



Akreditasi PP IAI-2 SKP

Probiotik sebagai Pencegahan Diare terkait Antibiotik pada Anak

Marissa Leviani Hadiyanto,¹ Sedyo Wahyudi²¹Fakultas Kedokteran Unika Atma Jaya, Jakarta, Indonesia²Dokter Spesialis Anak RS Panti Wilasa Dr. Cipto, Semarang, Indonesia

ABSTRAK

Hampir setiap antibiotik berpotensi menyebabkan diare, antibiotik spektrum luas yang menargetkan bakteri anaerob memiliki insiden diare terkait antibiotik lebih tinggi. Diare terkait antibiotik muncul ketika antibiotik mengganggu keseimbangan ekologi mikrobiota dalam saluran cerna, dengan mengubah keragaman dan jumlah bakteri di usus. Gambaran klinis diare terkait antibiotik pada anak bervariasi, mulai dari diare ringan encer menyempit terkadang disertai darah, hingga kolitis hemoragik disertai toksemia. Probiotik telah diusulkan untuk pencegahan diare terkait antibiotik pada anak, di antaranya *Lactobacillus sp.*, *Saccharomyces sp.*, *Streptococcus sp.*, *Bifidobacterium sp.*, dan *Bacillus sp.*

Kata kunci: Diare terkait antibiotik pada anak, probiotik

ABSTRACT

Every antibiotic has the potential to cause diarrhea, broad-spectrum antibiotics that target anaerobic bacteria have a higher incidence of antibiotic-associated diarrhea. Antibiotic-associated diarrhea occurs when antibiotics disrupt the ecology of the intestinal microbiota by altering the diversity and numbers of bacteria in the gut. The clinical features of pediatric antibiotic-associated diarrhea are variable, ranging from mild self-limited diarrhea through explosive watery diarrhea with occasional blood to severe hemorrhagic colitis and toxemia. Probiotics have been proposed for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children, including *Lactobacillus sp.*, *Saccharomyces sp.*, *Streptococcus sp.*, *Bifidobacterium sp.*, and *Bacillus sp.* **Marissa Leviani Hadiyanto, Sedyo Wahyudi. Probiotics as Prevention to Antibiotic-associated Diarrhea in Children.**

Keywords: Pediatric antibiotic associated diarrhea, probiotics

PENDAHULUAN

Saluran cerna manusia dikolonisasi oleh ratusan mikroorganisme berbeda yang bersama-sama membentuk mikrobiota usus. Antibiotik memiliki peran penting dalam pengobatan penyakit infeksi anak, namun antibiotik juga memiliki efek samping di antaranya diare. Diare terkait antibiotik merupakan diare yang terjadi selama atau setelah pengobatan antibiotik dengan mengeksklusi etiologi lain.^{1,2}

Secara klinis, diare terkait antibiotik dapat berupa diare ringan hingga kolitis pseudomembran. Pada sebagian besar diare terkait antibiotik tidak ditemukan patogen, namun pada kasus yang berat dan disertai

penyakit kronis lain (*inflammatory bowel disease*, *cystic fibrosis*, dan keganasan) dapat ditemukan agen kausatif *Clostridium difficile*.³ Risiko diare terkait antibiotik lebih tinggi pada penggunaan *aminopenicillins* tanpa/dengan *clavulanate*, *cephalosporin*, *clindamycin*, dan secara umum, antibiotik yang aktif melawan bakteri anaerob.^{3,4} Pada *review* Cochrane tahun 2019, kejadian diare terkait antibiotik sangat bervariasi antar studi, yaitu 2% hingga 80%.² Diare terkait antibiotik ini penting dibahas karena ketidakseimbangan mikrobiota usus di awal kehidupan anak dapat menyebabkan obesitas, alergi, asma, *inflammatory bowel disease*, gangguan autoimun, dan abnormalitas pertumbuhan serta perkembangan di kemudian hari.¹

Berdasarkan beberapa *randomized controlled trial* (RCT) dan hasil ulasan Cochrane 2019, probiotik digunakan sebagai profilaksis untuk mencegah diare terkait antibiotik pada anak.² Probiotik merupakan mikroorganisme hidup yang jika diberikan dalam jumlah cukup dapat memberikan efek positif.³ Menurut pedoman European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) tahun 2016, beberapa *strain* probiotik yang efektif mencegah diare terkait antibiotik adalah *Bacillus sp.*, *Bifidobacterium sp.*, *Lactobacilli sp.*, *Lactococcus sp.*, *Saccharomyces sp.*, atau *Streptococcus sp.*, baik secara tunggal maupun kombinasi.¹⁻³

Alamat Korespondensi email: marissalevianihadiyanto@gmail.com

EPIDEMIOLOGI

Dalam ulasan Cochrane 2019, kejadian diare terkait antibiotik sangat bervariasi dari satu studi ke studi lainnya, mulai dari 2% hingga 80%.² Haran, dkk. mendapatkan 18% pasien anak di Instalasi Gawat Darurat mengalami diare terkait antibiotik, baik yang menggunakan terapi antibiotik oral maupun antibiotik intravena.⁴ Hampir setiap antibiotik berpotensi menyebabkan diare, antibiotik spektrum luas yang menarget bakteri anaerob dan sulit diserap saluran cerna memiliki insiden diare terkait antibiotik yang lebih tinggi.⁵

Beberapa antibiotik yang berisiko tinggi menimbulkan diare adalah *clindamycin*, *ampicilin*, *amoxycilin*, *macrolides* (terutama *azithromycin*), dan *cephalosporin* terlebih apabila dikonsumsi secara oral. Antibiotik yang berisiko rendah adalah golongan *penicillin*, *cotrimoxazole*, dan *ciprofloxacin*.⁶⁻¹⁰ Pasien yang mendapat lebih dari 2 antibiotik juga memiliki kemungkinan 78% lebih besar mengalami diare terkait antibiotik dibanding pasien yang mendapat 1 terapi antibiotik.⁸

Hasil *follow up* pemberian profilaksis probiotik selama ±7 hari, insiden diare terkait antibiotik pada anak yang mendapat probiotik hanya 8% dibandingkan 19% pada grup kontrol.² Berdasarkan metanalisis Hempel, dkk. dari 16 RCT, didapatkan bahwa profilaksis probiotik pada bayi dan anak dapat mengurangi risiko diare terkait antibiotik, dengan mayoritas menggunakan intervensi *Lactobacillus sp.* tunggal atau kombinasi dengan *strain* lainnya. Hasil serupa pada metaanalisis Johnston, dkk. atas 21 RCT yang melibatkan 3255 anak-anak, disimpulkan bahwa probiotik dapat menurunkan risiko diare terkait antibiotik hingga 52%; *strain* yang paling sering digunakan adalah *Lactobacillus rhamnosus GG* dan *Saccharomyces boulardii*.³ Dalam sebuah percobaan selama 4 minggu pada pasien diare terkait antibiotik koinfeksi *Clostridium difficile*, pemberian 4 kapsul probiotik (*Lactobacillus* dan *Bifidobacterium*) dapat mengurangi durasi diare *C. difficile* secara signifikan.⁵

PATOGENESIS

Diare terkait antibiotik muncul jika antibiotik mengganggu keseimbangan ekologi mikrobiota saluran cerna, dengan mengubah keragaman dan jumlah bakteri usus. Peningkatan kolonisasi mikroorganisme

patogen seperti *Clostridium difficile* ditemukan pada hampir 20% kasus diare terkait antibiotik; mikroorganisme patogen lain yang juga berhubungan di antaranya *Clostridium perfringens*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumonia*, *Staphylococcus aureus*, dan *Candida Sp.*^{5,6}

Perubahan ini dapat memengaruhi kapasitas mikrobiota baik untuk menahan invasi mikroorganisme patogen maupun pertumbuhan berlebih spesies patogen oportunistik endogen.⁶ Antibiotik menyebabkan hilangnya *Clostridium* dan *Bacteroides*, yang dikenal penting dalam produksi asam lemak rantai pendek (SCFA) dan metabolisme karbohidrat yang tidak tercerna.^{7,9,10} Kehilangan kedua bakteri tersebut dapat menurunkan integritas metabolik epitel usus yang menggunakan asam lemak rantai pendek tersebut sebagai energi saat terjadi lingkungan tinggi osmotik dan cairan tertarik ke dalam lumen usus.¹⁰ Pada individu sehat, sekitar 95% asam empedu luminal akan diserap kembali di ileum distal, hanya sebagian yang dimodifikasi oleh bakteri usus dan kemudian diekskresikan. Antibiotik mengganggu proses ini dan mengakibatkan peningkatan asam empedu di kolon yang menghambat proses transpor ion di epitel

usus dan meningkatkan kerentanan terhadap infeksi *C. difficile*.⁵ Diare terkait antibiotik dapat terjadi akibat efek gabungan ini.¹⁰

Empat stadia diare terkait antibiotik dapat dikenali berdasarkan gambaran histopatologi mukosa kolon (**Tabel 1**). Kebanyakan anak ketika mengeluhkan diare, sedang mengalami stadium II, yang ditandai dengan eritema ringan dan edema mukosa kolon. Leukosit feses dapat dideteksi pada 50% kasus, sedangkan sel darah merah dalam tinja hampir selalu ditemukan pada tiap kasus diare terkait antibiotik. Pada pemeriksaan histopatologi dapat ditemukan nodul/plak *pseudomembranous colitis* yang menunjukkan lesi mirip jamur disertai tumpukan fibrin, sel darah merah, dan leukosit.⁷

MANIFESTASI KLINIS

Gambaran klinis diare terkait antibiotik bervariasi, mulai dari diare ringan yang dapat sembuh sendiri hingga diare encer menyemprot terkadang disertai darah hingga kolitis hemoragik disertai toksemia. Anak dengan toksemia dapat menunjukkan gejala demam, kram, dan nyeri perut, mual, muntah, dehidrasi gangguan elektrolit, *protein losing enteropathy*, dan hipoalbuminemia. Gejala yang sangat berat namun jarang, yaitu

Tabel 1. Stadium diare terkait antibiotik berdasarkan gambaran histopatologi mukosa kolon.⁷

Stadium	Gambaran Histopatologi
Stadium 1	Normal
Stadium 2	Eritema ringan dan edema
Stadium 3	Mukosa hemoragik, granular, dan rapuh
Stadium 4	Pembentukan <i>pseudomembranous</i>

Tabel 2. Dosis probiotik untuk pencegahan diare terkait antibiotik.¹²

Jenis Probiotik	Dosis	Frekuensi
<i>Saccharomyces boulardii</i>	250 mg	2 kali sehari
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> / <i>Lactobacillus GG</i>	10 ¹⁰ CFU	1-2 kali sehari
<i>Bifidobacterium lactis</i> + <i>Streptococcus thermophilus</i>	10 ⁷ + 10 ⁹ CFU	1-2 kali sehari

CFU: colony forming unit

Tabel 3. Kombinasi probiotik untuk pencegahan diare terkait antibiotik.³

Jenis Kombinasi Probiotik	Acuan	Hasil Mengurangi Risiko Diare Terkait Antibiotik
<i>Bacillus lactis</i> dan <i>Streptococcus thermophiles</i>	1 RCT (n=157 usia 6-36 bulan), dibandingkan plasebo	Signifikan berefek
<i>L acidophilus</i> dan <i>L bulgaricus</i>	1 RCT (n=38), dibandingkan plasebo (laktosa)	Tidak berefek
<i>Lacidophilus</i> dan <i>Bifidobacterium infantis</i>	1 RCT (n=38), dibandingkan plasebo (gula)	Tidak berefek
<i>L acidophilus</i> , <i>L rhamnosus</i> , <i>L bulgaricus</i> , <i>L casei</i> , <i>Streptococcus thermophiles</i> , <i>B infantis</i> , dan <i>B. breve</i>	1 RCT (n=66), dibandingkan plasebo	Signifikan berefek
Yogurt (susu fermentasi berisi <i>Streptococcus thermophilus</i> dan <i>L delbrueckii</i>)	<i>Systematic review</i>	Tidak berefek

megakolon toksik, perforasi kolon, peritonitis, dan syok yang berpuncak pada kematian. Manifestasi klinik masih dapat terjadi beberapa hari bahkan dua hingga empat minggu setelah penghentian terapi antibiotik penyebab.^{3,7}

PROBIOTIK SEBAGAI PROFILAKSIS

Probiotik telah diusulkan untuk pencegahan dan pengobatan berbagai gangguan gastrointestinal, termasuk diare terkait antibiotik. Probiotik berisi mikroba hidup yang dapat memperbaiki ketidakseimbangan ekologi mikrobiota usus dan mengurangi kolonisasi bakteri patogen.^{3,6,10,11} Berbagai spesies probiotik yang telah banyak dipelajari adalah *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus GG*, *Lactobacillus acidophilus*, *Saccharomyces boulardii*, *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium*, dan *Bacillus*.^{2,3,10} Risiko terjadinya diare terkait antibiotik berkurang signifikan jika probiotik dikonsumsi minimal 5×10^9 colony forming units (CFUs) tiap hari. Review Cochrane 2019 dan ESPGHAN menyarankan konsumsi *Lactobacillus rhamnosus* dan *S. boulardii* sekitar $5-40 \times 10^9$ CFU; dua spesies probiotik yang paling tepat untuk mencegah diare terkait antibiotik pada anak.^{3,5} Berdasarkan analisis Wayan, *et al*, dari RSUP Sanglah, dosis probiotik untuk diare terkait antibiotik bervariasi (**Tabel 2**).¹²

Berdasarkan pedoman ESPGHAN 2016, terdapat kombinasi *strain* probiotik yang secara signifikan berefek ataupun tidak berefek mengurangi diare terkait antibiotik.³ (**Tabel 3**)

Probiotik dapat melawan mikroorganisme patogen dengan berbagai cara. Pertama, probiotik berkompetisi dengan patogen untuk melekatkan diri ke mukosa gastrointestinal dan mendapatkan nutrisi. Probiotik dapat mensintesis *short chain fatty acid* (SCFA), *polyamines*, serta antioksidan yang merupakan bahan penting dalam menjaga keseimbangan ekologi mikrobiota usus.^{5,6} Selain itu, probiotik dapat mencegah patogenitas dengan mengganggu persinyalan antar patogen dan memodulasi sistem imun mukosa lokal. Modulasi sistem imun oleh probiotik dilakukan dengan sekresi IgA di dalam lumen

Tabel 4. Probiotik di Indonesia¹⁵

Komposisi	Dosis
<i>Lactobacillus acidophilus</i> 2×10^8 CFU, <i>Lactobacillus rhamnosus</i> 2×10^8 CFU, <i>Bifidobacterium longum</i> $8,5 \times 10^7$ CFU, <i>Bifidobacterium bifidum</i> $8,5 \times 10^7$ CFU, <i>Streptococcus thermophilus</i> $6,8 \times 10^8$ CFU, vitamin E 8,125 mg, vitamin A 3,60 mg, pyridoxine HCl 1,13 mg, vitamin B2 0,75 mg, thiamine HCl 0,70 mg.	1-2 x1 sachet/hari
<i>Lactobacillus acidophilus</i> dan <i>Bifidobacterium longum</i> 5×10^9 CFU, fructoligosaccharides (FOS) 15%	2 x 1 kapsul/hari
<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i> , dan <i>Bifidobacterium longum</i> 1×10^7 , Vitamin C 10 mg, Vitamin B1 0,5 mg, Vitamin B2 0,5 mg, Vitamin B6 0,5 mg, Niasin 2 mg, Protein 0,02 gram, Lemak 0,1 gram, energi 3,4 kalori	Anak 1-6 tahun: 3x1 sachet/hari Bayi <1 tahun: 2x1 sachet/hari
Rice starch, Maltodextrin, <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus salivarius</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Bifidobacterium lactis</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Lactococcus lactis</i>	Anak \geq 2 tahun: 2-3 x 1 sachet/hari. Anak 1-2 tahun: 1-2 x 1 sachet/hari.
<i>Lactobacillus reuteri</i> 1×10^8 CFU, minyak bunga matahari (<i>sun flower oil</i>), medium chain triglyceride oil, silicon dioxide	1x 5 tetes/hari
<i>Lactobacillus acidophilus</i> dan <i>Lactococcus rhamnosus</i> 4×10^9 CFU	1 x1 sachet/hari

gastrointestinal yang bertujuan mencegah kolonisasi mikroorganisme patogen.^{13,14} Probiotik merupakan kelompok bakteri yang mampu memproduksi asam laktat dari karbohidrat, sehingga pH lingkungan saluran cerna menurun; dalam suasana asam ini bakteri probiotik dapat tumbuh subur, sedangkan bakteri patogen akan mati. Probiotik juga memproduksi bakteriosin dan merangsang produksi musin epitel usus yang akan menghambat perlengkatan mikroorganisme patogen ke mukosa saluran cerna.^{5,6,11,13,14}

Selain fungsi di atas, spesies *Lactobacillus* mampu mencegah pembusukan makanan, memproduksi antioksidan dan beberapa macam vitamin, serta menghilangkan efek toksik makanan. *Lactobacillus* dan *Bifidobacterium* mampu memproduksi antibiotik alamiah, yang mempunyai spektrum luas (seperti *lactocins*, *helveticins*, *curvacins*, *nicin*, atau *bifidocin*), sehingga dapat mengeliminasi berbagai kuman patogen gram negatif saluran cerna termasuk *Salmonella*, *Campylobacters*, dan *E. coli*. Beberapa spesies *Bifidobacterium* seperti *Bifidobacterium infantis* dan *Bifidobacterium longum* mempunyai efek kuat mengeliminasi *E. coli*. Probiotik juga mampu menurunkan konsentrasi endotoksin mikroorganisme patogen secara signifikan serta mencegah translokasi mikroorganisme.^{5,12}

Beberapa faktor dapat menentukan efikasi probiotik dalam sebuah terapi. Pertama, efikasi produk dapat dipengaruhi oleh komposisi suatu *strain* probiotik, yang dianggap paling efektif adalah *Lactobacillus sp.*, *Streptococcus sp.*, dan *Bifidobacterium sp.*¹¹⁻¹⁴ Kedua, kombinasi *strain* probiotik dari produk *dairy* serta dosis probiotik. Ketiga, karakteristik tiap pasien seperti usia, kondisi kesehatan, faktor genetik, dan variasi komposisi mikrobiota usus juga memengaruhi efikasi probiotik.^{2,6,11}

Di Indonesia, terdapat beberapa probiotik di pasaran tampak pada **Tabel 4**.¹⁵

SIMPULAN

Antibiotik memiliki peran penting dalam pengobatan penyakit infeksi anak, namun merupakan salah satu faktor yang diketahui dapat mengubah komposisi mikrobiota usus. Efek samping khas pada sistem gastrointestinal terkait penggunaan antibiotik, yaitu diare ringan hingga kolitis pseudomembran. Probiotik dianggap efektif mencegah diare terkait antibiotik karena dapat berkontribusi menyediakan keseimbangan ekologi mikrobiota usus. Berbagai spesies probiotik yang sering digunakan, misalnya *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus GG*, *Lactobacillus acidophilus*, *Saccharomyces boulardii*, *Streptococcus thermophiles*, *Bifidobacterium*, dan *Bacillus*.

DAFTAR PUSTAKA

1. Lukasik J, Guo Q, Boulus L, Szajewska H, Johnston B. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated adverse events in children. PLoS ONE 2020;15(5):1-15.
2. Guo Q, Goldenberg JZ, Humphrey C, Dib RE, Johnston BC. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea (Review). Cochrane Database



Systematic Review 2019;4:1-24.

3. Szajewska H, Canani RB, Guarino A, Hojsak I, Kolacek S, Orel R, et al. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children. *ESPGHAN*. 2016;62(3):495-6.
4. Haran JP, Hayward G, Skinner S, Merritt C, Hoaglin DC, Hibberd PL, et al. Factors influencing the development of antibiotic associated diarrhea in ED patients discharged home: Risk of administering IV antibiotics. *Am J Emerg Med*. 2014;32(10):1195-9.
5. Mekonnen SA, Merenstein D, Fraser CM, Marco ML. Molecular mechanisms of probiotic prevention of antibiotic-associated diarrhea. *Curr Opin Biotechnol*. 2020;61:226-34.
6. Agamennone V, Krul CAM, Rijkers G, Kort R. Practical guide for probiotics applied to the case of antibiotic-associated diarrhea in The Netherlands. *BMC Gastroenterol*. 2018;18(103):1-12.
7. Gupte DS. Antibiotic-associated diarrhoea: An overview. 2017:29-35
8. Haran JP, Wu G, Bucci V, Fischer A, Keang L, Boyer EW. Antibiotic-associated diarrhoea in emergency department observation unit patients. *Cambridge University Press*. 2016;144:2176-83.
9. Nesa NNM, Karyana IPG, Sanjaya Putra IGN. Kejadian antibiotic associated diarrhea yang disebabkan oleh *Clostridium difficile* dan faktor yang berhubungan. *Medicina* 2019;50(1):14-9
10. Kliegman R, Stanton B, Geme III J, Schor N. *Nelson textbook of pediatrics*. 20th ed. Canada: Elsevier; 2016 .pp. 1240-1
11. Xu H, Jiang RH, Sheng HB. Meta-analysis of the effects of Bifidobacterium preparations for the prevention and treatment of pediatric antibiotic-associated diarrhea in China. *Elsevier* 2017;33:105-13.
12. Wawan IW. Probiotik sebagai terapi diare akut pada bayi dan anak. *OJS Unud*. 2016:1-13
13. Sanz Y, Nadal I, Sanchez E. Probiotics as drugs against human gastrointestinal infections. *Recent Patents Anti-Infect Drug Disc*. 2007;2(2):148-56.
14. Canani RB, Cirillo P, Terrin G, Cesarano L, Spagnuolo MI, Vincenzo AD, et al. Probiotics for treatment of acute diarrhoea in children: Randomized clinical trial of five different preparations. *BMJ*. 2007;335(7615):340.
15. Pramudianto A, Evaria. *MIMS Indonesia petunjuk konsultasi Edisi 16*. Jakarta: BIP; 2016