

Laporan kasus berbasis bukti

Manfaat Pemberian Probiotik pada Diare Akut

Diana Rahmi, Pramita Gayatri

Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RS Dr Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Latar belakang. Beberapa penelitian membuktikan bahwa probiotik bermanfaat pada diare akut dan diharapkan dapat mengurangi durasi dan frekuensi diare serta gejala lain seperti demam serta muntah

Tujuan. Mengevaluasi kegunaan probiotik pada diare akut berdasarkan bukti ilmiah

Metode. Penelusuran pustaka *database* elektronik : Pubmed, Cochrane, Highwire.

Hasil. Dua metaanalisis mengenai efek probiotik terhadap diare akut mendapatkan probiotik secara bermakna durasi diare dibandingkan kontrol (-0,67; KI 95%, -0,95 sampai -0,38, $p < 0,00001$) dan *mean duration* diare berkurang bermakna pada kelompok probiotik (86,4 jam) dan 115,2 jam pada kelompok plasebo ($p = 0,0001$). Uji klinis acak tersamar mendapatkan pemberian probiotik *single strain* mempersingkat durasi diare dibandingkan pada kelompok probiotik *multiple strain* ($p = 0,004$). Uji klinis acak tersamar menggunakan probiotik *Lactobacillus GG* dengan placebo mendapatkan jumlah hari diare kembali ke konsistensi normal lebih singkat pada kelompok probiotik ($p = 0,002$), tetapi penelitian di India tidak mendapatkan perbedaan bermakna dalam durasi diare.

Kesimpulan. Penelitian terhadap efektifitas pemberian probiotik pada diare akut masih beragam meskipun sebagian besar menunjukkan efektifitas dalam menurunkan lama dan frekuensi diare, hal ini mungkin dipengaruhi oleh *strain probiotic* yang diberikan.

Sari Pediatri 2015;17(1):76-80.

Kata kunci: diare akut, probiotik, anak

The Effect of Probiotik on Acute Diarrhea

Diana Rahmi, Pramita Gayatri

Background. Several clinical trial showed that probiotic is effective in shortening duration of acute diarrhea, and other symptoms during diarrhea.

Objectives. To evaluate the evidence for probiotic use in treatment of acute diarrhea in children.

Methods. Literature search use the electronic database: Pubmed, Cochrane, Highwire

Results. Two meta-analysis showed that probiotic significantly decrease the duration of diarrhea compare to control groups (-0,67; KI 95%, -0,95 to -0,38, $p < 0,00001$), mean duration time was shorter in probiotic group (86.4 hours) compare to placebo group (115.2 hours). Randomized, double-blind clinical trial showed that single strain *Lactobacillus GG* was associated with a shorter diarrhea duration ($p = 0,0001$) and also shorten for normalized stool consistency ($p = 0,002$), but clinical trial in India showed that probiotic was not effective in shortening the duration of diarrhea.

Conclusions. Clinical trial of probiotic still vary but majority showed that probiotic are effective for acute diarrhea in shortening the duration and stool frequency, it may influence by strain type of probiotic. **Sari Pediatri** 2015;17(1):76-80.

Keywords: acute diarrhea, probiotic, children.

Alamat korespondensi: DR. Dr. Pramita Gayatri, Sp.A(K) . Departemen Ilmu Kesehatan Anak FKUI. Jalan Diponegoro no.71, Jakarta, 10430, Indonesia. Telepon +6221-3915665. E-mail: pramitagd@idai.or.id, pramitagd@yahoo.com

Terapi diare akut berdasarkan panduan WHO adalah cairan rehidrasi oral dan Zink untuk mengatasi kehilangan cairan dan elektrolit, tetapi tidak mengurangi durasi dan frekuensi diare. Penggunaan probiotik sebagai salah satu terapi diare akut telah banyak dilakukan. Beberapa penelitian membuktikan bahwa probiotik bermanfaat pada diare akut, terbukti mengurangi durasi dan frekuensi diare, serta tidak ada laporan efek samping yang serius.² Berdasarkan hal tersebut maka diajukan pertanyaan klinis sebagai berikut, “Apakah suplementasi probiotik bermanfaat dalam terapi diare akut pada anak?”

Kasus

Anak lelaki, usia 2 tahun dibawa orangtua ke IGD RSCM Jakarta, dengan keluhan buang air besar lebih dari 8 kali perhari sejak dua hari sebelum masuk rumah sakit. Dua hari sebelum masuk rumah sakit pasien mengalami diare 7-8x/hari, konsistensi cair, tidak disertai lendir dan darah. Keluhan demam dan muntah tidak ada. Satu hari sebelum masuk rumah sakit terdapat diare 4-5 x/hari, muntah 2 x/hari, tetapi tidak ada demam. Namun keesokan harinya, pasien mulai lemas dan tidak mau makan dan minum, diare, muntah 2-3 x/hari, dan demam 39°C. Pemeriksaan fisis saat datang di RSCM, didapatkan lemah, demam, takikardia, kelopak mata cekung, dan mukosa mulut kering. Abdomen datar lemas, dan turgor cukup. Ekstremitas tampak perfusi perifer baik. Pasien didiagnosis diare akut dengan dehidrasi ringan sedang. Pasien mendapat cairan rehidrasi oral dan diobservasi selama 3 jam. Setelah dehidrasi teratasi, pasien diizinkan rawat jalan. Pengobatan yang diberikan adalah cairan rehidrasi oral 100 ml setiap diare, zink dan probiotik **LACTO B®** (10^9 CFU/g *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium longum*, *Streptococcus thermophilus*). Satu hari setelah perawatan pasien sudah tidak diare, tidak ada demam, tidak ada mual dan muntah.

Metode penelusuran literatur

Untuk menjawab pertanyaan klinis, dilakukan penelusuran pustaka secara *online* menggunakan *database* elektronik (Pubmed, Cochrane dan Highwire) dengan menggunakan batasan uji klinik pada manusia dan bahasa pengantar Inggris. Kata kunci adalah

probiotic, acute diarrhea, therapy. Terdapat enam artikel yang terpilih dan kemudian menjalani telaah kritis untuk menentukan apakah artikel tersebut sah, penting dan dapat diterapkan pada pasien. *Level of evidence* ditentukan berdasarkan klasifikasi yang dikeluarkan oleh *Oxford Centre for Evidence-based Medicine*.³

Hasil penelusuran kepustakaan

I. Studi meta-analisis (*level of evidence I*)

1. Metaanalisis tahun 2012 mengenai efek probiotik terhadap diare akut, terdiri atas 20 uji klinis acak dengan kontrol plasebo. Melibatkan 3867 subyek penelitian. Keluaran dari 19 penelitian adalah durasi diare pada kelompok yang diberi probiotik dibandingkan kelompok kontrol adalah -0.67 (KI95%, -0,95 sampai -0,38, $p < 0,0001$). Disimpulkan probiotik menurunkan durasi diare secara bermakna, tetapi luaran terhadap lama muntah, lama rawat dan jumlah feses tidak bermakna.⁴
2. Metaanalisis dari 63 penelitian yang melibatkan 8014 subyek penelitian dengan luaran primer durasi diare, jumlah subyek yang masih diare hingga >4 hari dan frekuensi diare saat intervensi hari ke-2. Didapatkan bahwa probiotik menurunkan durasi diare (*mean difference* 24,76 jam; 95% KI, 15,9 – 33,6 jam, $n=4555$), diare >4 hari (RR 0,41; 0,32 – 0,53, $n=2853$), frekuensi diare saat intervensi hari ke-2 (*mean difference* 0,80; 0,45-1,14, $n=2751$). *Mean duration* diare berkurang secara bermakna pada kelompok yang mendapat probiotik ($n=50$, 86,4 jam pada probiotik dan 115,2 jam pada kelompok plasebo. $p=0,001$). Frekuensi diare saat hari ke-3 ($p=0,01$) dan hari ke-6 ($p=0,001$) berkurang pada kelompok probiotik.²

II. Uji klinis acak tersamar ganda (*randomized clinical trial*) (*level of evidence II*)

1. Sebuah uji klinis acak tersamar ganda dilakukan untuk membandingkan dua jenis sediaan probiotik (*single strain* dan *multiple strain*) dengan plasebo. Jumlah subjek 64 anak, berusia 1-23 bulan, dibagi menjadi tiga kelompok, yaitu kelompok yang mendapat

cairan rehidrasi oral dan plasebo, mendapat cairan rehidrasi oral dan *Saccharomyces boulardii*, dan mendapat cairan rehidrasi oral ditambah *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Bifidobacterium longum* dan *Saccharomyces boulardii*. Total durasi diare pada anak yang mendapat *single strain* lebih singkat secara bermakna ($p=0,04$) dibandingkan dengan kelompok *multiple strain* dan kontrol. Jumlah anak yang mengalami demam sama pada ketiga kelompok, tetapi lama demam lebih singkat pada kelompok *single strain* dibandingkan plasebo ($p=0,0042$). Jumlah anak yang mengalami muntah tidak berbeda di antara ketiga kelompok, tetapi lama muntah kelompok *multiple strain* lebih singkat jika dibanding plasebo.⁵

2. Dilakukan uji klinis acak tersamar ganda pada 67 anak berusia 2 bulan hingga 7 tahun. Uji klinis bertujuan membandingkan antara penggunaan probiotik (*Lactobacillus acidophilus* dan *Bifidobacterium bifidum*) yang disimpan pada suhu 4°C (kelompok A), probiotik yang disimpan pada suhu 28-32°C (suhu kamar, kelompok B) dan plasebo (kelompok C). Terdapat penurunan lama diare pada pasien dari kelompok A dan B (34,1 dan 34,8 jam) dibandingkan kelompok C (58 jam, $p<0,01$). Penurunan frekuensi diare pada kelompok A dan B (7,3 dan 8 kali perhari) dibandingkan plasebo (15,9 $p<0,01$), sedangkan jumlah kebutuhan cairan rehidrasi oral dan jumlah hari rawat inap tidak berbeda bermakna di antara ketiga kelompok.⁶
3. Dilakukan penelitian uji klinis acak tersamar pada 129 anak dengan diare akut, membandingkan probiotik *Lactobacillus GG* dengan plasebo. Tidak didapatkan perbedaan bermakna jumlah hari diare (LGG 60 jam dibandingkan plasebo 74 jam, $p=0,37$). Di antara pasien yang mengalami diare >2 hari, jumlah hari diare kembali ke konsistensi normal lebih singkat pada kelompok probiotik (LGG 51 jam dibandingkan dengan kontrol 74 jam, $p=0,02$), kelompok probiotik memiliki episode demam yang lebih singkat (LGG 3,5 dibandingkan plasebo 7, $p=0,02$)⁷ (*Level of evidence II*).
4. Dilakukan penelitian uji klinis acak tersamar

di India pada 148 anak dengan diare akut, membandingkan penggunaan *Lactobacillus sporogen* dengan plasebo. Pada akhir penelitian didapatkan jumlah hari rawat di antara kedua kelompok tidak berbeda bermakna (89,7% pasien dari kelompok terapi dan 82,9% pasien dari kelompok kontrol, setelah dirawat selama 5 hari). Selanjutnya, lama diare ($p=0,5$), frekuensi b.a.b ($p=0,05$), asupan cairan rehidrasi oral ($p=0,2$) tidak berbeda bermakna di antara kedua kelompok.⁸

Pembahasan

Probiotik berisi mikroorganisme hidup dalam makanan yang difermentasi sehingga membuat keseimbangan mikroflora intestinal lebih baik.⁹ Probiotik yang paling banyak digunakan adalah dua genus yaitu, *lactobacillus* dan *bifidobacterium*. Pada umumnya, mikroorganisme probiotik berasal dari kelompok *lactic acid-producing bacteria* (LAB) yang mampu mencerna sakarida secara anaerob dan memproduksi asam laktat. Mekanisme kerja probiotik belum dapat dijelaskan dengan pasti, diduga mekanisme dampak probiotik dalam pencegahan diare melalui perubahan lingkungan mikro lumen usus (pH, oksigen) produksi bahan anti mikroba terhadap beberapa patogen usus, kompetisi nutrien, mencegah adesi kuman patogen pada enterosit, modifikasi toksin atau reseptor toksin, peningkatan toleransi terhadap laktosa, meningkatkan sistem imun, efek anti-alergi, pencegahan penyakit kardiovaskular, dan pencegahan kanker.^{9,10}

Terapi utama pada diare akut adalah mengganti kehilangan cairan dan elektrolit menggunakan cairan rehidrasi oral dan zink. Saat ini, probiotik diharapkan dapat menjadi terapi penunjang pada diare akut. Beberapa penelitian melaporkan bahwa penggunaan probiotik dapat menurunkan durasi diare lebih dari 3 hari dibanding plasebo.⁶ Pada uji klinis acak tersamar yang dilakukan dengan membagi subyek menjadi 3 kelompok didapatkan bahwa lama diare lebih singkat pada kelompok yang mendapat *single strain saccharomices boulardii*. Metaanalisis yang dilakukan oleh Guandalini mendapatkan bahwa dosis minimal probiotik 5×10^9 CFU.¹⁰ Sementara *Natural Health Products Directorate of Canada* secara umum merekomendasikan dosis 5×10^9 CFU sehari selama 5 hari. Dosis 10^6 sampai 10^9 CFU per hari dilaporkan

sebagai dosis minimum yang masih efektif untuk tujuan terapeutik.¹¹

Penelitian yang membandingkan kelompok *Lactobacillus GG* dengan kelompok plasebo mendapatkan hasil bahwa lama diare dan frekuensi diare tidak berbeda di antara kedua kelompok. Keterbatasan penelitian ini adalah definisi yang digunakan mengenai waktu kesembuhan diare, yaitu antara pertama kali terdapat feses dengan konsistensi cair hingga terdapat feses dengan konsistensi normal. Pasien yang sudah tidak diare, tetapi belum buang air besar hingga hari ke-5 dianggap sebagai pasien yang mengalami diare >5 hari.⁷ Penelitian yang dilakukan di India dengan menggunakan *Lactobacillus sporogen* mendapatkan hasil bahwa tidak ada perbedaan dalam lama diare, frekuensi diare, dan lama rawat antara kelompok yang mendapat probiotik dengan kelompok kontrol. Beberapa perbedaan situasi antara negara maju dan berkembang seperti sanitasi, ASI eksklusif, tingkat sosial ekonomi, pendidikan orang tua, dan iklim diduga berpengaruh terhadap efektifitas probiotik.⁸

Berdasarkan dua metaanalisis yang dibahas, didapatkan bahwa probiotik terbukti dapat mengurangi lama diare dan demam secara bermakna dibandingkan kelompok kontrol. Metaanalisis dari *Cochrane* mendapatkan bahwa probiotik dapat menurunkan durasi diare. Efek dari probiotik tergantung dari jenis probiotik yang digunakan, single atau kombinasi, dosis probiotik, dan etiologi diare. Hasil maksimal didapat dengan menggunakan probiotik multi *strain* dengan dosis yang tinggi, dan di antaranya terdapat *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus GG* atau *Saccharomyces boulardii*. *Lactobacillus rhamnosus GG* memiliki resistensi yang baik terhadap asam lambung dan garam empedu, membuat kolonisasi dalam usus dan menghasilkan substansi antimikroba, sehingga memberikan manfaat pada kesehatan manusia.¹² Efek samping pemberian probiotik antara lain peningkatan produksi gas, rasa tidak nyaman pada perut, mual, muntah, diare, atau konstipasi. Pada suatu penelitian yang menilai efektifitas *Lactobacillus reuteri* pada kasus kolik infantil, diberikan 10^8 CFU selama 21 hari dan tidak didapatkan efek samping yang terjadi.¹³

Kesimpulan dan saran

Efektifitas probiotik dalam menurunkan lama dan frekuensi diare serta gejala lainnya tergantung dari

jenis probiotik, probiotik tunggal atau kombinasi, dosis probiotik dan etiologi diare. Beberapa penelitian menunjukkan efektifitas penggunaan probiotik pada diare akut, tetapi penggunaan probiotik untuk diare akut sebagai panduan pelayanan masih belum dapat diterapkan karena terkait masalah biaya dan kebijakan kesehatan.

Diperlukan penelitian yang membandingkan efektifitas antara *strain* probiotik yang berbeda sehingga didapatkan probiotik yang mana yang paling bermanfaat serta menentukan dosis dan lama yang tepat untuk mendapatkan efek yang optimal. Diperlukan penelitian untuk menilai efek jangka panjang probiotik dan bagaimana angka kekambuhan diare akut setelah pemberian terapi probiotik.

Daftar pustaka

1. Azemi M, Jaha VI, Kolgreci S, Berisha M, Jakupi, Gashia S, dkk. Causes of infectious diarrhea in infants treated at pediatric clinic. *Med Arh* 2013;67:17-21.
2. Allen SJ, Martinez EG, Gregorio GV, Dans LF. Probiotics for treating acute infectious diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;11:1-126.
3. Oxford Centre of Evidence-Based Medicine. Oxford Centre of Evidence-Based Medicine Levels of Evidence (March 2009). Diakses pada tanggal 30 Agustus 2014. Diunduh dari: www.cebm.net.
4. Salari P, Nikfar S, Abdollahi M. A meta-analysis and systemic review on the effect of probiotics in acute diarrhea. *Inflam Allerg Drug Targets* 2012;11:3-14.
5. Grandy G, Medina M, Soria R, Teran CG, Araya M. Probiotics in the treatment of acute rotavirus diarrhea. A randomized, double-blind, controlled trial using two different probiotic preparations in Bolivian children. *BMC* 2010;10:2-7.
6. Rerksuppaphol S, Rerksuppaphol L. *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium bifidum* stored at ambient temperature are effective in the treatment of acute diarrhea. *Ann Trop Paed* 2010;30:299-304.
7. Nixon AF, Cunningham SJ, Cohen HW, Crain EF. The effect of lactobacillus GG (LGG) on acute diarrheal illness in the pediatric emergency department (PED). *Pediatr Emerg Care* 2012; 28: 1048-51.
8. Dutta P, Mitra U, Dutta S, Rajendran K, Saha TK, Chatterjee. Randomised controlled clinical trial of *Lactobacillus sporogens* (*Bacillus coagulans*), used as probiotic in clinical practice, on acute watery diarrhea in children. *Trop Med Int Health* 2011;16:555-61.
9. Subagyo B, Santoso NB. Diare akut. Dalam: Juffrie M, Oswari

- H, Soenarto S, dkk, penyunting. Buku ajar gastroentero-hepatologi. Jakarta: UKK-gastroentero-hepatologi IDAI; 2010.h.87-120.
10. Schrezenmeir J, de Vrese M. Probiotics, prebiotics, and synbiotics – approaching a definition. *Am J Clin Nutr.* 2001;73:361–64.
 11. Szajewska H, Setty M, Mrukowicz J, Guandalini S. Probiotics in gastrointestinal diseases in children: hard and not-so-hard evidence of efficacy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006;42:454-75.
 12. Irvine EJ, Whitehead WE, Chey WD, Matsueda K, Shaw M, Talley NJ, dkk. Design of treatment trials for functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterol* 2006;130:1538–51.
 13. Szajewska H, Gyrczuk E, Horvath A. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 for the Management of Infantile Colic in Breastfed Infants: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial *J Pediatr* 2013;162:257-62.