

## **BAB 2**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1. Diare**

Diare secara luas didefinisikan sebagai pengeluaran tinja yang cair atau tak berbentuk pada bayi atau anak dengan frekuensi lebih dari 3 kali sehari.<sup>7,8</sup> Diare dapat digolongkan menjadi beberapa jenis diantaranya<sup>7,9</sup>:

1. Diare akut (<2 minggu)
2. Diare tetap (2-4 minggu)
3. Diare kronis (>4 minggu)
4. Diare infektif
5. Diare organik

Selain itu, diare dapat dibagi berdasarkan<sup>8</sup>:

1. Etiologi
2. Mekanismenya yaitu gangguan
  - a. Absorpsi
  - b. Gangguan sekresi

#### **2.2. Diare Akut**

Menurut World Gastroenterology Organisation Global guidelines 2005, diare ini berlangsung kurang dari 14 hari.<sup>9</sup> Sembilan puluh persen dari kasus diare disebabkan oleh infeksi akut intestinum yang disebabkan oleh virus, bakteri, parasit, dan biasanya disertai dengan muntah, demam, dan sakit perut. Sisanya disebabkan oleh obat, bahan toksik, iskemia, dan penyakit lain dapat menimbulkan diare.<sup>7</sup>

Kebanyakan agen penginfeksi ini diperoleh dari jalur oro-fecal, melalui makanan dan minuman yang telah terkontaminasi oleh bakteri patogen dari tinja manusia atau hewan, kontak langsung tangan dengan penderita, dan barang yang terkontaminasi dengan tinja penderita atau tidak langsung melalui lalat.<sup>7,8</sup>

Pada orang yang memiliki sistem imun yang normal, terdapat mikroflora tetap pada usus sejumlah lebih dari 500 jenis yang berbeda-beda, yang berfungsi untuk menekan pertumbuhan bakteri patogen yang masuk dan jarang

menyebabkan diare. Antibiotik dapat menyebabkan mikroflora tersebut terganggu, sehingga dapat menyebabkan diare.<sup>7</sup>

### 2.2.1. Penyebab Diare Akut

Diare yang disebabkan oleh golongan bakteri yaitu: *Aeromonas*, *Bacillus cereus*, *Campylobacter jejuni*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium difficile*, *Escherichia coli*, *Plesiomonas shigelloides*, *Salmonella*, *Shigella*, *Staphylococcus aureus*, *Vibrio cholerae* 01 dan 0139, *Vibrio parahaemolyticus*, dan *Yersinia enterocolitica*. Diare oleh golongan virus: *Astrovirus*, *Calicivirus*, *Norovirus*, *Enteric adenovirus*, *Rotavirus*, *Herpes simplex virus*, dan *Cytomegalovirus*.<sup>10</sup>

Diare oleh golongan parasit: *Balantidium coli*, *Blastocystis hominis*, *Cryptosporidium parvum*, *Cyclospora cayetanensis*, *Encephalitozoon intestinalis*, *Entamoeba histolytica*, *Enterocytozoon bieneusi*, *Giardia lamblia*, *Isospora belli*, *Strongyloides stercoralis*, dan *Trichuris trichiura*

Penyebab diare non-infeksi yaitu<sup>8,10</sup>:

1. kesulitan makan
2. defek anatomis
3. malabsorpsi
4. endokrinopati
5. keracunan makanan
6. neoplasma
7. lain-lain

### 2.2.2. Patofisiologi Diare Akut

#### 2.2.2.1. Diare Osmotik

Diare osmotik disebabkan meningkatnya tekanan osmotik intralumen dari usus halus. Penyebabnya disebabkan oleh obat-obat yang hiperosmotik (MgSO<sub>4</sub>, Mg(OH)<sub>2</sub>), defisiensi sukrase-isomaltase, adanya laktase defisiensi malabsorpsi umum dan defek dalam absorpsi mukosa usus.<sup>8,9</sup> Pada diare osmotik, output sebanding dengan zat yang tidak dapat diserap, dan diare ini dapat sembuh dengan cepat dengan penghentian nutrisi yang menjadi penyebab.<sup>7</sup>

Adanya bahan yang tidak dapat diserap, menyebabkan bahan pada usus halus bagian proksimal tersebut bersifat hipertonik dan menyebabkan hiperosmolaritas. Akibat perbedaan tekanan osmosis antara lumen usus dan darah maka pada usus bagian jejunum yang permeabel, air akan mengalir ke arah lumen bersama dengan  $\text{Na}^+$ . Sebagian kecil cairan akan diabsorpsi kembali, sedangkan sisanya tertinggal di lumen karena ada bahan yang tidak dapat diserap seperti Mg, glukosa, sukrosa, laktosa, maltosa, dan sorbitol di segmen ileum dan melebihi kemampuan absorpsi kolon, sehingga terjadi diare.<sup>8</sup>

#### 2.2.2.2. Malabsorpsi Umum

Malabsorpsi ini disebabkan oleh atropi villi. Mikroorganisme tertentu dapat menyebabkan malabsorpsi nutrien dengan merubah faal membran *brush border* tanpa merusak susunan anatomi mukosa. Kegagalan eksokrin pankreas dapat menyebabkan kegagalan pemecahan, yang berakibat pada maldigesti protein lengkap, karbohidrat, dan trigliserida akibat insufisiensi eksokrin pankreas, dan akhirnya menyebabkan diare osmotik. Steatorhea merupakan salah satu efek yang ditimbulkan oleh malabsorpsi lemak, dengan tanda tinja yang berlemak. Infeksi virus dapat menyebabkan kerusakan mukosa usus sehingga dapat mengganggu sekresi enzim laktase, menyebabkan gangguan absorpsi nutrisi laktose.<sup>8</sup>

#### 2.2.2.3. Diare Sekretorik

Diare sekretorik disebabkan meningkatnya sekresi air dan elektrolit dari usus, menurunnya absorpsi.<sup>9</sup> Secara teoritis, terdapatnya hiperplasia kripta akibat penyakit apapun dapat mengakibatkan diare sekretorik.<sup>8</sup> Ciri khasnya adalah volume tinja yang banyak. Penyebabnya adalah karena efek enterotoksin pada infeksi *Vibrio cholerae*, atau *Escherichia coli*, penyakit Crohn, efek obat laksatif, bahan kimia yang dapat menstimulasi seperti laksansia, garam empedu bentuk dihidroksi, serta asam lemak rantai panjang.<sup>8,9</sup>

Toksin bekerja dengan meningkatkan konsentrasi intrasel cAMP, cGMP atau  $\text{Ca}^{2+}$  yang selanjutnya akan mengaktifkan protein kinase. Pengaktifan protein kinase mengakibatkan fosforilasi membran protein dan terjadi perubahan saluran

ion, akan menyebabkan  $\text{Cl}^-$  di kripta keluar. Juga terjadi peningkatan pompa natrium sehingga  $\text{Na}^+$  dan  $\text{Cl}^-$  berada dalam lumen usus. Bahan laksatif menyebabkan efek pada aktifitas  $\text{NaK-ATPase}$ . Dapat meningkatkan kadar cAMP intraseluler, meningkatkan permeabilitas intestinal dan sebagian menyebabkan kerusakan sel mukosa.<sup>8</sup>

#### 2.2.2.4. Diare Inflamatorik

Diare inflamatorik disebabkan adanya kerusakan mukosa usus karena proses inflamasi. Inflamasi ini disebabkan oleh infeksi atau non infeksi (kolitis ulseratif dan penyakit Crohn)<sup>9</sup>

*Non inflammatory diarrhea* ditimbulkan oleh enteropatogen melalui enterotoksin, destruksi sel permukaan vili oleh virus, perlekatan parasit, perlekatan atau translokasi bakteri. Inflammatory diare disebabkan oleh bakteri yang langsung menginvasi usus atau memproduksi sitotoksin. Bakteri enteral patogen akan mempengaruhi struktur anatomis dan fungsi absorpsi *tight junction*, menimbulkan sekresi cairan dan elektrolit, dan mengaktifkan kaskade inflamasi. Efek bakteri pada *tight junction* yaitu perubahan *barrier tight junction* oleh toksin atau produksi produk kuman yaitu perubahan pada sitoskeleton seluler dan spesifik *tight junction*. Akibat kehilangan sel epitel dan kerusakan *tight junction*, tekanan hidrostatik dalam pembuluh darah dan limfatik menyebabkan air, elektrolit, mukus, protein, dan seringkali eritrosit dan leukosit menumpuk dalam lumen.<sup>8</sup>

#### 2.2.2.5. Diare Terkait Imunologi

Diare terkait imunologi dihubungkan dengan reaksi hipersensitivitas I, III, dan IV. Reaksi hipersensitivitas I terjadi antara reaksi IgE dengan sel mast dan alergen makanan. Pada reaksi hipersensitivitas I, alergen menimbulkan respon imun dengan diproduksinya IgE dan terikat pada reseptor spesifik pada permukaan sel mast dan basofil. Jika terjadi pajanan berulang terhadap antigen yang spesifik, maka sel mast akan mengeluarkan berbagai mediator. Reaksi hipersensitivitas III misalnya pada gastroenteropati. Pada reaksi hipersensitivitas III, terjadi reaksi komplek antigen-antibodi dalam jaringan atau pembuluh darah yang

mengaktifkan komplemen. Komplemen yang diaktifkan akan melepaskan *Macrophage Chemotactic Factor* yang akan merangsang sel mast dan basofil mengeluarkan mediator. Reaksi hipersensitivitas IV terdapat pada Coeliac disease dan protein loss enteropaties. Pada reaksi hipersensitivitas IV, terjadi respon imun seluler. Antigen dipresentasikan ke sel Th1. Kemudian, terjadi pelepasan berbagai sitokin yang akan mengaktifasi makrofag dan menimbulkan kerusakan jaringan sehingga merangsang sekresi klorida natrium dan air.<sup>8</sup>

### **2.3. Faktor Resiko Diare Akut**

#### **2.3.1. Pengangan Kurang Bersih**

Makanan merupakan salah satu penyebab utama diare ketika makanan kurang bersih mulai dari bahan baku, proses produksi, sampai disajikan atau disimpan.<sup>2</sup> Makanan tersebut dapat terkontaminasi oleh penyedia makanan yang tidak higienis, lalat yang hinggap, dan air tidak bersih.<sup>11</sup> Diare sekretorik disebabkan meningkatnya sekresi air dan elektrolit dari usus, menurunnya absorpsi. Secara teoritis, terdapatnya hiperplasia kripta akibat penyakit apapun dapat mengakibatkan diare sekretorik. Penyebabnya adalah karena efek enterotoksin pada infeksi *Vibrio cholerae*, atau *Escherichia coli*, penyakit yang menghasilkan hormon, reseksi ileum, penyakit Crohn, efek obat laksatif, bahan kimia yang dapat menstimulasi seperti laksansia, garam empedu bentuk dihidroksi, serta asam lemak rantai panjang.<sup>8,9</sup>

Bakteri yang terbawa oleh pengangan kurang bersih akan menghasilkan toksin yang bekerja dengan meningkatkan konsentrasi intrasel cAMP, cGMP atau  $Ca^{2+}$  yang selanjutnya akan mengaktifkan protein kinase. Pengaktifan protein kinase mengakibatkan fosforilasi membran protein dan terjadi perubahan saluran ion, akan menyebabkan  $Cl^-$  di kripta keluar. Juga terjadi peningkatan pompa natrium sehingga NA dan Cl berada dalam lumen usus.<sup>8</sup>

#### **2.3.2. Hipertiroid.**

Pada hipertiroid, terjadi kelebihan fungsi kelenjar tiroid, sehingga terjadi produksi hormon tiroid yang berlebihan.<sup>12,13</sup> Keadaan ini dapat mengakibatkan irregularitas motilitas usus sehingga menyebabkan absorpsi yang abnormal di usus

halus.<sup>9</sup> Hipermotilitas usus pada hipertiroid mengurangi waktu transit usus halus sehingga menurunkan absorpsi yang mengakibatkan terjadinya diare osmotik.<sup>14</sup>

#### 2.3.3. Malnutrisi

Anak yang meninggal karena diare sering menderita malnutrisi. Malnutrisi dapat menyebabkan anak rentan terhadap diare.<sup>2</sup> Infeksi berulang dengan patogen enterik yang mempengaruhi penyerapan gizi dan menyebabkan diare memiliki dampak yang lama pada pertumbuhan dan perkembangan anak.<sup>15</sup> Infeksi dan malnutrisi merupakan suatu siklus yang saling berkesinambungan.<sup>16</sup> Infeksi dapat menyebabkan diare dan terhambatnya pertumbuhan, dan malnutrisi meningkatkan laju dan durasi dari diare.<sup>15</sup>

Malnutrisi dan infeksi enterik yang berulang mengurangi ketersediaan nutrisi akibat malabsorpsi usus, peningkatan kebutuhan metabolik, peningkatan kehilangan (diare inflamasi atau sekresi), dan terganggu serapan dan transportasi nutrisi. Mikroba usus mempengaruhi penyerapan kalori dari sumber makanan serta ekspresi gen host yang mengatur metabolisme dan penyimpanan kalori. Nutrisi berperan dalam turnover enterosit, meningkatkan respon imun, dan rehabilitasi mukosa usus akibat luka. Vili usus adalah tempat yang selalu diserang oleh berbagai patogen, namun anak yang malnutrisi tidak memiliki nutrien yang adekuat untuk memperbaiki mukosa tersebut.<sup>17</sup>

#### 2.3.4. Faktor Genetik

Gen yang berperan dalam respon imun terhadap infeksi patogen enterik dan lokus HLA (Human leukocyte antigen) merupakan polimorfik dari gen manusia. Terdapat beberapa gen yang menyebabkan manusia menjadi rentan terhadap patogen enterik.<sup>15</sup>

**Table 1**  
Examples of genes implicated in susceptibility to enteric diseases

Infection or disease	Gene(s) associated with susceptibility
<b>Parasites</b>	
<i>Ascaris lumbricoides</i>	Chromosome 13p at 113 cM, chromosome 11 at 43 cM, and chromosome 8 at 132 cM (42); <i>STAT6</i> (43); and <i>ADRB2</i> (44)
<i>Cryptosporidium parvum/hominis</i>	<i>DQB1*0301</i> allele, <i>DQB1*0301/DRB1*1101</i> haplotype, and HLA class I <sup>B</sup> *15 (49)
<i>E. histolytica</i>	Colitis associated with <i>DQB1*0601/DRB1*1501</i> haplotype (51); liver abscesses associated with HLA-DR3 (30)
<b>Bacteria</b>	
<i>C. difficile</i>	<i>IL-8</i> (53)
EAEC	<i>IL-8</i> (52)
<i>H. pylori</i>	<i>IL-10, IFNG, and TNFA</i> (46); <i>IL-10</i> and <i>IL-1</i> (47); <i>IL-4/IL-13</i> (48); and <i>IFNGR1</i> (49)
<i>Salmonella</i> spp.	<i>IL-12B, IL-12RB1, and IFNGR1</i> (167); <i>CARD8</i> (41); and HLA-DRB1*0301/6/8 alleles, <i>IL-8</i> (54), HLA-DQB1*0201-3 allele, and <i>TNFA</i> (167)
<i>V. cholerae</i> O1	O blood group (55)
<b>Viruses</b>	
Norovirus (Norwalk)	<i>FUT2</i> (56)
<b>Syndromes</b>	
Traveler's diarrhea	<i>LTF</i> (168)
IBD	<i>CARD15, IL-23R, IRGM, MST1, and PTPN2</i> (169)
Cognitive sequelae of diarrhea	<i>ApoE</i> (16, 57)

*ADRB2*,  $\beta_2$  adrenergic receptor; *FUT2*, fucosyltransferase; *IRGM*, immunity-related GTPase; *LTF*, lactoferrin; *MST1*, macrophage stimulating 1; *PTPN2*, protein tyrosine phosphatase, nonreceptor type 2.

**Gambar 1.** Contoh gen yang rentan terhadap penyakit pada saluran pencernaan<sup>15</sup>

Pada diare karena EAEC (Enteroaggregative *E. coli*) dikaitkan dengan tanda peradangan usus, seperti laktoserin tinja dan neutrofil tinja, serta dengan serangkaian sitokin proinflamasi, seperti interleukin (IL)-1 $\beta$ , dan kemokin CXC IL-8. Flagellin EAEC dan gen virulensi lain terlibat dalam produksi IL-8 oleh mukosa usus. Produksi IL-8 yang dirangsang oleh EAEC memainkan peran dalam patogenesis EAEC dengan merekrut neutrofil ke epitel usus dan menyebabkan transmigrasi sel polimorfonuklear pada epitel usus, menyebabkan sekresi cairan dan gangguan epitel usus.<sup>18</sup>

### 2.3.5. Hygiene

Diare dapat ditularkan melalui hubungan personal, yang diperburuk dengan dengan personal hygiene yang buruk. Dengan personal hygiene yang buruk, makanan dan minuman dapat menyebabkan diare. Air dapat mencemari makanan melalui pengairan. Di perairan juga terdapat makhluk laut, jika air tersebut tercemar, maka makhluk hidup di perairan tersebut dapat menyebabkan diare jika manusia memakannya.<sup>2</sup>

### 2.3.6. Imunodefisiensi

Pasien dengan Common Variable Immunodeficiency (CVID) sering mengalami infeksi berulang, terutama pencernaan dan saluran pernapasan. Hal ini disebabkan sel B dan T yang mengalami defek. Sekitar 50% pasien dengan CVID dari usus halus terserang diare dan malabsorpsi. Penyebabnya mungkin disebabkan oleh atrofi vili, infeksi Giardia, pertumbuhan berlebihan bakteri, limfoma pada usus halus.<sup>19</sup>

### 2.3.7. Motilitas dan Waktu Transit Usus Abnormal

Motilitas dan waktu transit usus abnormal. Motilitas berpengaruh terhadap absorpsi, Diare ini disebabkan hiperosmolalitas dan irregularitas motilitas usus sehingga menyebabkan absorpsi yang abnormal di usus halus. Penyebabnya adalah diabetes melitus, pasca vagotomi, dan hipertiroid.<sup>9</sup>

Penurunan motilitas dapat mengakibatkan pertumbuhan bakteri yang menyebabkan diare. Kegagalan motilitas usus dapat menyebabkan inflamasi pada usus, dekonjugasi garam empedu dan malabsorpsi.<sup>8</sup>

### 2.3.8. Obat

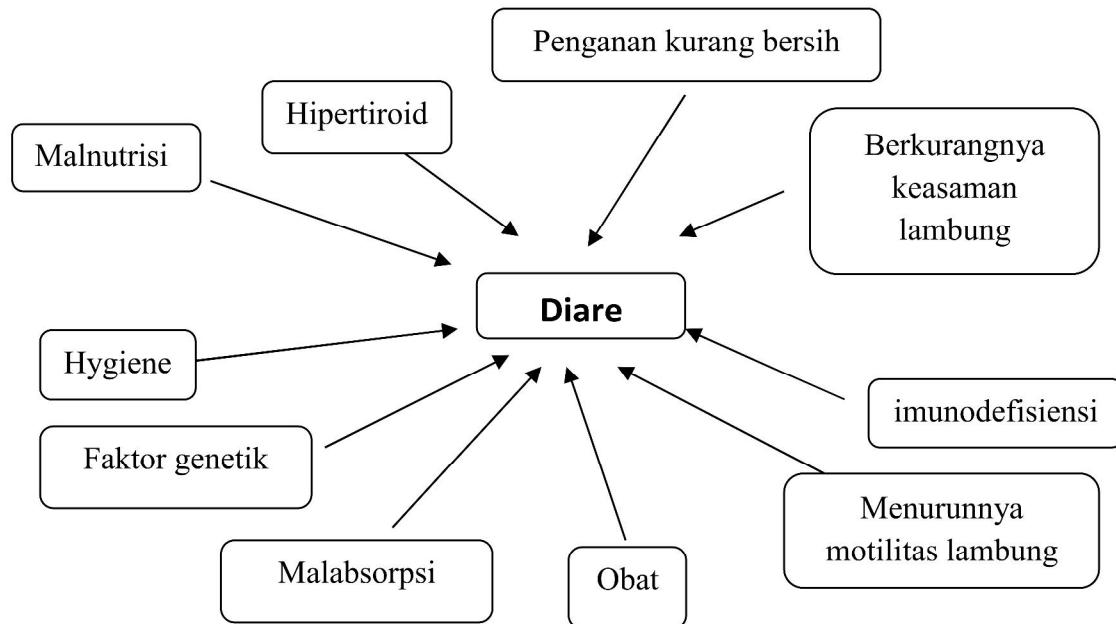
Obat yang dapat menimbulkan diare yaitu antasida, antibiotik, obat pencahar. Antasida yang mengandung magnesium seperti magnesium hiroksida akan menyebabkan diare akibat efek katartiknya, magnesium yang larut tidak diabsorpsi tetapi berada dalam usus dan akan menarik air.<sup>20</sup> Obat pencahar dapat menarik air ke usus atau dapat menyebabkan otot usus berkontraksi.<sup>21</sup>

Antibiotik oral spektrum luas yang mengubah flora anaerob dapat menyebabkan diare akibat gangguan pada flora normal di usus. Perubahan pada mikroorganisme usus dapat menurunkan metabolisme asam lemak rantai pendek, disertai perubahan pH lumen dan tekanan osmotik. Perubahan pada metabolisme karbohidrat oleh flora normal di usus juga dapat menyebabkan diare. Antibiotik juga dapat memicu pertumbuhan *C. difficile* yang berlebihan, sehingga dapat mengakibatkan diare sampai ke *pseudomembranous colitis*.<sup>22</sup>

### 2.3.9. Malabsorpsi

Mikroorganisme tertentu dapat menyebabkan malabsorpsi nutrien dengan merubah faal membran *brush border* tanpa merusak susunan anatomi mukosa. Kegagalan eksokrin pankreas dapat menyebabkan kegagalan pemecahan, yang berakibat pada maldigesti protein lengkap, karbohidrat, dan trigliserida akibat insufisiensi eksokrin pankreas, dan akhirnya menyebabkan diare osmotik.<sup>8</sup>

## 2.4. Kerangka Teori



## 2.5. Kerangka konsep

Pengangan kurang bersih dipilih sebagai variabel bebas karena berdasarkan pengamatan, banyak murid SD (KK) yang menderita diare setelah jajan pengangan kurang bersih di sekolah.

