum maupun ekresi cairan dan elektrolit. Selanjutnya *vasoactive intestinal peptide* (VIP) yang terkandung dalam sel mast mukosa dan jaringan saraf dalam usus halus dapat mempengaruhi transfer air dan elektrolit dan pengeluaran mukus oleh sel goblet.<sup>24,25</sup>

### 2.2.2. Sistem imunitas didapat / Spesifik

Sistem imunitas spesifik terdiri atas sistem imun humoral dan seluler. Yang berperan dalam sistem humoral adalah limfosit B atau sel B, yang bila dirangsang benda asing akan berkembang menjadi sel plasma yang dapat membentuk antibodi untuk pertahanan infeksi ekstraseluler, yaitu virus dan bakteri serta menetralkan toksinnya. Sementara yang berperan dalam sistem seluler adalah limfosit T atau sel T, yang berfungsi untuk pertahanan terhadap infeksi bakteri yang hidup intraseluler, virus, jamur parasit dan keganasan.<sup>24</sup>

*Gut associated-lymphoid tissue* (GALT) adalah organ limfoid yang terdapat dalam saluran intestinal, terdiri atas 2 jenis agregasi limfosit. Pertama adalah *Peyer's patch* yang merupakan agregasi multipel dari jaringan limfosit yang terorganisir, tempat dimana prekursor sel B dapat melakukan *switching* untuk memproduksi imunoglobulin A (IgA), sedangkan yang kedua disebut *solitary lymphoid nodule* (SLN) yang merupakan agregasi soliter yang tersebar di seluruh saluran intestinal. Lapisan epitel di atasnya dinamakan *microfold cell* (sel M), yaitu epitel usus yang banyak mengandung limfosit, sedikit sel goblet, berbentuk kuboid serta mempunyai lipatan-lipatan (*microfold*) dan bukan mikrovilli. Sel-sel ini terpaut erat satu dengan yang lainnya, membentuk struktur sedemikian rupa sehingga memungkinkan sel-sel limfoid mendekati lumen usus tanpa terseret aliran dalam lumen usus tersebut. Sel secara terus menerus akan menghantarkan antigen dari dalam lumen saluran cerna ke limfosit dan makrofag yang terdapat dalam sel. Limfosit atau makrofag yang menangkap antigen tersebut kemudian akan meninggalkan sel M menuju ke folikel limfoid di mukosa



gastrointestinal yang ditemukan di seluruh jejunum dan ileum (paling banyak di ileum terminal).<sup>25</sup>

IgA mempunyai bentuk sekretorik (sIgA) yang dominan didapat pada mukosa usus mempunyai struktur biokimiawi yang berlainan dengan imunoglobulin serum menunjukkan bahwa imunitas humoral yang terjadi dalam usus berbeda dengan apa yang terjadi dalam peredaran sistemik. sIgA berperan sebagai unsur pertahanan terhadap infeksi dan kontrol terhadap masuknya antigen dengan cara memblok perlekatan bakteri pada mukosa usus sehingga tidak terjadi kolonisasi bakteri, mencegah ambilan antigen oleh epitel usus sehingga masuknya antigen kedalam sirkulasi sistemik. sIgA juga dapat menetralkan toksin dan virus.<sup>25</sup>

Limfosit pada lamina propia memiliki kedua tipe produksi sitokin Th1, memproduksi IL-12, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  dan mengatur imunitas yang diperantarai limfosit T (*cell mediated immunity*), serta Th2, memproduksi IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 dan terlibat imunitas yang diperantarai oleh antibodi sel B (*B cell antibody mediated immunity*). Paparan bakteri intestinal merangsang aktivitas Th1, sebagai konsekuensinya, mikroba intestinal (penghuni normal saluran cerna atau suplemen) mempengaruhi keseimbangan respon Th1/Th2. Rasio keseimbangan keduanya dapat berubah bergantung pada respon terhadap kolonisasi. Infeksi intraseluler pada makrofag berpotensi kuat merangsang imunitas seluler yang menginduksi IL-12 dan IFN- $\gamma$ . Patogen ekstra seluler, seperti parasit berpotensi kuat merangsang produksi IL-4 dan IL-10. Penelitian pada binatang menunjukkan

IFN- $\gamma$  dapat menghambat replikasi virus, mengaktifkan makrofag dan fungsi sel T serta meningkatkan aktivitas fagositosis.<sup>9,26,27</sup>

### **2.2.3. Peran bakteri intestinal terhadap sistem imunitas**

Kolonisasi bakteri pada usus halus mengalami perubahan tergantung dari umur. Hal ini dipengaruhi oleh imunitas lokal, faktor fiksasi bakterial, dan fenomena resistensi kolonisasi. Saluran intestinal bayi baru lahir pada mulanya steril. Dalam beberapa jam setelah lahir, mikroflora kemudian berkembang dengan cepatnya bergantung pada faktor genetik, cara kelahiran (pervaginam, seksio sesaria), jenis flora ibu, jenis makanan dan lingkungan awal sekitar bayi. Pada mulanya dalam lumen usus bayi berkembang dengan cepat koloni-koloni bakteri yang terutama *Enterobacteria*. Pada anak yang mendapat ASI, *bifidobacteria* mencapai 80%-90% total flora. Belakangan mulai berkembang *lactobacillus* dan *bacteroides* disertai penurunan jumlah *enterobacteria*. Setelah masa penyapihan, mikroflora usus anak yang hampir menyerupai orang dewasa, seperti *bacteroides*, *veillonella* dan *fusobacterium*.<sup>9</sup>

Flora normal usus, khususnya *lactobacillus* dan *bifidobacteria* mempunyai aktivitas antimikroba yang berpengaruh terhadap imunitas lokal dan sistemik. Keduanya dapat menghambat atau berkompetisi kolonisasi mikroba patogen, juga berperan serta dalam sekresi zat-zat yang berpotensi sebagai antimikroba dan sekresi musin melalui aktivasi gen MUC2 dan MUC3, yang merupakan bagian barier usus yang menghambat perlekatan bakteri patogenik. *Bifidobacteria* yang dominan ditemukan pada bayi-bayi yang mendapat ASI diketahui dapat merangsang dan sintesis dan sekresi IgA.<sup>28</sup>

### 2.3. Probiotik

*Food and Agricultural Organization* (FAO) dan WHO mendefinisikan probiotik sebagai mikroorganisme hidup yang bila dikonsumsi dalam jumlah yang adekuat sebagai bagian dari makanan akan memberikan efek menguntungkan pada kesehatan penjamu. Efek yang menguntungkan dari bakteri tersebut dapat mencegah dan mengobati kondisi patologik usus bila bakteri tersebut diberikan secara oral.<sup>29</sup>

Beberapa karakteristik umum yang dapat diterima sebagai kriteria yang untuk mengklasifikasikan suatu mikroorganisme sebagai probiotik adalah: (1) berasal dari manusia; (2) nonpatogenik; (3) tahan terhadap proses teknologi seperti viabilitas dan stabil saat dalam pengiriman dengan kendaraan, setelah kultur, manipulasi dan pengemasan sebelum dikonsumsi; (4) tahan terhadap asam lambung, cairan empedu dan sekresi pankreas; (5) menempel pada jaringan epitel target; (6) dapat hidup dalam traktus gastrointestinal; (7) menghasilkan substansi antimikroba; (8) mampu memodulasi sistem imun; dan (8) mampu mempengaruhi aktivitas-aktivitas metabolik.<sup>28</sup>

Sebagian besar probiotik adalah bakteri, namun dapat juga berupa jamur seperti *Saccharomyces boulardii*. Beberapa literatur menggunakan istilah *lactic acid-producing bacteria* (LAB) untuk probiotik bakteri, dimana sampai saat ini hampir 40% makanan dan minuman yang ada di dunia mengandung/diperkaya dengan LAB, khususnya adalah bakteri dari genus *Lactobacillus*, *Bifidobacteria* dan *Streptococcus*. Probiotik yang paling banyak diteliti adalah dari genus *Lactobacillus*, dimana *Lactobacillus rhamnosus* GG (*LGG*) merupakan spesies

yang banyak dipelajari pada manusia, disamping spesies lainnya seperti *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. johnsonii* dan *L. reuteri*. Genus *Bifidobacteria* yang sering dipelajari adalah *B. Breve*, *B. infantis*, *B. lactis* dan *B. langum*.<sup>30</sup>

Tabel 2.2. Jenis-jenis probiotik.<sup>9</sup>

<i>Lactobacillus</i> sp.	<i>Bifidobacterium</i> sp.	<i>Enterococcus</i> sp.	<i>Streptococcus</i> sp.
<i>L. acidophilus</i>	<i>B. bifidum</i>	<i>Ent. faecalis</i>	<i>S. cremoris</i>
<i>L. casei</i>	<i>B. adolescentis</i>	<i>Ent. faecium</i>	<i>S. salivarius</i>
<i>L. delbrueckii</i> ssp. ( <i>bulgaricus</i> )	<i>B. animalis</i>		<i>S. diacetylactis</i>
<i>L. cellobiosus</i>	<i>B. infantis</i>		<i>S. intermedius</i>
<i>L. curvatus</i>	<i>B. thermophilum</i>		
<i>L. fermentum</i>	<i>B. longum</i>		
<i>L. lactis</i>			
<i>L. plantarum</i>			
<i>L. reuteri</i>			
<i>L. brevis</i>			

(Sumber : Saavedra JM. Use of probiotic in pediatrics)

### 2.3.1. Mekanisme kerja probiotik

#### ▪ 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 didalam 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. Ketika terdapat probiotik dalam

jumlah banyak pada saluran cerna, kuman patogen juga harus berkompetisi dengan bakteri yang menguntungkan untuk mendapatkan tempat dan nutrisi.<sup>6</sup>

Probiotik *bifidobacterium* merupakan penghuni normal usus manusia dan mempunyai kemampuan perlekatan yang kuat pada epitel kolon melalui komponen *lipoteichoic acid* (LTA). Perlekatan tersebut bersifat spesifik, reversibel, konsentrasi sel dan tergantung waktu. Probiotik ini mempunyai kemampuan melekat pada mukosa usus sehingga dapat mencegah kolonisasi kuman baik secara *in vivo* maupun *in vitro*. Penghambatan kolonisasi tersebut akan mencegah terjadinya penyebaran bakteri dalam limfonodi mesenterika, sehingga penyebaran ke sistemik dapat dicegah. *Bifidobacterium* juga dapat bertindak sebagai pembawa antigen serta mengikat ke jaringan target sehingga dapat mengaktifasi makrofag untuk membangkitkan respon imun.<sup>6</sup>

▪ **Aspek stabilisasi barier mukosa**

Epitel mukosa usus dan mikroflora usus normal merupakan barier terhadap bakteri patogen, antigen dan bahan-bahan yang merusak lumen usus. Bila sel epitel atau flora normal terganggu, terjadi peningkatan permeabilitas dengan akibat invasi atau translokasi patogen, antigen asing atau bahan yang membahayakan. Probiotik akan menekan reaksi inflamasi intestinal dan normalisasi permeabilitas mukosa dan flora usus serta dapat memperbaiki barier imunologik, terutama respon SIgA.<sup>6</sup> Disamping berlekatan dengan reseptor pada epitel usus untuk mencegah pertumbuhan bakteri patogen

melalui kompetisi, probiotik memberi manfaat pada stabilisasi mukosa karena produksi substansi antibakteri, antara lain :

1. Asam organik (asam laktat dan asam asetat)

Asam organik diproduksi seluruh LAB akibat fermentasi hexosa. Tingkat dan tipe asam organik yang diproduksi tergantung spesies dan pertumbuhan bakteri. Secara tidak langsung, difusi asam melalui sel membran yang semakin hidrofobik atau secara langsung masuk ke dalam sel, merangsang *release* ion hidrogen yang mengasamkan sitoplasma. Asam asetat lebih kuat menghambat bakteri dan jamur dibanding asam laktat. Asam menyebabkan kolaps gradien proton elektrokimia, sehingga terjadi bakteristatis dan kematian bakteri. Asam laktat dapat lebih permeabel terhadap membran terluar bakteri gram negatif, dengan permeabilitasnya ini juga asam laktat merangsang aksi dari faktor anti mikroba yang lainnya.<sup>31</sup>

2. Bakteriosin

Bakteriosin merupakan komponen mikroba dengan berat molekul rendah, yang membatasi pertumbuhan bakteri patogen. Bakteriosin yang diproduksi bakteri gram negatif mempunyai aktivitas dan spektrum yang luas dibanding bakteriosin yang dihasilkan bakteri gram positif.<sup>28</sup>

3. Reuterin

Reuterin merupakan komponen anti mikrobial berat molekul rendah spektrum luas yang diproduksi *L.reuteri*. Reuterin bekerja pada bakteri gram positif dan negatif serta jamur dan protozoa. Reuterin menyebabkan kadar

urease pada feses rendah sehingga dapat menekan pertumbuhan bakteri dan menghambat pertumbuhan kuman patogen pada saluran cerna.<sup>10</sup>

4. Asam lemak rantai pendek (*Short Chain Fatty Acid / SCFA*)

Didalam kolon, SCFA seperti asam asetat, asam propionat dan asam butirat diproduksi dengan fermentasi anaerob dari karbohidrat. Efektivitas SCFA berbeda-beda antara tiap-tiap probiotik. Produk dari SCFA menyebabkan pH saluran cerna menjadi lebih asam sehingga patogen saluran cerna tidak tumbuh berlebih.<sup>31,32</sup>

5. Hidrogen peroksida (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)

Efek anti mikroba H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> berhubungan dengan efek oksidasi yang kuat pada sel bakteri.<sup>31</sup>

6. Karbondioksida

CO<sub>2</sub> menyebabkan lingkungan yang anaerob dan toksik terhadap beberapa mikroorganisme aerob akibat aksinya terhadap sel membran. Aktivitas anti mikroba molekul CO<sub>2</sub> akibat dekarboksilasi enzimatis dan akumulasi CO<sub>2</sub> pada membran lipid yang menyebabkan disfungsi permeabilitas membran. CO<sub>2</sub> efektif menghambat mikroorganisme, khususnya bakteri gram negatif.<sup>31</sup>

7. Produksi enzim saluran cerna

Probiotik memproduksi enzim saluran cerna atau mempengaruhi aktivitas enzim saluran cerna, seperti karbohidrase, laktase, peptidase. Ketika konsentrasi *β-galaktosidase* sangat sedikit pada brush border pada mukosa usus halus, menyebabkan terjadinya intoleransi laktosa. Probiotik membantu pencernaan laktosa karena adanya *β-galaktosidase* pada bakteri

mempertahankan pergerakan lambung dan dikeluarkan asam empedu menuju usus halus.<sup>32</sup>

#### ▪ **Aspek imunologis**

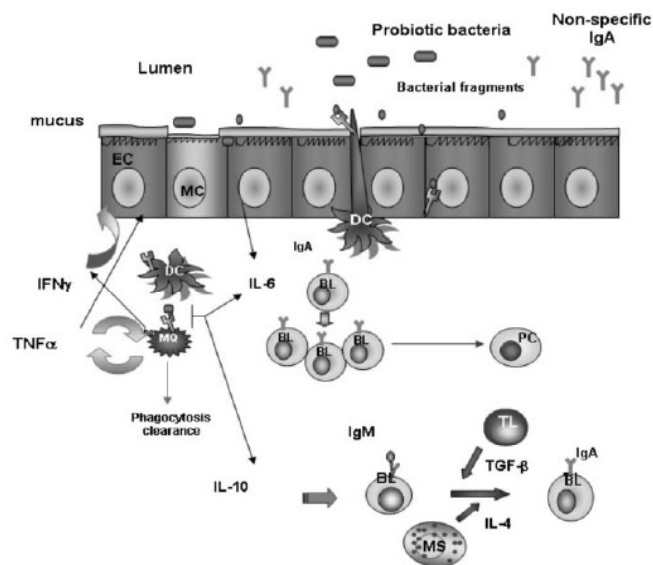
Efek probiotik terhadap imunitas alamiah/nonspesifik adalah dengan meningkatkan produksi mucin, berkompetisi dengan dan menghambat pertumbuhan mikroorganisme patogen, menurunkan permeabilitas usus dan meningkatkan aktivitas sel NK, aktivasi makrofag dan fagositosis. Efek probiotik terhadap imunitas didapat/spesifik adalah dengan meningkatkan sel-sel yang mensekresi IgA, IgM, dan IgG, meningkatkan jumlah dan sIgA spesifik baik dalam serum maupun lumen usus dan memodulasi respon-respon imun usus yang mengalami inflamasi.<sup>6,28</sup>

#### **2.3.2. Respon imun probiotik pada saluran cerna**

Probiotik akan berinteraksi dengan sistem imunitas saluran cerna dengan menimbulkan respon imun lokal. Ada beberapa jalur masuknya bakteri probiotik pada lumen saluran cerna : Sel M pada epitel (MC), sel epitel (EC) dan sel dendritik (DC) mengambil bakteri yang ada. Setelah berinteraksi dengan sel epitel, probiotik atau fragmennya masuk dalam lumen saluran cerna. Sel pertama yang berinteraksi adalah *Antigen Presenting Cell (APC)*, makrofag, dan/atau sel dendritik pada lamina propia. Interaksi dengan sel epitel ini menginduksi *release* IL-6. Makrofag dan sel dendritik memfagosit bakteri atau fragmen probiotik, dan menginduksi produksi sitokin, TNF- $\alpha$  dan IFN- $\gamma$  yang meningkatkan stimulasi sel epitel dan memulai hubungan seluruh sel imun. Sel mast juga terstimulasi untuk



memproduksi IL-4. Sitokin lain, IL-6 dan IL-10 juga diproduksi untuk menguatkan hubungan ini. IL-6 merangsang ekspansi IgA limfosit B, meningkatkan produksi IgA dan membawanya ke sel plasma pada lamina propia. IL-4, IL-6 dan TGF- $\beta$  dapat menginduksi perubahan T independen IgM menjadi IgA pada permukaan sel B sehingga meningkatkan jumlah IgA sel B pada lamina propia saluran cerna.<sup>33</sup>



Gambar 2.1. Respon imun saluran cerna yang di induksi bakteri probiotik (sumber : Galdeano CM)<sup>33</sup>

### 2.3.3. Penggunaan probiotik pada saluran cerna

Efek pencegahan dan pengobatan pada anak dan dewasa mengenai penggunaan probiotik secara umum berdasarkan mekanismenya pada gastrointestinal, antibakterial, stimulasi sistem imunitas dan sebagai anti inflamasi antara lain pada (1) diare yang disebabkan intoleransi laktosa primer; (2) diare akut yang disebabkan infeksi virus atau bakteri; (3) alergi atau atopi; (4)

pengecahan diare akibat penggunaan antibiotik (*antibiotic-associated diarrhea*); (5) *Clostridium difficile* gastroenteritis; (6) diare pada pasien yang menggunakan selang makanan; (7) diare yang disebabkan kemoterapi / radioterapi; (8) *inflammatory bowel disease* (penyakit crohn, kolitis ulseratif, pouchitis); (9) *irritable bowel syndrome*; (10) *necrotizing enterocolitis*.<sup>9,28</sup>

Mekanisme bagaimana probiotik menurunkan diare akibat rotavirus masih belum diketahui dengan jelas, diduga :<sup>34</sup>

- 1 Menghambat atau berkompetisi dengan virus pada lokasi reseptor, sehingga mencegah perlekatan dan invasi virus. Dalam waktu 12 jam, virus menginfeksi enterosit matur pada bagian atas dan tengah vili usus halus. Virus dan/atau enterotoksinya, NSP4 akan menghambat transpor cairan dan elektrolit, sehingga mengurangi absorpsi cairan dan glukosa. Toksin secara potensial mengaktifasi reflek sekresi, menyebabkan hilangnya cairan dari epitel sekretori, sehingga terjadi diare.
- 2 Stimulasi respons imun dengan efek protektif dari IgA dan stimulasi sel T untuk memproduksi IFN- $\gamma$
- 3 Produksi mucin oleh probiotik menghambat replikasi rotavirus dan terjadi peningkatan ekspresi gen MUC2 dan MUC3 sehingga melindungi adhesi dari patogen.
- 4 Produksi substansi yang menginaktifkan partikel virus.

Penelitian mengenai efek probiotik pada diare akibat infeksi bakteri jarang dilakukan pada manusia, dari banyak penelitian pada binatang coba menunjukkan hasil yang berbeda-beda. Pada binatang yang terinfeksi *E.coli* pemberian

*L.acidophilus* menunjukkan respon anti enterotoksin yang signifikan. Pada manusia, pemberian *LGG* tidak terbukti efektif pada diare akibat infeksi bakteri, sehingga efek bakterioterapi probiotik masih dipertanyakan.<sup>26</sup>

#### **2.3.4. Sediaan probiotik**

Probiotik sangat mudah ditemukan dan dipasarkan hampir diseluruh dunia. Probiotik tidak diregulasi oleh *US Food and Drug Administration* (FDA) karena klasifikasinya lebih sebagai produk nutrisi daripada sebagai produk farmasi yang menyebabkan dapat dibeli tanpa resep dokter. Sediaan probiotik yang dipasarkan saat ini berupa (1) Sediaan murni bakteri probiotik; (2) Makanan yang mengandung probiotik; (3) formula susu bayi yang ditambahkan probiotik.<sup>6,35</sup> Probiotik yang terkandung pada makanan dan produk susu yang difortifikasi probiotik yang beredar dipasar sebagian besar tidak mencantumkan jumlah *colony forming unit* (cfu) per gram, hanya menonjolkan manfaat memelihara keseimbangan mikroflora usus dan memelihara kesehatan.<sup>35</sup>

Sediaan probiotik sebagai terapi diare akut yang digunakan saat ini berupa sediaan murni bakteri probiotik bentuk beku-kering berupa tablet, kapsul dan sachet, dengan strain dan jumlah cfu tertentu yang dapat mengurangi gejala atau memberikan efek terapi terhadap diare. Strain yang spesifik dapat memberikan efek terapi pada diare akut, tetapi tidak dapat digeneralisasikan seluruh strain probiotik efektif memberikan efek kesembuhan tanpa penelitian eksperimental yang cukup.<sup>35</sup>

### **2.3.5. Probiotik *live* dan *heat killed***

Probiotik *live* dan *heat-killed* dibedakan dari proses pembuatannya, namun mempunyai mekanisme kerja yang sama terhadap diare, di antaranya yaitu kompetisi dengan enteropatogen, modifikasi toksin bakteri, serta modulasi respons imun dari pejamu. Diperlukan perlakuan khusus dalam penyimpanan probiotik hidup, misalnya suhu lingkungan harus dipertahankan lebih rendah daripada suhu ruangan. Cara penyimpanan yang tidak sesuai dapat menyebabkan terjadinya penurunan kualitas probiotik hidup yang kemudian menghasilkan hilangnya dosis dan aktivitas yang tidak dapat diprediksi.<sup>36</sup>

### **2.3.6. Peran probiotik pada diare akut**

Efek pemberian probiotik dalam menurunkan kejadian dan durasi diare merupakan efek menguntungkan probiotik terhadap kesehatan yang paling banyak dipublikasikan. Probiotik yang efektif pada diare akut merupakan dependen strain, terutama *LGG*, *L.reuteri*, *B.lactis*, *S.boulardi*, *S.thermophilus* dan untuk pencegahan maupun terapi diare akibat rotavirus pada anak-anak.<sup>9,28,35</sup>

Rebeiro melaporkan *LGG* tidak efektif pada diare akut dengan dehidrasi berat, meskipun durasi diare menurun (38 jam). Hal ini mungkin disebabkan karena dibutuhkan waktu yang cukup virus untuk berkolonisasi sebelum timbul efek terapeutiknya (efek probiotik pada diare baru terjadi selama 2-3 hari setelah pemberian). Diperlukan penelitian selanjutnya mengingat penelitian pengaruh probiotik pada diare akut dengan dehidrasi berat masih terbatas.<sup>16</sup>

WHO dan *US FDA* belum merekomendasikan probiotik sebagai terapi standar diare akut. Perlu ditekankan bahwa pemberian probiotik sebagai terapi

pada diare akut harus dikombinasikan dengan terapi rehidrasi. Pada penderita yang mendapat probiotik, dalam tinjanya ditemukan bakteri tersebut selama masih mengkonsumsinya dan hilang beberapa minggu setelah pemakaian dihentikan.<sup>6,35</sup>

### **2.3.7. Jenis probiotik, dosis dan lama terapi**

Belum ada rekomendasi dari WHO mengenai dosis dan lama suplementasi probiotik pada diare akut. Dosis probiotik pada diare akut merupakan dependen dosis, dengan asumsi bahwa probiotik dapat bereplikasi pada saluran cerna. Kadar dosis yang sesuai akan menyebabkan efek terapi yang baik dan lebih efektif diberikan secara terpisah dengan makanan. Penelitian klinis menunjukkan probiotik sangat efektif pada dosis  $> 10^{10}$  cfu dan sangat efektif jika diberikan saat awal diare ( $< 48$  jam).<sup>15</sup>

Kianifar dkk melaporkan pemberian probiotik kombinasi *L acidophilus* dan *B.bifidum* selama 5 hari bermakna menurunkan frekuensi diare perhari, menurunkan durasi diare dan lama rawat di rumah sakit.<sup>12</sup> Van Niel menyebutkan bahwa *Lactobacillus* yang diberikan dalam dosis  $10^{10}$ - $10^{11}$  cfu secara oral selama 5 hari efektif dalam menurunkan durasi diare sebanyak 0,5-0,8 hari, sementara Ribeiro melaporkan tidak adanya penurunan durasi diare pada pemberian *LGG*.<sup>16,17</sup> McFarland melaporkan tidak ada perbedaan yang bermakna pada pemberian probiotik (rata-rata pemberian 5 hari) dengan dosis  $10^6$ - $10^9$  cfu dengan dosis yang lebih tinggi,  $10^{10}$ - $10^{11}$ cfu/hari.<sup>15</sup> Dari seluruh penelitian tidak ditemukan efek samping yang merugikan akibat pemberian probiotik.

### 2.3.8. Probiotik tunggal dan kombinasi

Efek probiotik merupakan dependen strain, sehingga pemberian preparat kombinasi probiotik pada diare akut diasumsikan akan memberi efek sinergis meningkatkan efektivitasnya pada saluran cerna dan spesifitas yang tinggi menghambat perlekatan bakteri patogen. Namun dapat menjadi sebaliknya, jika strain bukan merupakan strain yang spesifik secara ilmiah. Perlu diteliti kasus per kasus karakteristik masing-masing strain dalam pemilihan kombinasi ini. Probiotik tunggal atau kombinasi memiliki efek yang sama pada pencegahan diare, tetapi belum didapatkan referensi yang pasti mengenai efektivitas pemberian preparat tunggal atau kombinasi pada pengobatan diare akut.<sup>29,31</sup>

Pada pengobatan diare akut, sebagai preparat tunggal *LGG* efektif menurunkan durasi diare antara 17-30 jam (0,5-1,5 hari) dan menurunkan rotavirus *sheeding*, sedangkan *L.reuteri* menurunkan durasi dan frekuensi diare 1,5 hari dibandingkan kontrol (2,5 hari).<sup>9,10</sup> Pemberian kombinasi *L.acidophilus* dan *B.bifidum* efektif menurunkan durasi dan frekuensi diare.<sup>12</sup> Keseluruhan penelitian ini mengemukakan adanya penurunan lama rawat di rumah sakit karena penurunan durasi diare. Peningkatan kadar sIgA lebih tinggi pada pemberian *LGG* dibanding kombinasi *L.bulgaricus* dan *S.thermophilus*.<sup>9</sup>

Penelitian Canani dkk pada penderita diare dengan 5 preparat probiotik yang berbeda (*LGG*, *S. Boulardii*, *B. Clausiii*, *E. Faecium*, dan kombinasi *L.acidophilus*, *S.thermophilus*, *B.bifidum* dan *L. bulgaris*) menunjukkan hanya *LGG* dan preparat kombinasi menurunkan durasi diare (78.5 jam dan 70 jam) dan menurunkan frekuensi feses perhari.<sup>11</sup> Mc Farland dkk melaporkan efektivitas

probiotik yang telah diteliti : *S. Boulardii* (100%, 8 penelitian); *C.butyricum* (100%, 1 penelitian); *B.lactis* (100%, 1 penelitian); *LGG* (79%, 14 penelitian) dan probiotik kombinasi (44%, 9 penelitian).<sup>15</sup>

### **2.3.9. Profil probiotik yang digunakan dalam penelitian**

#### **2.3.9.1. *Lactobacillus reuteri***

*L.reuteri* mempengaruhi imunitas non spesifik dengan menghasilkan asam organik (laktat dan asetat) yang memiliki aktivitas antimikroba. *L.reuteri* juga menghasilkan substansi antimikroba spektrum luas yang dinamakan *reuterin*. *Reuterin* menyebabkan kadar urease pada feses rendah sehingga menghambat pertumbuhan kuman patogen saluran cerna. Probiotik ini juga mempengaruhi imunitas spesifik dengan meningkatkan kadar IL-2 dan TNF- $\alpha$ . Penelitian shornikova menunjukkan *L.reuteri* menurunkan durasi dan frekuensi diare (75% diare akut karena rotavirus) namun tidak meningkatkan kadar antibodi sIgA.<sup>10,37</sup>

#### **2.3.9.2. *Lactobacillus acidophilus***

*L.acidophilus* merupakan bakteri gram positif yang tumbuh baik pada suhu 45°C, mempengaruhi imunitas non spesifik dengan menghasilkan asam laktat, hidrogen peroksida, vitamin K, laktase, substansi antimikroba seperti *acidolphilin*, *lactocidin* dan bakteriosin yang dapat menghambat pertumbuhan kuman patogen.<sup>9</sup> Probiotik ini juga meningkatkan aktivitas fagositosis sel lekosit pmn dan makrofag serta sel NK.<sup>24</sup> *L.acidophilus* mempengaruhi imunitas spesifik dengan meningkatkan kadar IL-2, IL-4,

TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  dan sIgA.<sup>36</sup> Probiotik ini dapat membantu mencegah *traveller's diarrhea* dan diare akibat penggunaan antibiotik. Efektivitas sebagai preparat tunggal pada diare masih belum jelas. Sebagai preparat kombinasi dengan *B.bifidum* terbukti efektif menurunkan durasi dan frekuensi diare anak.<sup>12</sup>

### **2.3.9.3. *Lactobacillus rhamnosus GG***

*LGG* merupakan probiotik yang paling banyak diteliti efektivitasnya pada diare akut. *LGG* mempengaruhi imunitas non spesifik dengan meningkatkan aktivitas fagositosis oleh makrofag dan lekosit pmn, meningkatkan aktivitas sel NK.<sup>27,34,38</sup> *LGG* mempengaruhi imunitas spesifik dengan meningkatkan kadar IL-6, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  dan sIgA.<sup>38</sup> Probiotik ini bermanfaat dalam menurunkan frekuensi dan durasi diare selama 0,5-1,5 hari secara bermakna, terutama pada diare yang disebabkan infeksi rotavirus, tidak efektif untuk diare karena penyebab yang lain dan kerjanya lebih baik bila diberikan pada awal episode diare. *LGG* juga tidak efektif pada diare karena infeksi rotavirus nosokomial dan pada dehidrasi berat.<sup>9,16,28</sup> Pemberian *LGG* pada diare pada banyak penelitian adalah sebagai preparat tunggal. Meskipun kombinasi *LGG* dengan probiotik lain efektif mengobati atopi pada bayi, efektivitasnya pada diare akut tidak banyak diteliti.<sup>9</sup>

### **2.3.9.4. *Bifidobacterium longum***

Probiotik ini mempengaruhi imunitas non spesifik dengan menghasilkan produk fermentasi seperti asam laktat, asam asetat, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> yang terbukti



dapat menghambat pertumbuhan kuman patogen seperti entero toksigenik *E.Coli*.<sup>39</sup> Produk fermentasi lain adalah propionat dan butirat yang mudah diabsorpsi oleh usus, juga menstimulasi absorpsi air dan garam.

*B.longum* meningkatkan kadar sIgA, namun tidak meningkatkan kadar IL-6 dan TNF- $\alpha$ .<sup>38,40</sup> Probiotik strain ini terbukti bermakna pada pencegahan diare akibat rotavirus dan bermanfaat dalam terapi diare terkait penggunaan antibiotik.<sup>9</sup> Peneliti berasumsi, *B.longum* juga memiliki efek yang serupa pada diare cair akut.

#### **2.3.9.5. *Streptococcus faecium***

*S.faecium* diketahui mempengaruhi imunitas non spesifik dengan menghasilkan substansi antimikroba bakteriosin yang dapat menghambat pertumbuhan kuman patogen. Sebagai preparat tunggal, *S.faecium* efektif pada diare akut, kecuali diare karena *vibrio cholera* dan *enterotoxigenic E. Coli* (ETEC). Penelitian mengenai probiotik ini sangat terbatas, sebagai preparat kombinasi efektif menurunkan durasi dan frekuensi diare pada diare akut dan sebagai pencegahan diare akibat penggunaan antibiotik.<sup>28</sup>