

Review

PROBIOTIK DAN DIARE PADA ANAK

Anna Lewi Santoso^{1*}, Jemima Lewi Santoso², Ayling Sanjaya³

¹Departemen Histologi, Fakultas Kedokteran Universitas Wijaya Kusuma Surabaya

²Departemen Biomedik, Fakultas Kedokteran Universitas Ciputra Surabaya

³Departemen Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran Universitas Wijaya Kusuma Surabaya

Jalan dukuh kupang XXV, Surabaya, Jawa Timur, Indonesia

* Email: lewisantosoanna@gmail.com

Abstrak

Mikroflora pada usus berfungsi sebagai penyerapan nutrisi, sistem imun juga sebagai barrier terhadap organisme patogen seperti bakteri, virus dan jamur. Bila terjadi kerusakan yang disebabkan oleh sakit yang lama atau berulang (diare), environmental enteric dysfunction (EED) yang etiologinya belum diketahui dengan pasti (lebih dari 40% kasus stunting) akan mengganggu keseimbangan antara pasien dan mikroflora usus, sehingga terjadi penambahan organisme patogen yang akan menembus mukosa barrier usus, sehingga diare berulang dan dapat mengakibatkan infeksi sistemik. Probiotik yang berasal dari organisme mikrobiota usus (tunggal atau kombinasi) untuk memperbaiki mikroflora usus juga bisa menjadi flora normal usus akan meningkatkan barrier usus. Tujuan: Artikel-artikel tentang probiotik dan diare, khususnya pada anak direview, tentang peran probiotik untuk pencegahan diare dan patogenesis diare. Metode: artikel dan jurnal di PUBMED, google scholar dikumpulkan mulai tahun 2014-2024. Hasil: probiotik dapat memperbaiki ketidakseimbangan antara mikrobiota usus dan fungsinya sebagai barrier. Probiotik telah digunakan di berbagai kasus kesakitan anak (diare), tetapi perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan multisenter kapan dan dosis secara rutin untuk anak-Kesimpulan: probiotik dapat mencegah, meningkatkan kemampuan antipatogen, mempendek durasi diare dan mengurangi reinfeksi diare.

Kata kunci: Anak, Diare, Probiotik.

PENDAHULUAN

Diare merupakan problem kesehatan umum dunia, 1,3 juta kematian khususnya bayi dan anak setiap tahun, banyak pada negara asia dan afrika. Manifestasi klinis diare adalah kelainan usus pada proses transport protein, mineral, *barrier* usus, yang akibatnya pada transport air, elektrolit di usus. Diare juga merupakan gejala pada banyak penyakit: absorpsi bilirubin, infeksi virus dan bakteri, malabsorpsi karbohidrat, insufisiensi disakarida dan penyakit inflamasi kronis. Usus halus manusia memiliki mikroorganisme termasuk bakteri, jamur, protozoa dan virus. Komposisi dan jumlah mikroorganisme yang berubah akan mempengaruhi fungsi usus. Homeostasis dan kerjasama mikrobiota dan usus akan berperan pada absorpsi nutrisi. Mikrobiota usus yang sehat akan menjaga epitel dinding usus dan meningkatkan pembersihan kuman di lumen usus.

Hubungan kesimbangan mikrobiota usus dengan sistem imun di mukosa juga integritas *barrier* usus juga berperan. Komposisi dan jenis mikrobiota usus sangat dipengaruhi oleh makanan, obat-obatan, penyakit dan faktor lingkungan, selanjutnya akan berefek pada kesehatan. Ketidakseimbangan mikrobiota usus akan menyebabkan banyak penyakit, diare, IBS (*Irritable Bowel Syndrome*), alergi, penyakit jantung dan obesitas. Probiotik dapat meringankan dan mencegah diare. (Yunxia Li, 2021)

Tujuan dari penulisan ini adalah untuk mengetahui fungsi dan manfaat dari probiotik untuk terapi diare yang terjadi pada anak

METODE

Artikel dan jurnal di *PUBMED*, *google scholar* dikumpulkan mulai tahun 2014-2024. Kata kunci “probiotik”, “anak” dan “diare” dipakai dalam mencari artikel.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Diare karena bakteri patogen adalah masalah kesehatan global terutama dinegara berkembang, contoh bakteri, *Escherichia coli* (*E. coli*), *Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter*, *Clostridium difficile* (*C. difficile*), dan *Aeromonas*. *E. coli* adalah bakteri fakultative anaerob gram-negative. Setelah infeksi, *E. coli* masuk ke epitel usus dan memproduksi toksin. Sekarang *E.coli* menimbulkan resisten obat sehingga semakin sulit untuk mengontrol penyebarannya. *Salmonella* adalah bakteri gram-negative dan fakultative anaerob, penyebab kematian nomer 3 karena diare.

Salmonella dibedakan menjadi *S.typhi* dan *S.non typhi*. Infeksi *Typhoid Salmonella* banyak muncul di negara berkembang, 93.8 juta kasus dan 155,000 kematian setiap tahun. *Salmonella* dapat menyebabkan panas dan komplikasi gastrointestinal seperti pancreatitis dan perdarahan, terapi antibiotik yang tidak adekuat akan meningkatkan resistensi dan keparahan infeksi. *C. difficile* adalah bakteri gram-positive anaerob yang gejala klinisnya bisa asimtomatik sampai kematian. Ketika mikrobiota usus rusak, *C. difficile* mulai berkolonisasi dan mendominasi usus besar, melepaskan *enterotoxin A* dan *cytotoxin B*. toksin ini akan merusak sitoskeleton epithelial, menimbulkan inflamasi usus, diare dan *pseudomembranous colitis*. *C. difficile* dapat memproduksi indol dengan memanipulasi mikrobial lokal yang akan berefek bertambah banyak bakteri.

Shigella adalah bakteri gram-negatif penyebab diare kira-kira 125 juta episode diare dan kira-kira 160,000 kematian setiap tahun. *Shigella* memproduksi enterotoksin dan serotype toxin 1 masuk ke lumen usus, menginvasi dan merusak epitel di usus besar, menyebabkan diare cair, berlendir/berdarah. *Vibrio cholerae* adalah bakteri gram-negative yang menyebabkan diare berair. Toksin *cholera*, menghambat absorpsi NaCl, merusak fungsi *barrier* usus dan menyebabkan diare yang parah. Jamur *candida*) juga berperan di mikroorganisme usus dan berhubungan dengan diare, tetapi mekanismenya belum jelas.

Pada penelitian dengan tikus, *Candida albicans* (*C. albicans*), menyebabkan *dysbiosis* dan memperparah *colitis*, mekanismenya C-type lectin-like receptor memicu respon imun terhadap jamur, *dectin-1* berhubungan dengan (1,3)-*b-Glucan* dan infeksi jamur dengan mengidentifikasi struktur (1,3)-*b-glucan* pada dinding sel jamur. *Candida krusei*, *Candida tropicalis*, *Candida glabrata*, *Candida guilliermondii*, *Candida parapsilosis* juga dapat menyebabkan diare, tetapi mekanismenya perlu diteliti lebih lanjut. (Yunxia Li, 2021)

Virus dapat menyebabkan diare, panas, muntah, terutama *Rotavirus* pada bayi dan anak, lebih dari 200,000 kematian setiap tahun. *Rotavirus* merupakan virus RNA *double* tanpa *envelope* menginfeksi sel epitel usus untuk menstimulasi sekresi usus dan mengaktifkan sistem saraf, menyebabkan kerusakan absorpsi epitel usus sehingga terjadi diare. Virus yang lain: *Norovirus*, *Astrovirus*, *Enterovirus*, dan *Boca virus*. (Yunxia Li, 2021)

Mikrobiota usus sangat berperan pada kesehatan usus untuk mencegah diare. Makanan dapat mengatur mikrobiota usus dalam komposisi dan fungsinya untuk melawan suatu penyakit juga dapat mengatur komposisi flora usus untuk mencegah diare. (Yunxia Li, 2021)

Probiotik seperti *Lactobacillus*, *Yeast*, *Bifidobacterium*, *Enterococcus*, dan *Bacillus*. Probiotik berisi bakteri non patogen yang dapat mencegah diare dengan menjaga keseimbangan mikrobiota usus dengan cara menghambat kolonisasi bakteri berbahaya melalui makanan dan memproduksi antibakteri. Probiotik dapat mengurangi keparahan *Citrobacter rodentium*, *Listeria monocytogenes*, dan *Salmonella typhimurium*. Contohnya *Bifidobacterium breve* dan *Bifidobacterium pseudocatenulatum DSM20439* menghambat toksin *Shiga EHEC*. Secara klinis pemberian probiotik sehari satu kapsul akan menurunkan insiden diare, *Lactobacillus LGG* mengurangi insiden diare pada anak dan memperpendek durasi diare. *fortified milk* berisi probiotik *Bifidobacterium lactis HN019* (1.9×10^7 CFU) dan prebiotik *oligosaccharides* diberikan 3 x sehari selama 1 tahun dapat mengurangi insiden disentri pada anak (Yunxia Li, 2021).

Pada praktek klinis terdapat *guidance* penggunaan probiotik dengan kondisi klinis yang spesifik. (Iva Hojsak, 2018). Probiotik juga dapat mengurangi keparahan dan durasi diare pada anak dengan gastroenteritis akut (David Schnadower K. J., 2021). Penelitian tentang hubungan umur, berat dan dosis probiotik pada anak dengan gastroenteritis akut. (David Schnadower, 2020). Probiotik dapat mengurangi durasi diare karena *Rotavirus*, contohnya: *Bifidobacterium* dan *Lactobacilli*. *Lactobacillus rhamnosus GG* mengatur kematangan dan pembentukan sel dendrit dan sekresi faktor inflamasi sehingga mencegah diare. Dosis dan penggunaan probiotik masih perlu penelitian lebih lanjut. Fungsi probiotik keseimbangan mikrobiota usus, meningkatkan imunitas, mekanisme *barrier* usus (Yunxia Li, 2021). Mekanisme *rotavirus* pada protein *NSP4*, toksin virus akan memicu beberapa respon sel yang akan menyebabkan diare. Protein *rotavirus NSP1* berhubungan dengan interferon yang menghambat melalui degradasi interferon faktor IRF3, IRF5, dan IRF7. Probiotik *Bifidobacterium* dan *Lactobacillus*, dikombinasi prebiotik inulin, *HMO*, *scGOS*, *lcFOS* dapat meningkatkan respon antivirus dan antirotavirus dengan mengurangi efek infeksi dan selubung virus, mengurangi ekspresi *NSP4* dan meningkatkan level antirotavirus spesifik *IgAs* (Guadalupe Gonzalez-Ochoa, 2017)

Probiotik dapat memproduksi asam organik pada proses metaboliknya dan merendahkan pH lumen usus, menghambat pertumbuhan bakteri patogen. Probiotik sebagai kunci aktivator sistem imun (*antimicrobial*, respon inflamasi dan diare). Probiotik dapat menstimulasi produksi dan sekresi *mucin*, *cathelicidin* dan *barrier* (sel *goblet* dan sel epitel). Probiotik meningkatkan ekspresi protein *tight junction* dan mengurangi kerusakan pada jaringan usus yang disebabkan bakteri patogen, seperti *E. coli* dan *Rotavirus*. Penelitian oleh Hu Jun et al. transplantasi *fecal microbiota* antara *CM piglets (a native Chinese breed, are more resistant to early-weaning stress-induced diarrhea)* dan *commercial crossbred LY piglets* dan *Lactobacillus gasseri LA39 (L. gasseri LA39)* dan *Lactobacillus frumenti (L. frumenti)* terjadi resisten terhadap diare. Mekanismenya berhubungan dengan *microbiota-derived bacteriocin gaseiricin A*, yang terikat *Keratin 19* di membran plasma sel epitelial usus yang mengatur absorpsi cairan dan sekresi. Penelitian lain, terapi *Debaryomyces hansenii* dapat meringankan diare karena antibiotika. *Debaryomyces hansenii* mengubah struktur bakteri dan mendorong pertumbuhan *lactase-producing bacteria*, seperti *Enterobacter sp. 638* dan *Modestobacter* (Yunxia Li, 2021)

Telah banyak diteliti probiotik dapat meringankan diare yang disebabkan oleh antibiotik. (Valeria Agamennone, 2018) Probiotik dan prebiotik dengan *stressors (nonsteroidal antiinflammatory drug, exercise, and pregnancy)* juga diet dan *barrier* usus sangat berhubungan. *Stressors* umumnya mengurangi fungsi *barrier* hal ini dapat diimbangi dengan suplemen *zinc* atau *glutamine*, vitamin A dan D, *tryptophan*, *cysteine*, dan *fiber*; probiotik dapat secara *direct* dan *indirect* melawan patogen (Camilleri., 2021).

Lactase usus terutama diproduksi oleh *Lactobacillus sp.*, *Bacillus sp.*, *Escherichia coli*, *Bifidobacterium sp.*, *Enterobacter aerogenes* dan *Streptococcus thermophilus*, aktivitas *lactase* usus yang rendah atau kurang dapat menyebabkan diare. (Yunxia Li, 2021) *Bacillus clausii* sebagai terapi diare akut pada anak. (Gianluca Ianiro, 2018)

Helicobacter pylori dapat juga dikurangi dengan pemberian prebiotik. (Matjaž Homan, 2015)

Probiotik pada umumnya aman, tetapi hati-hati pada pasien dengan penyakit yang parah atau kelainan imun, terdapat catatan tetapi jarang, terjadinya sepsis, endokarditis dan abses hepar selama menggunakan *lactobacillus*. Efek samping yang umum adalah konstipasi, *flatulence*, *hiccups*, *nausea*, infeksi, dan *rash*. (Islam, 2016)

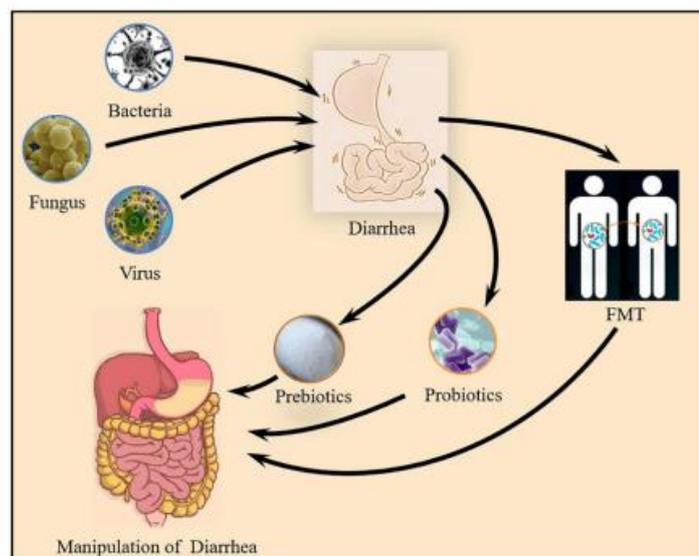
Prebiotik dan Diare

Prebiotik adalah substrat selektif oleh mikroorganisme tubuh untuk kesehatan. Mengonsumsi prebiotik akan meningkatkan mikrobiota usus yang berguna untuk kesehatan. Penelitian membuktikan intervensi prebiotik dapat meningkatkan produksi *SCFA*, yang berfungsi mempertahankan *barrier* usus. Jaringan *lymphoid* usus menginduksi sekret *cytokines* dan *anti-microbial peptides*, seperti *b-defensins*, untuk melawan invasi mikroorganisme. Contoh prebiotik, seperti *fructo oligosaccharide*, *inulin*, *pectin oligosaccharides*, dapat menahan kolonisasi patogen

dengan meniru sebagai reseptor tempat pengikatan patogen tersebut, sehingga tereliminasi dari usus. Penelitian menyebutkan bahwa prebiotik dapat memperpendek durasi diare. (Yunxia Li, 2021)

FMT (*fecal microbiota transplantation*) dan Diare

FMT banyak diteliti secara *biomedicine* dan klinis. FMT adalah transplantasi flora normal dari *feces* manusia normal ke traktus gastrointestinal pasien untuk membangun flora normal usus dengan fungsi yang normal untuk mengobati penyakit di dalam dan di luar usus pasien. Respon klinis FMT pada penyakit: *Clostridium difficile infection*, *inflammatory bowel disease*, diabetes, cancer, liver cirrhosis, dan *brain diseases*. Penelitian dengan hewan coba, tikus *colitis* di induksi *dextran sodium sulfate* (DSS), mikroorganisme *feces* dari donor normal (manusia sehat) akan mengurangi *colitis* dengan regulasi ekspresi gen pro-inflamasi, *antibacterial peptides* dan *mucins*. Penelitian lain membuktikan FMT meningkatkan jumlah bakteri normal di usus dan mengurangi bakteri patogen, juga memicu *mucosa* usus autofagi dan mengurangi kerusakan *barrier* usus karena *E. coli* K88. Efek terapi FMT memprogram ulang mikrobiota usus dan flora normal yang sehat untuk mencegah kolonisasi bakteri patogen. Mikrobiota usus langsung menghambat patogen diare bersamaan dengan menghasilkan sekret antibakteri yang menghambat pertumbuhan bakteri patogen. Contoh: beberapa simbiosis bakteri dapat menghasilkan rantai pendek asam lemak (*short-chain fatty acids* (SCFAs), dapat mengubah pH untuk menghambat pertumbuhan bakteri patogen. Penelitian tentang mekanisme FMT masih terbatas sehingga perlu penelitian lebih lanjut. (Yunxia Li, 2021)



Gambar: Mikrobiota usus dan diare, jamur, virus, probiotik dan fecal microbiota transplantation (FMT)

Kesimpulan:

Probiotik tidak hanya mencegah pertumbuhan bakteri patogen tetapi juga meningkatkan kemampuan antipatogen melawan mikrobiota penyebab diare. Probiotik dan prebiotik dapat memperpendek durasi dan keparahan diare. Pencegahan diare dengan probiotik dan prebiotik yaitu mengurangi insiden reinfeksi diare. Dosis dan penggunaan probiotik masih perlu penelitian lebih lanjut.

Ucapan Terima Kasih

Terimakasih saya ucapkan kepada DR. dr Ayling Sanjaya dan dr. Jemima Lewi Santoso, Departemen Biomedik, dan departemen Fakultas Kedokteran Universitas Wijaya Kusuma Surabaya. Panitia

Seminar Nasional COSMIC ke 3 yang telah memberikan kesempatan untuk berperan serta dalam seminar ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Camilleri., M. (2021). Human Intestinal Barrier: Effects of Stressors, Diet, Prebiotics, and Probiotics. *Clinical and Translational Gastroenterology*, 1-8.
- David Schnadower, K. J. (2021). Association Between Diarrhea Duration and Severity and Probiotic Efficacy in Children with Acute Gastroenteritis. *Am J Gastroenterol.* , 1523-1532.
- David Schnadower, R. E. (2020). Association between Age, Weight, and Dose and Clinical Response to Probiotics in Children with Acute Gastroenteritis. *The Journal of Nutrition Nutrition and Disease*, 65-72.
- Gianluca Ianiro, G. R. (2018). Bacillus clausii for the Treatment of Acute Diarrhea in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients* , 1-15.
- Guadalupe Gonzalez-Ochoa, L. K.-M.-G.-F.-G. (2017). Modulation of rotavirus severe gastroenteritis by the combination of probiotics and prebiotics. *Arch Microbiol*, 953–961.
- Islam, S. U. (2016). Clinical Uses of Probiotics. *Medicine*, 1-5.
- Iva Hojsak, V. F.-M. (2018). Guidance on the use of probiotics in clinical practice in children with selected clinical conditions and in specific vulnerable groups. *Acta Pædiatrica*, 927–937.
- Matjaž Homan, R. O. (2015). Are probiotics useful in Helicobacter pylori eradication? *World Journal of Gastroenterology*, 10644-10653.
- Valeria Agamennone, C. A. (2018). A practical guide for probiotics applied to the case of antibiotic-associated diarrhea in The Netherlands. *BMC Gastroenterology* , 1-12.
- Yunxia Li, S. X. (2021). Gut Microbiota and Diarrhea an updated review. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* , 8.