

Pengaruh Probiotik terhadap Kadar *Calprotectin* Feses dan Durasi Diare Akut pada Anak

Idha Yulfiwanti, Yusri Dianne Jurnalis, Asrawati, Iskandar Syarif, Rinang Mariko, Amirah Zatil Izzah, Indra Ihsan
Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Andalas/Rumah Sakit Umum Pusat Dr. M. Djamil Padang

Latar belakang. Probiotik adalah mikroorganisme yang menguntungkan dalam pengobatan diare akut pada anak. Probiotik mengurangi frekuensi dan durasi diare dengan meningkatkan respon imun, produksi substansi antimikroba, menurunkan proses inflamasi, dan menghambat pertumbuhan kuman patogen penyebab diare. Pengukuran *calprotectin* feses sebagai penanda penyakit inflamasi pada diare akut merupakan metode noninvasif, cepat, dan mudah.

Tujuan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh probiotik terhadap kadar *calprotectin* feses dan durasi diare akut pada anak.

Metode. Penelitian eksperimental dengan pendekatan *pretest-posttest control group* yang dilaksanakan di Puskesmas dan Rumah Sakit di kota Padang. Penelitian dimulai dari bulan Januari sampai Juni 2023. Populasi penelitian adalah pasien anak usia 2-60 bulan dengan diare akut yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Terdapat 31 sampel kelompok kontrol yang mendapatkan terapi standar WHO dan 30 sampel kelompok kasus yang mendapatkan terapi standar WHO ditambah probiotik. Dilakukan pengamatan terhadap durasi diare akut dan kadar *calprotectin* feses.

Hasil. Anak dengan usia >24 bulan lebih banyak pada kedua kelompok dengan sebagian besar kelompok dengan gizi baik. Rerata berat badan dan tinggi badan subjek pada kelompok kasus adalah 10,76 kg dan 82,6 cm, sedangkan kelompok kontrol adalah 10,15 kg dan 81 cm. Terdapat pemendekan durasi diare yang signifikan pada kelompok kasus dibandingkan kelompok kontrol adalah 10,32 (+6,35)jam (*p-value* =0,049). Terdapat perbedaan kadar *calprotectin* feses yang signifikan antara sebelum dan sesudah pemberian probiotik pada kelompok kasus (*p-value* =0,038).

Kesimpulan. Pemberian probiotik dapat memperpendek rerata durasi diare akut dan menurunkan rerata kadar *calprotectin* feses secara bermakna. Pemberian probiotik ini dapat disarankan sebagai terapi adjuvan dalam tata laksana diare akut pada anak. **Sari Pediatri** 2024;26(2):74-9

Kata kunci: diare, akut, probiotik, *calprotectin*, feses, durasi

The Effect of Probiotic on Fecal *Calprotectin* Levels and Duration of Acute Diarrhea in Children

Idha Yulfiwanti, Yusri Dianne Jurnalis, Asrawati, Iskandar Syarif, Rinang Mariko, Amirah Zatil Izzah, Indra Ihsan

Background. Probiotics are beneficial microorganisms use in the treatment of acute diarrhea in children. Probiotics reduce the frequency and duration of diarrhea by increasing the immune response, producing antimicrobial substances, decreasing inflammatory processes, and inhibiting the growth of pathogens causing diarrhea. *Calprotectin* measurement of stools as a marker of inflammatory disease in acute diarrhea is a noninvasive, quick, and easy method.

Objective. This study aims to determine the effect of probiotics on fecal *calprotectin* levels and the duration of acute diarrhea in children.

Methods. Experimental research with a *pretest-posttest control group* approach was carried out at the Public Health Center and Hospital in Padang City. The research begins in January 2023 and ends in June 2023. The study population consisted of children aged 2–60 months with acute diarrhea who met the inclusion and exclusion criteria. There were 31 samples in the control group that received WHO standard therapy and 30 samples in the case group that obtained WHO standard therapy plus probiotics. An observation on the duration of acute diarrhea and *calprotectin* levels were carried out.

Result. Children aged >24 months were in both groups, with the majority of well-nourished groups. The weight and height of the subjects in the case group were 10.76 kg and 82.6 cm, while in the control group they were 10.15 kg and 81 cm. There was a significantly shorter duration of diarrhea in the case group compared to the control group of 10.32 (+6.35) hours (*p-value* = 0.049). There were significant differences in fecal *calprotectin* levels between before and after probiotic administration in the the case group (*p-value* =0.038).

Conclusion. Probiotic administration can shorten the duration of acute diarrhea and significantly lower the *calprotectin* levels in stools. Probiotic administration can be recommended as an adjuvant therapy in the management of acute diarrhea in children. **Sari Pediatri** 2024;26(2):74-9

Keywords: acute, diarrhea, probiotics, fecal, *calprotectin*, duration

Alamat korespondensi: Yusri Dianne Jurnalis. Departemen Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Jalan Perintis Kemerdekaan No 94, Jati, Kec. Padang Timur, Kota Padang, Sumatera Barat, 25127. Email: dianneyusri5@gmail.com

Diare merupakan penyebab kematian kedua pada anak dibawah usia lima tahun dengan 370.000 kasus kematian di dunia pada tahun 2019.¹ Berdasarkan data Badan Kesehatan Dunia WHO, komplikasi terberat diare adalah dehidrasi, dan lebih dari setengah kasus terjadi di benua Afrika dan Asia Tenggara.^{1,2} Di Indonesia, diare merupakan masalah kesehatan yang paling tinggi menyebabkan angka kejadian dan kematian pada anak. Selama diare, tubuh kehilangan air dan elektrolit, seperti natrium, kalium, klorida dan bikarbonat yang keluar bersama tinja, muntah, keringat, urin, atau sat pernapasan.^{1,3} Anak dengan diare akan mengalami dehidrasi jika kehilangan cairan tidak tergantikan, yang menjadi penyebab utama malnutrisi dan meningkatkan kerentanan terhadap penyakit lain.¹ Terapi baku untuk diare akut sesuai pedoman WHO adalah pemberian zinc selama 10-14 hari serta pemberian dietetik.²

Calprotectin (CP) adalah ikatan kalsium dengan protein yang ditemukan dalam sel, terutama neutrofil, dengan kadar 60 dari protein sitosol sel.^{4,5} Probiotik adalah mikroorganisme dalam usus yang bermanfaat pada tubuh manusia, terutama dalam memelihara lingkungan mikroflora usus sehingga mencegah perpindahan bakteri patogen penyebab diare ke dalam usus.^{6,7} Sekitar 400 spesies mikroorganisme digunakan sebagai probiotik, yang umumnya terbagi atas dua jenis strain yang digunakan sebagai probiotik yaitu strain, yaitu basil asam laktat BAL dan non-BAL.⁸⁻¹⁰

Penelitian Samsudin dkk⁸ menggunakan probiotik multistrain, seperti *Lactobacillus acidophilus sp*, *Bifidobacterium longum sp* dan *Streptococcus thermophilus sp* menunjukkan bahwa probiotik dapat menurunkan durasi episode diare akut dan memperbaiki konsistensi feses pada anak. Beberapa penelitian juga menemukan peningkatan kadar *calprotectin* feses pada diare anak. Meskipun banyak penelitian di berbagai negara yang mempelajari pengaruh pemberian probiotik dalam mengurangi durasi diare akut, masih sedikit studi yang membahas manfaat probiotik sebagai terapi tambahan dalam tatalaksana diare serta pengaruhnya terhadap marker inflamasi, seperti *calprotectin* feses, terutama di Indonesia.

Tujuan penelitian ini untuk mengetahui pengaruh pemberian probiotik terhadap kadar *calprotectin* feses dan durasi diare akut pada anak.

Metode

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan pendekatan *pretest- posttest control group* yang terdiri dari kelompok kasus dan kelompok kontrol menggunakan metode *single blind*. Penelitian dilakukan di Puskesmas di kota Padang, Rumah Sakit di kota Padang, dan Rumah Sakit Umum Pusat Dr. M. Djamil Padang. Penelitian dimulai dari bulan Januari sampai dengan Juni 2023. Populasi penelitian ini adalah anak usia 2 – 60 bulan dengan diare akut dehidrasi ringan sedang yang ada di rawat jalan dan rawat inap. Sampel penelitian adalah anak yang menderita diare akut yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi penelitian.

Jumlah sampel minimal masing-masing kelompok yang dibutuhkan adalah 16 orang. Sampel diambil dengan metode *consecutive sampling*. Penelitian ini telah disetujui oleh Komite Etik RSUP Dr. M. Djamil Padang dengan nomor kajian etik LB.02.02/5.7/26/2023.

Metode pemeriksaan yang dilakukan adalah pengambilan sampel feses menggunakan tabung feses, kemudian dikirim ke Laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas untuk dilakukan pengukuran kadar *calprotectin* feses sebelum dan sesudah pemberian terapi. Pada analisis data, dengan univariat data numerik disajikan dalam bentuk tendensi sentral yaitu rerata, simpang baku, nilai minimum dan maksimum sedangkan data kategorik disajikan dalam bentuk tabel frekuensi dan presentase. Sedangkan secara bivariat, pada awal analisis dilakukan uji normalitas dengan menggunakan Uji *Shapiro Wilk* ($n < 50$) untuk mengetahui data terdistribusi normal atau tidak terdistribusi normal. Berdasarkan tujuan penelitian maka uji yang dilakukan yaitu sebagai berikut: a) untuk mengetahui perbedaan rerata durasi diare akut pada anak sebelum dan setelah terapi pada kelompok kasus dilakukan uji *dependent sample T test* pada data terdistribusi normal dan uji *wilcoxon* pada data tidak terdistribusi normal, b) untuk mengetahui perbedaan rerata durasi diare akut pada anak sebelum dan setelah terapi dilakukan uji *dependent sample T test* pada data terdistribusi normal dan uji *wilcoxon* pada data tidak terdistribusi normal, c) untuk mengetahui pengaruh pemberian probiotik terhadap kadar *calprotectin* feses pada anak dilakukan uji *dependent sample T test* pada data terdistribusi normal dan uji *wilcoxon* pada data

tidak terdistribusi normal, d) untuk mengetahui pengaruh pemberian probiotik dengan durasi diare akut pada anak dilakukan uji *independent sample T test* pada data terdistribusi normal dan uji *mann-whitney* pada data tidak terdistribusi normal. Data dianalisis dengan program *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS).

Hasil

Terdapat 61 pasien yang memenuhi kriteria sampel penelitian, dilakukan randomisasi lalu dianalisis seperti tertera pada Tabel 1. Berdasarkan Tabel 1 diketahui setengah usia subjek pada kelompok kasus 24 bulan yaitu 50,0, sedangkan pada kelompok kontrol 45,2. Lebih dari setengah subjek pada kelompok kasus berjenis kelamin laki-laki (73,3) dibandingkan pada kelompok kontrol (58,1). Kurang dari setengah subjek pada kelompok kasus memiliki status gizi kurang (26,7) dibandingkan pada kelompok kontrol (35,5). Sebagian kecil subjek pada kelompok kontrol dan kasus memiliki pendidikan rendah, masing-masing 3,3 dan 6,5, dan selebihnya merata untuk pendidikan menengah dan tinggi pada kedua kelompok.

Perbedaan rerata kadar *calprotectin* feces pada anak yang menderita diare akut sebelum dan setelah perlakuan tertera pada Tabel 2, diketahui rerata kadar *calprotectin* feces sebelum terapi pada kelompok kasus yaitu $4,96 \pm 1,78$ lebih tinggi dibandingkan pada kelompok kontrol ($4,77 \pm 1,73$). Berdasarkan hasil uji statistik dengan *Independent Sample T test* diketahui tidak terdapat perbedaan rerata kadar *calprotectin* feces pada anak yang menderita diare akut sebelum terapi ($p > 0,05$). Rerata kadar *calprotectin* feces setelah terapi pada kelompok kasus ($4,04 \pm 1,89$) lebih rendah dibandingkan pada kelompok kontrol ($5,07 \pm 1,41$). Berdasarkan hasil uji statistik dengan *Independent Sample T test* diketahui terdapat perbedaan rerata kadar *calprotectin* feces pada anak yang menderita diare akut setelah terapi ($p < 0,05$).

Perbedaan rerata durasi diare akut pada kelompok kontrol dan kasus, tertera pada Tabel 3. Rerata durasi diare akut pada kelompok kasus lebih rendah ($45,07 \pm 16,99$) dibandingkan pada kelompok kontrol ($55,39 \pm 23,34$).

Berdasarkan hasil uji statistik dengan *independent sample t-test* diketahui terdapat perbedaan rerata durasi diare akut pada anak yang menderita diare akut pada

kelompok kasus dan kontrol ($p < 0,05$). Pengaruh pemberian probiotik terhadap kadar *calprotectin* feces

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian

Karakteristik	Kasus	Kontrol
Usia (bulan), f(%)		
<12	10 (33,3)	7 (22,6)
12-24	5 (16,7)	10 (32,3)
>24	15 (50,0)	14 (45,2)
Jenis kelamin, f(%)		
Laki-laki	22 (73,3)	18 (58,1)
Perempuan	8 (26,7)	13 (41,9)
Status gizi, f(%)		
Kurang	8 (26,7)	11 (35,5)
Normal	21 (70,0)	20 (64,5)
Berlebih	1 (3,3)	0
Pendidikan ibu, f(%)		
Rendah	1 (3,3)	2 (6,5)
Menengah	14 (46,7)	17 (54,8)
Tinggi	15 (50,0)	12 (38,7)
Asupan makanan, f(%)		
ASI dan MPASI	6 (20,0)	2 (6,5)
ASI, MPASI dan SF	1 (3,3)	2 (6,5)
ASI	0	0
ASI, SF	0	2 (6,5)
MPASI dan SF	3 (10,0)	3 (9,6)
Makanan biasa	20 (66,7)	22 (70,9)
Sumber air minum, f(%)		
PDAM	15 (50,0)	14 (48,4)
Air galon	11 (36,7)	6 (19,4)
Sumur	4 (13,3)	10 (32,3)
Berat badan (kg), median, (min-maks)	9,85 (5,8-20,0)	10,00 (3,2-15,0)
Tinggi badan (cm), median, (min-maks)	82,00 (64,0-115,0)	81,00 (50,0-100,0)
Durasi diare (per hari), mean \pm SD	45,07 \pm 16,99	55,39 \pm 23,34

Tabel 2. Perbedaan rerata kadar *calprotectin* feces pada anak yang menderita diare akut sebelum dan setelah pemberian terapi.

Variabel		<i>Calprotectin</i> feces (mean \pm SD) ng/ml	p-value
Sebelum terapi	Kasus	4,96 \pm 1,78	0,668
	Kontrol	4,77 \pm 1,73	
Setelah terapi	Kasus	4,04 \pm 1,89	0,019*
	Kontrol	5,07 \pm 1,41	

* $p < 0,05$ signifikan

Tabel 3. Perbedaan rerata durasi diare akut pada anak yang menderita diare akut

Variabel	Kelompok (<i>mean</i> + <i>SD</i>) dalam jam		p
	Kasus	Kontrol	
Durasi diare akut	45,07±16,99	55,39±23,34	0,049

Tabel 4. Rerata kadar *calprotectin* feses pada kelompok kontrol dan kasus

Kadar <i>calprotectin</i> feses				
Kelompok	N	Median (ng/ml)	Min-max	p
Sebelum terapi standar	31	4,99	0,57-7,44	0,439
Setelah terapi standar	31	5,21	1,56-7,96	
Kelompok kasus	N	Median (ng/ml)	Min-max	p
Sebelum terapi standar + Probiotik	30	4,96	3,18-6,744	0,038
Setelah terapi standar + Probiotik	30	4,04	2,15-5,93	

Tabel 5. Rerata durasi diare pada kelompok kasus dan kontrol

Kelompok	N	Durasi diare (jam) Rerata±(SD)	Perbedaan rerata (jam)	p
Kasus	30	45,07 (16,99)	10,32 (+ 6,35)	0,049
Kontrol	31	55,39 (23,34)		

pada anak dengan diare akut. Data kadar *calprotectin* feses pada kelompok kontrol dilakukan uji normalitas data menggunakan Uji *Shapiro-Wilk*.

Didapatkan nilai ($p > 0,05$) untuk hasil uji normalitas pada kadar *calprotectin* feses kelompok kontrol sehingga disimpulkan data terdistribusi normal. Analisis data lanjutan menggunakan uji *dependent sample t-test* tertera pada Tabel 4.

Pada Tabel 4 dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat perbedaan kadar *calprotectin* feses yang signifikan antara sebelum dan sesudah pemberian terapi standar pada kelompok kontrol ($p = 0,439$). Pada kadar *calprotectin* feses kelompok kasus dilakukan uji normalitas data menggunakan Uji *Saphiro-Wilk*. Hasil Uji normalitas

yang dilakukan memiliki kesimpulan data terdistribusi normal ($p > 0,05$). Analisis data lanjutan menggunakan uji *dependent sample t-test*. Pada tabel tersebut disimpulkan terdapat perbedaan kadar *calprotectin* feses yang signifikan antara sebelum dan sesudah pemberian terapi standar + probiotik pada kelompok kasus ($p = 0,038$), yang menunjukkan terjadi penurunan rerata kadar *calprotectin* feses yang signifikan setelah pemberian probiotik.

Pengaruh pemberian probiotik dengan durasi diare akut, dilakukan uji normalitas data menggunakan Metode *Shapiro-Wilk* dan diperoleh bahwa distribusi data normal ($p > 0,05$). Selanjutnya dilakukan uji dengan *Independent sample ttest* seperti tertera pada Tabel 5.

Pembahasan

Penyakit diare masih merupakan kontributor utama morbiditas dan mortalitas anak, terutama di negara berkembang dan menyebabkan biaya medis dan perawatan kesehatan yang besar serta dampak ekonomi yang tinggi bagi masyarakat.¹¹ Terapi tambahan diperlukan untuk mempersingkat durasi diare akut dan lama rawat inap di rumah sakit. Pemberian probiotik, seperti *Lactobacillus* dan *Bifidobacterium* yang merupakan bakteri asam laktat, terbukti menguntungkan bagi manusia.¹⁰ Probiotik memiliki pengaruh terhadap marker inflamasi salah satunya *calprotectin* feses.⁶ *Lactobacillus* dan *Bifidobacterium* bekerja secara anaerob dengan menghasilkan asam laktat yang mengakibatkan turunnya pH saluran pencernaan sehingga menghambat perkembangan dan pertumbuhan bakteri patogen.

Secara umum, pada penelitian ini, subjek yang berusia lebih dari 24 bulan lebih banyak daripada kelompok usia 12 -24 bulan, baik pada kelompok kasus maupun kontrol, meskipun proporsinya lebih tinggi pada kelompok kasus dibandingkan kelompok kontrol dengan selisih satu poin. Hasil ini sejalan dengan beberapa studi lain yang juga menemukan kejadian diare lebih banyak pada usia 24 bulan dibandingkan kelompok usia 24 bulan. Analisis berdasarkan jenis kelamin menunjukkan bahwa jenis kelamin laki-laki lebih banyak ditemukan, baik pada kelompok kasus maupun kontrol. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Tareke dkk¹² di Afrika Timur, yang menemukan bahwa jenis kelamin terbanyak adalah laki-laki dibandingkan perempuan, yaitu 50,3 dan 49,7. Penelitian lain oleh Shine dkk¹³ di Ethiopia melaporkan

hasil serupa, yaitu jumlah kasus diare pada laki-laki lebih banyak daripada perempuan, yaitu 55,5 berbanding 44,5. Status gizi pada kedua kelompok Sebagian besar adalah gizi baik, sejalan dengan penelitian Yusuf dkk¹⁴ di Banda Aceh.

Tingkat pendidikan ibu pada kelompok kasus berada pada tingkat pendidikan tinggi (50%), sedangkan pada kelompok kontrol berada pada pendidikan menengah (56,7%). Fathia dkk¹⁵ menemukan tingkat pendidikan ibu akan berpengaruh terhadap pencegahan dan pengobatan diare. Semakin tinggi tingkat pendidikan ibu, semakin banyak anak yang menderita diare mendapatkan perawatan dari tenaga kesehatan dan semakin banyak anak sehat yang mendapatkan pencegahan diare dari ibunya. Sumber air minum pada penelitian ini didapatkan sebagian besar menggunakan Perusahaan Daerah Air Minum (PDAM), yaitu 50% pada kelompok kasus dan 46,7% pada kelompok kontrol. Setengah lainnya menggunakan air galon dan sumur pada masing-masing kelompok. Berbeda dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Aini dkk menunjukkan bahwa sumber air minum yang paling banyak digunakan adalah mata air (47,5%), sumur (26,2%), air kemasan (12,5%), PDAM (8,8%) dan sungai (5%). Mata air dan sumur digunakan oleh sebagian besar responden karena lokasi daerah penelitian di daerah dataran tinggi, tetapi kejadian diare yang ditemukan lebih sedikit (32,5%) dibandingkan kejadian tidak diare. Hampir seluruh sampel pada penelitian ini menggunakan WC sebagai sumber MCK.¹⁶

Pengaruh pemberian probiotik terhadap kadar *calprotectin* feses pada anak diare akut menunjukkan hasil penurunan kadar *calprotectin* feses yang lebih tinggi pada kelompok kasus (0,92 ng/ml) dibandingkan kelompok kontrol (0,3 ng/ml). Penurunan kadar *calprotectin* feses pada kelompok kasus dinilai bermakna. Pemberian terapi standar WHO pada kelompok kontrol memberikan hasil yang tidak bermakna. Hasil ini menunjukkan bahwa pemberian probiotik sebagai terapi tambahan pada diare akut lebih efektif dalam menurunkan kadar *calprotectin* feses pada pasien diare akut.

Calprotectin feses adalah protein yang berikatan dengan kalsium dan seng yang akan meningkat pada keadaan inflamasi. *Calprotectin* dapat dideteksi dalam berbagai cairan tubuh, salah satunya feses. Pada keadaan diare akut, terjadi peningkatan kadar *calprotectin* pada usus yang dapat dideteksi dari sampel feses.^{5,17,18} Probiotik *Lactobacillus* lebih stabil dibandingkan yang

lain dengan mekanisme kerja yaitu menstabilkan mikroflora usus, mengurangi lamanya *shedding rotavirus* dan mengurangi peningkatan permeabilitas usus akibat infeksi rotavirus, dan secara bersamaan meningkatkan fungsi *secretory IgA*.¹⁹ Durasi diare akut pada kelompok kasus lebih singkat dibandingkan kelompok kontrol, menunjukkan pengaruh pemberian probiotik terhadap durasi diare akut sejalan dengan penelitian Diana.²⁰ Keterbatasan penelitian ini adalah tidak menggunakan metode *double blind*. Penelitian *calprotectin* feses pada anak dengan diare akut masih sedikit sehingga penelitian ini menjadi studi acuan untuk penelitian selanjutnya.

Kesimpulan

Penelitian ini menunjukkan bahwa probiotik tidak hanya bermanfaat dalam mengurangi durasi penyakit dan tingkat keparahan, tetapi juga dapat mengurangi beban perawatan kesehatan dan biaya medis yang dikeluarkan oleh keluarga dan sistem kesehatan. Oleh karena itu, penggunaan probiotik sebagai bagian dari pengobatan standar untuk diare akut pada anak dapat meningkatkan kualitas hidup pasien dan efisiensi sistem kesehatan.

Daftar pustaka

1. WHO. Diarrhoeal disease. [cited 2023 Jul 27]. Didapat dari: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diarrhoeal-disease>.
2. World Health Organization. Buku saku pelayanan kesehatan anak di rumah sakit. Dalam: Tim adaptasi Indonesia, penyunting. Buku Saku Pelayanan Kesehatan Anak di Rumah Sakit. WHO; 2009:157-61.
3. Sudaryat S. Kapita selekta gastroenterologi. Jakarta: Sagung Seto; 2007.h.3-5.
4. Lam YA, Warouw SM, Wahani AMI, Manoppo JIC, Salendu PM. Correlation between gut pathogens and fecal calprotectin levels in young children with acute diarrhea. Paediatr Indones 2014;54:193-7.
5. Chen C chang, Huang J long, Chang C jen, Kong M shan. Fecal calprotectin as a correlative marker in clinical severity of infectious diarrhea and usefulness in evaluating bacterial or viral pathogens in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2012;55:541-7.
6. Savitri TR, Hidajat S, Alam A. Pengaruh lactobacillus reuteri DSM 17938 terhadap kadar calprotectin feses sebagai penanda inflamasi intestinal pada bayi kurang bulan. Sari Pediatri 2018;20:171-7.

7. Jurnal YD. Pengaruh pemberian dadih terhadap keseimbangan mikroflora usus dan tinggi vili ileum. *Sari Pediatri* 2020;21:207-12.
8. Samsudin DD, Firmansyah A, Hidayati EL, Yuniar I. Effects of probiotic on gut microbiota i children with acute diarrhea : pilot study. *Paediatr Indones* 2020;60:83-90.
9. McFarland L V. Efficacy of single-strain probiotics versus multi-strain mixtures: systematic review of strain and disease specificity. *Dig Dis Sci* 2021;66:694-704.
10. Tremblay A, Xu X, Colee J, Tompkins TA. Efficacy of a multi-strain probiotic formulation in pediatric populations: a comprehensive review of clinical studies. *Nutrients* 2021;13:1-19.
11. Melese B, Paulos W, Astawesegn FH, Gergelu TB. Prevalence of diarrheal diseases and associated factors among under-five children in Dale District, Sidama zone, Southern Ethiopia: a cross-sectional study. *BMC Pub Health* 2019;19:1-10.
12. Tareke AA, Enyew EB, Takele BA. Pooled prevalence and associated factors of diarrhea among under-five years children in East Africa: a multilevel logistic regression analysis. *PLoS One* 2022;17:1-16.
13. Shine S, Muhamud S, Adanew S, Demelash A, Abate M. Prevalence and associated factors of diarrhea among under-five children in Debre Berhan town, Ethiopia 2018: a cross sectional study. *BMC Infect Dis* 2020;20:1-6.
14. Yusuf S, Haris S, Kadim M. Gambaran derajat dehidrasi dan gangguan fungsi ginjal pada diare akut. *Sari Pediatri* 2016;13:221-5.
15. Fathia H, Tejasari M, Trusda SAD. Hubungan tingkat pendidikan dan pengetahuan ibu tentang diare dengan frekuensi kejadian diare balita di wilayah kerja Puskesmas Tamansari Bandung Oktober 2013–Maret 2014. *Global Medical & Health Communication (GMHC)* 2015:13-8.
16. Budiyo B, Raharjo M, Aini N. Hubungan kualitas air minum dengan kejadian diare pada balita di wilayah kerja puskesmas Banyuasin Kecamatan Loano Kabupaten Purworejo (the relationship between the quality of drinking water and the occurrence of diarrhea in children under five years in. *J Kesehat Masy* 2016;4:309-406.
17. John B, Fagerhol MK, Lyberg T, Prydz H, Brandtzæg P, Naess-Andresen CF, et al. Functional and clinical aspects of the myelomonocyte protein calprotectin. *J Clin Pathol - Mol Pathol* 1997;50:113-23.
18. Herrera OR, Christensen ML, Helms RA. Calprotectin: clinical applications in pediatrics. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2016;21:308-21.
19. Szajewska H, Setty M, Mrukowicz J, Guandalini S. Probiotics in gastrointestinal diseases in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;42:454-75.
20. Diana R, Pramita G. Laporan kasus berbasis bukti: Manfaat pemberian probiotik pada diare akut. *Sari Pediatri* 2015;17:76-80.