

Potensi Isoflavon Kedelai sebagai Terapi Tambahan Diare Akut pada Anak

Sheira Indah Anjani¹, Ahmad Farishal², Khairun Nisa berawi²

¹Mahasiswa Preklinik Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

²Bagian Ilmu Fisiologi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

Abstrak

Diare adalah keluarnya feses lunak-berair dan frekuensi lebih dari tiga kali dalam periode 24 jam. Konsistensi feses, frekuensi dan tanda vital menjadi tolak ukur keadaan pasien pada kasus diare pada anak. Diare akut pada anak biasanya disebabkan oleh *Rotavirus*, bakteri non-*salmonella* dan parasit. Tatalaksana diare akut pada anak yaitu mencegah dehidrasi dan menyeimbangkan elektrolit tubuh dengan pemberian terapi cairan serta oralit. Pemberian antibiotik dan antidiare disesuaikan kondisi pasien. Selain terapi cairan dan obat-obatan maka terapi berupa diet makanan mengandung isoflavon dapat menjadi terapi tambahan dalam kasus diare akut pada anak. Isoflavon merupakan senyawa dengan antioksidan dan antimikroba yang banyak terdapat pada kedelai. Isoflavon menurunkan adhesi bakteri, mencegah agregasi bakteri, menghambat pertumbuhan bakteri patogen dan meningkatkan mikroflora di usus. Beberapa penelitian bahkan isoflavon dapat memperbaiki kondisi *brush border* pada usus. Sehingga isoflavon kedelai dapat bermanfaat sebagai terapi tambahan.

Kata kunci: Antimikroba, Diare Akut, Isoflavon, Kedelai

Potential of Soy Isoflavones as an Additional Therapy for Acute Diarrhea in Children

Abstract

Diarrhea is water-free stool and its frequency is more than three times in a 24-hour period. Stool consistency, frequency and vital signs are a measure of the patient's condition in cases of diarrhea in children. Acute diarrhea in children Usually caused by *Rotavirus*, non-*salmonella* bacteria and parasites. Management of acute diarrhea in children is the prevention of dehydration and balancing the body's electrolytes by administering fluid and ORS therapy. Provision of antibiotics and antidiarrheal tailored to the patient's condition. In addition to fluid therapy and medications, therapy consisting of foods containing isoflavones can be an adjunct therapy in the case of acute diarrhea in children. Isoflavones are compounds with antioxidants and antimicrobials that are found in soybeans. Isoflavones reduce bacterial adhesion, prevent bacterial aggregation, inhibit the growth of pathogenic bacteria and increase microflora in the intestine. Some studies even isoflavones can be corrected by using a brush border on the intestine. The benefits of isoflavones can be useful as additional therapy.

Keyword: Antimicrobial, Acute Diarrhea, Isoflavones, Soybean

Pendahuluan

Diare masih menjadi masalah besar bagi Indonesia terutama pada anak-anak. Hal ini difasilitasi keadaan iklim dimana Indonesia dengan iklim tropisnya, dengan kelembaban yang tinggi, mendukung perkembangan mikroorganisme terutama bakteri dan virus untuk berkembang menjadi lebih patologi dan lebih kuat. Diperkirakan bahwa setiap tahun, sekitar 1,9 juta anak di bawah 5 tahun meninggal karena diare akut.⁵

Indonesia mempunyai target cakupan pelayanan penderita diare semua umur yang datang ke sarana kesehatan adalah 10% dari perkiraan insiden jumlah penderita diare. Data

dari Kementerian Kesehatan (Kemenkes) pada tahun 2016 jumlah penderita diare yang dilayani di sarana kesehatan sebanyak 3.176.079 penderita. Pada tahun 2017 terjadi peningkatan jumlah kasus sebesar 4.274.790 penderita atau 60,4% dari perkiraan diare di sarana kesehatan. Insiden diare semua umur secara nasional adalah 270/1.000 penduduk berdasarkan *rapid survey* 2015.

Sedangkan, target cakupan pelayanan penderita diare balita yang datang ke sarana kesehatan adalah 10% dari perkiraan jumlah penderita diare balita (insidens diare balita dikali jumlah balita di satu wilayah kerja dalam waktu satu tahun). Cakupan pelayanan

penderita diare balita secara nasional tahun 2017 dengan provinsi tertinggi yaitu Nusa Tenggara Barat (96,94%), Kalimantan Utara (63,43%) dan Kalimantan Timur (56,91%), sedangkan provinsi terendah yaitu Nusa Tenggara Timur (17,78%), Sumatera Utara (15,40%) dan Papua Barat (4,06%).⁵

Berdasarkan data epidemiologi tahun 2017 terjadi 21 kali Kejadian Luar Biasa (KLB) diare yang tersebar di 12 provinsi, 17 kabupaten/kota. Kabupaten Polewali Mandar, Pohuwato, Lampung Tengah dan Merauke masing-masing terjadi 2 kali KLB. Jumlah penderita 1.725 orang dan kematian 34 orang (CFR 1,97%). Angka kematian (CFR) saat KLB diare diharapkan <1%. Terlihat bahwa CFR saat KLB masih cukup tinggi (>1%) kecuali pada tahun 2011 CFR pada saat KLB sebesar 0,40%, sedangkan tahun 2017. CFR diare saat KLB mengalami penurunan di banding tahun 2016 yaitu menjadi 1,97%.⁵

Pada tahun 2017 Provinsi Lampung mempunyai kasus 38,07% diare akut pada balita dimana Lampung menempati urutan ke-13 dan Lampung masih berada dibawah rata-rata penderita diare akut di Indonesia yaitu 40%. KLB diare akut tahun 2017 di Provinsi Lampung terdapat 25 kasus dimana 1 orang meninggal dengan CFR 7,14%.⁵

Masalah utama dengan diare akut adalah kehilangan cairan dengan cepat melalui feses selain kehilangan elektrolit. Volume kehilangan cairan dapat bervariasi dari 5 mL/kg berat badan/hari hingga ≥ 200 mL/kg berat badan/hari. Dehidrasi dan kehilangan elektrolit yang berhubungan dengan diare yang tidak diobati adalah penyebab utama morbiditas dan mortalitas diare akut pada anak.¹

Diare memiliki empat jenis tipe secara klinis yaitu diare berair akut, diare berdarah akut, diare persisten, dan diare dengan malnutrisi berat. Etiologi pada diare akut pada anak-anak yaitu berbagai virus dan bakteri enterik, walaupun parasit dapat juga menjadi penyebab akan tetapi jarang bersifat akut. Berbagai penelitian, terutama berdasarkan studi perawatan di rumah sakit didapatkan bahwa *rotavirus* adalah penyebab paling umum dari dehidrasi diare pada anak yang memerlukan perawatan intensif di rumah sakit hingga 40 hingga 50% kasus disebabkan oleh *rotavirus*. Sedangkan untuk rawat jalan, agen penyebab utama adalah *Salmonella* non-tipus.⁹

Rotavirus adalah penyebab utama gastroenteritis yang disebabkan oleh virus di negara maju dan berkembang. Virus enterik lainnya termasuk *norovirus*, *adenovirus*, *astrovirus* dan *calicivirus*. Di negara maju, virus enterik lebih penting daripada bakteri patogen dalam menyebabkan diare anak. Di negara berkembang, di sisi lain, bakteri patogen, seperti *E. coli*, *Salmonella* non-tipus, spesies *Shigella*, dan spesies *Campylobacter* mendominasi dibandingkan *Rotavirus*.⁹

Diare yang banyak disertai mual muntah tanpa ada penanganan medis memadai maka dapat menyebabkan kematian akibat kondisi dehidrasi hipovolemik atau karena gangguan biokimiawi berupa asidosis metabolik lanjut akibat ketidakseimbangan elektrolit. Kehilangan cairan menyebabkan haus, berat badan berkurang, mata cekung, lidah kering, tulang pipi menonjol, turgor kulit menurun, serta suara serak dimana tanda tersebut akan menjadi khas pada anak dengan diare dan harus di evaluasi.⁹

Kehilangan bikarbonat melalui pengeluaran feses akibat diare akan menurunkan pH darah. Penurunan ini akan merangsang pusat pernapasan, sehingga frekuensi napas lebih cepat dan lebih dalam (Kussmaul) yang menunjukkan peningkatan pH di darah sehingga bersifat ke kondisi metabolik. Ketika anak mulai gelisah, wajah pucat, ujung-ujung ekstremitas dingin, dan kadang sianosis merupakan tanda dari gangguan pada kardiovaskuler. Kehilangan elektrolit kalium juga dapat menimbulkan aritmia jantung. Penurunan tekanan darah pada diare akut akan memperlihatkan kegagalan perfusi ginjal dan akan timbul anuria; bila tidak segera diatasi akan timbul penyulit berupa nekrosis tubulus ginjal akut, yang berarti gagal ginjal akut.^{1,4,9}

Tatalaksana pada kasus diare akut merupakan hal yang penting dan membutuhkan ketepatan terhadap keseimbangan asupan cairan dan elektrolit. Pemberian cairan bertujuan mencegah dehidrasi yang akan berkomplikasi menjadi syok hipovolemik, cairan dapat diberikan melalui oral ataupun parenteral. Elektrolit yang hilang maka dapat diberikan pengganti yaitu asupan oralit. Penggunaan obat-obat antidiare tidak harus diberikan dalam kondisi diare akut akan tetapi jika kondisi anak yang mengalami frekuensi diare yang berat maka obat antidiare dapat menjadi pilihan untuk diberikan.

Pemberian antibiotik disesuaikan dengan keadaan pada anak, jika didapatkan tanda-tanda infeksi dan dibuktikan oleh pemeriksaan penunjang berupa pemeriksaan darah ataupun pemeriksaan analisis feses maka ranah antibiotik dapat digunakan sesuai dengan patogen infeksi yang digunakan khusus untuk diare yang disebabkan rotavirus tidak ada ranah penggunaan antibiotik.^{1,4,9}

Terapi diet makanan dapat menjadi intervensi terapi tambahan pada diare akut salah satu senyawa yang mempunyai potensi yaitu isoflavon. Berdasarkan penelitian bahwa isoflavon mempunyai aktivitas antibakterial dan antioksidan untuk efek imunologis serta regenerasi sel di usus.²

Isoflavon adalah senyawa polifenolik yang ditemukan di banyak tumbuhan terutama pada beberapa anggota keluarga Fabaceae. Kacang kedelai sangat kaya isoflavon, dengan kandungan rata-rata 1-2 mg/gram dan merupakan sumber utama isoflavon makanan. Isoflavon utama dalam kacang kedelai, hadir dalam bentuk glikosilasi, adalah genistin, daidzin, dan gliketin.^{2,8}

Isoflavon aglikon memiliki efek biologis yang lebih baik dibandingkan isoflavin glikon. Isoflavon aglikon diserap tubuh lebih cepat dan lebih baik serta banyak ditemukan di kacang kedelai yang difermentasi menggunakan jamur *Rhizopus*. Di dalam kacang-kacangan terdapat Biochanin A dan formononetin yang memiliki aktivitas seperti isoflavon dimana dapat dikonversi oleh enzim 4'-O-demethylation menjadi genistein dan daidzein yang lebih kuat.^{2,8}

Produk kedelai yang difermentasi seperti miso, tempe dan kecap digunakan secara teratur sebagai bagian dari masakan Asia Timur. Kandungan isoflavon dalam makanan bervariasi sesuai dengan prosedur *preprocessing* dan cara memasak. Proses fermentasi akan mulai terlihat lebih dari 12 jam dengan munculnya hifa-hifa putih di antara kacang kedelai dalam proses pembuatan tempe. Fermentasi yang lama akan menurunkan kandungan isoflavon. Data epidemiologis tentang manfaat kesehatan dari diet kaya isoflavon, terutama makanan berbasis kedelai, menunjukkan insiden kanker kolon yang lebih rendah, kanker prostat, penyakit jantung, kanker payudara dan osteoporosis.^{2,8}

Isi

Aktivitas Isoflavon dalam sistem gastrointestinal

Isoflavon diet diserap ke dalam sirkulasi sistemik dari saluran pencernaan. Tampaknya isoflavon kedelai glikosilasi tidak diserap utuh dari saluran pencernaan dan diserap hanya setelah deglikosilasi ke bentuk aglikon.³

Pengkonversian senyawa isoflavon glikosilasi menjadi isoflavon aglikon dimulai di rongga mulut oleh mikroflora oral dan epitel oral menunjukkan aktivitas enzim β -glukosidase. Di usus duodenum *part superior* konversi isoflavon menjadi bentuk aglikon dengan enzim laktase phlorizin hidrolase dan enterocytic β -glukosidase. Enzim Laktase phlorizin hidrolase adalah enzim yang terikat pada membran pada sisi luminal dari brush border dan menghidrolisis isoflavon ter-glikosilasi menjadi aglikon yang berdifusi ke dalam enterosit usus. Jika berkurangnya aktivitas laktase phlorizin hidrolase intestinum tenue, menyebabkan konversi isoflavon akan menurun sehingga isoflavon glikosilasi mencapai intestinum kolon. Isoflavon glikosilasi akan dikonversi ke bentuk aglikon oleh mikroflora kolon. Kondisi anaerob di usus mendukung reaksi reduksi pada isoflavon oleh flora mikroba. Isoflavon genistein direduksi menjadi dihidrogenistein dan selanjutnya menjadi *5-hydroxyequol*, sementara daidzein direduksi menjadi dihidrodaidzein dan equol.³

Setiap individu dan ras memiliki aktivitas laktase phlorizin hidrolase usus yang berbeda. Produksi laktase yang banyak umumnya pada individu keturunan Eropa, sementara frekuensinya rendah pada populasi Asia Timur. Oleh karena itu pada individu dengan aktivitas laktase berkurang, proporsi yang lebih besar dari isoflavon makanan mengalami metabolisme mikroba di usus akan meningkat. Isoflavon didistribusikan dengan cepat ke semua jaringan dan melewati sawar plasenta dan sawar darah otak. Volume distribusi (Vd) daidzein ditemukan lebih besar daripada genistein.

Ketersediaan enzim *UDP glucuronosyltransferase* (UGT) dan sulfotransferase (SULT) adalah kunci yang terlibat dalam reaksi konjugatif fase-II dengan isoflavon. Reaksi-reaksi ini terjadi terutama di mikrosom usus, bersamaan dengan penyerapan, tetapi isoform hati juga aktif. Oleh

karena itu, tingkat metabolisme *first-pass* sangat tinggi (> 90%) untuk isoflavon seperti genistein dan daidzein sebelum masuk ke sirkulasi umum. Isoflavon terkonjugasi disekresikan dalam empedu dan dilepaskan ke dalam saluran usus kecil bagian atas, di mana dekonjugasi mikroba dan reabsorpsi isoflavon terjadi. Proses ini, yang dikenal sebagai daur ulang entero-hati, dapat secara signifikan akan meningkatkan waktu tinggal isoflavon dalam tubuh. Selain daur ulang entero-hepatik, daur ulang enterik di mana enterosit usus mengeluarkan isoflavon terkonjugasi kembali ke lumen usus juga dapat secara signifikan mempengaruhi disposisi dan ketersediaan hayati isoflavon.³

Sekitar 10-60% dari isoflavon makanan diekskresikan dalam urin dan merupakan rute utama untuk menghilangkan isoflavon. Proporsi ekskresi urin bervariasi dengan sifat isoflavon; misalnya, ekskresi daidzein dalam urin lebih tinggi daripada genistein dan glikitin. Eliminasi puncak isoflavon lewat urin tampaknya 7-8 jam setelah memakan makanan kedelai.³

Aktivitas Antimikroba pada senyawa Isoflavon

Isoflavon kedelai menunjukkan sifat antibakteri terhadap bakteri *B. subtilis*, dan tidak ada hambatan pertumbuhan yang diamati pada bakteri florainormal yang diuji yaitu: *E. coli*, *L. acidophilus* dan *L. Paracasei*. Aktivitas antibakteri ditemukan lebih kuat pada kedelai yang mengalami fermentasi *Rhizopus*. Produk tempe merangsang pertumbuhan bakteri *Bifidobacterium* dan *E. Coli* dan mensimulasikan transportasi komponen molekul rendah ke pencernaan secara *in vitro* berperan penting dalam peningkatan jumlah mikroflora usus sehingga mikroorganisme patogen tidak memiliki lokasi melakukan infiltrasi di lapisan mukosa usus dan mikroflora mengeluarkan suatu produk yang mencegah mikroorganisme patogen untuk berkembang.^{1,6,7,11}

Ekstrak kedelai fermentasi menurunkan adhesi enterotoksik strain *E. coli* ke sel epitel dan manusia. Hal ini menunjukkan aktivitas antibakterial dalam skala kecil. Aktivitas Haemaglutinasi dilaporkan menyerupai perlekatan bakteri positif K88 ke dinding usus pada penyakit enterik. Penghambatan hemaglutinasi oleh sel-sel *E.*

coli telah ditunjukkan untuk glikoprotein di bagian lambung babi yang melalui pemeriksaan musin lambung.^{6,11}

Dalam beberapa penelitian, didapatkan bahwa ekstrak tempe, terutama tempe yang diproduksi dengan *Rhizopus microsporus* LU 573, menunjukkan penghambatan hemaglutinasi yang disebabkan oleh ETEC K88. Uji hambatan adhesi pada *brush border* juga tinggi di mana ekstrak tempe mampu menghambat adhesi ETEC K88. Penghambatan ETEC pada membran mukosa usus atau *gangliotetraosylceraide* (asialo GM1). Tempe yang diproduksi dengan *Rhizopus microsporus* LU 573 menunjukkan aktivitas penghambatan tinggi, mungkin sebagian sebagai hasil dari kemampuan untuk mengumpulkan sel-sel ETEC K88. Agregasi sel ETEC K88 setelah inkubasi dengan ekstrak tempe juga ditunjukkan melambat sehingga daya infeksi akan menurun.^{6,11}

Penelitian lain menyatakan bahwa tempe kedelai meningkatkan mikrobiota manusia dalam model simulator *in vitro* untuk bakteri *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Escherichia coli* dan kelimpahan *Enterococcus*. Dalam sebuah studi penelitian terhadap 10 sukarelawan manusia yang sehat, konsumsi tempe menyebabkan tinja terjadi peningkatan mikrobiota usus dan konsentrasi imunoglobulin A, menunjukkan bahwa tempe dapat mempengaruhi kondisi usus.

Fermentasi Natto (Makanan fermentasi dari kedelai) menghasilkan sejumlah faktor bioaktif, termasuk nattokinase, *Bacillopeptidase F*, vitamin K2 dan asam *dipicolinic*. Selain itu, jumlah *isoflavone genisteinc* berhubungan menurunkan gangguan metabolisme dan inflamasi dan karsinogenesis lebih besar di Natto dibandingkan dengan produk kedelai tanpa fermentasi. Kandungan Peptida dengan aktivitas antibakteri terhadap *Streptococcus pneumoniae* dan *Bacillus subtilis* telah didapatkan sehingga dapat menjadi potensi klinis yang penting dalam mengobati infeksi *S. pneumoniae*, meskipun hal ini belum diselidiki pada manusia secara seksama.²

Nattokinase adalah enzim dari keluarga *subtilisin* yang diproduksi oleh *Bacillus subtilis var.* Natto dan dapat diisolasi dari Natto. Nattokinase memiliki aktivitas fibrinolitik *in vitro* dan *in vivo* secara langsung, selain itu dapat juga meningkatkan aktivator

plasminogen jaringan dan mengurangi agregasi platelet. Aktivitas anti-trombotik dan anti-hipertensi dari nattokinase telah dibuktikan dalam RCT pada sampel kecil pada populasi manusia. Bukti terbatas tentang efek Natto pada mikrobiota GI manusia. Konsumsi sup miso yang mengandung Natto selama dua minggu menyebabkan peningkatan tinja *Bacilli* dan *Bifidobacteria* dan menurunkan *Clostridia* dan *Enterobacteriaceae* pada 8 sampel penelitian.²

Analisis mikroba miso (salah satu fermentasi kedelai) mengandung *Bacillus subtilis*, *Bacillus amyloliquefaciens*, *Staphylococcus gallinarum* dan *Staphylococcus kloosii* selama fermentasi dengan spesies *Bacillus* yang tersisa dalam produk akhir. Sejumlah sampel miso juga telah terbukti mengandung *Lactococcus sp.* GM005, yang menghasilkan bakteriosin dengan aktivitas antibakteri yang kuat yang menghambat pertumbuhan berbagai bakteri patogen, termasuk *Bacillus subtilis*, *Pediococcus acidilactici* dan *Lactobacillus plantarum*. Terdapat satu studi *cross-sectional* melaporkan hubungan asupan sup miso dan penyakit refluks gastro-esofagus subyektif, dispepsia fungsional, dan skor refluks ketika disesuaikan dengan faktor makanan lainnya. Asosiasi ini dihipotesiskan berhubungan dengan histidin, glutamat, dan aspartat yang ditemukan dalam sup miso, meskipun belum ada penelitian pada hewan atau manusia yang menyelidiki mekanisme secara jelas. Mekanisme yang diusulkan untuk mendukung hipotesis ini adalah konsentrasi tinggi isoflavon genistein dan daidzein yang ditemukan dalam kedelai memiliki estrogenmimetik. Genistein secara struktural mirip dengan estrogen dan dapat mempengaruhi risiko kanker payudara melalui pengikatan reseptor estrogen, yang telah ditunjukkan secara *in vitro*. Penelitian *in vitro* lebih lanjut telah menunjukkan bahwa genistein dapat memberikan efek pada risiko kanker mempromosikan penghentian siklus sel yang menginduksi apoptosis dan mengurangi migrasi sel kanker.²

Ringkasan

Diare adalah keluarnya feses lunak-berair dan frekuensi lebih dari 3 kali dalam periode 24 jam. Konsistensi feses, frekuensi dan tanda vital menjadi tolak ukur keadaan

pasien pada kasus diare pada anak. Diare akut pada anak biasanya disebabkan oleh *Rotavirus*, bakteri non-*salmonella* dan parasit. Tatalaksana diare akut pada anak yaitu mencegah dehidrasi dan menyeimbangkan elektrolit tubuh dengan pemberian terapi cairan serta oralit. Pemberian antibiotik dan antidiare disesuaikan kondisi pasien. Selain terapi cairan dan obat-obatan maka terapi berupa diet makanan mengandung isoflavon dapat menjadi terapi tambahan dalam kasus diare akut pada anak. Isoflavon merupakan senyawa dengan antioksidan dan antimikroba yang banyak terdapat pada kedelai. Isoflavon menurunkan adhesi bakteri, mencegah agregasi bakteri, menghambat pertumbuhan bakteri patogen dan meningkatkan mikroflora di usus. Beberapa penelitian bahkan isoflavon dapat memperbaiki kondisi *brush border* pada usus. Sehingga isoflavon kedelai dapat bermanfaat sebagai terapi tambahan.

Kesimpulan

Kasus diare akut tetap menjadi masalah kesehatan di Indonesia di mana sering terjadi pada anak-anak. Diare akut pada anak harus ditangani dengan seksama dikarenakan jika tidak ditangani dapat terjadi dehidrasi yang berakibat terkena syok hipovolemik. Tatalaksana diare harus komprehensif dengan mengedepankan edukasi dan kerjasama.

Terapi makanan dapat menjadi tambahan pada terapi obat-obatan dalam tatalaksana diare. Di dalam setiap makanan pastilah mengandung suatu komposisi senyawa yang memiliki aktivitas biologi tertentu. Kedelai merupakan bahan makanan yang mempunyai senyawa isoflavon yang memiliki aktivitas antimikroba dan antioksidan. Beberapa penelitian telah menunjukkan aktivitas isoflavon terutama isoflavon yang telah berasal dari fermentasi jamur *Rhizopus* menunjukkan aktivitas adhesi, penghambatan bakteri patogen dan meningkatkan flora normal.

Daftar Pustaka

1. RChandrasekharan AA. Pharmacokinetics of Dietary Isoflavones. *Journal of Steroids & Hormonal Science*. 2015; *s12(01)*: 4–11.
2. Dimidi E, Cox SR, Rossi M, & Whelan K. Fermented Foods : Definitions and Characteristics , Gastrointestinal Health and Disease. *Nutrients*. 2019; *11*:1806.

3. Fawwaz M, Natalisnawati A, & Baits M. (2017). Determination of Isoflavon Aglicone in Extract of Soymilk and Tempeh. *Industria: Jurnal Teknologi Dan Manajemen Agroindustri*. 2017; 6(3): 152–58.
4. Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, Lo Vecchio A, Shamir R, & Szajewska H. European society for pediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition/european society for pediatric infectious diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: Update 2014. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2014; 59(1): 132–52.
5. Kementrian Kesehatan RI. Profil Kesehatan Indonesia 2017. In *Jurnal Ilmu Kesehatan*. 2018
6. Kiers JL, Nout MJR, Rombouts FM, Nabuurs MJA, & Van Der Meulen J. Inhibition of adhesion of enterotoxigenic *Escherichia coli* K88 by soya bean tempe. *Letters in Applied Microbiology*. 2002;35(4): 311–15.
7. Kuligowski M, Kuligowska IJ, & Nowak J. *Evaluation of Bean and Soy Tempeh Influence on Intestinal Bacteria*. 2013; 62(2): 189–94.
8. Kuligowski M, Pawłowska K, Jasińska-Kuligowska I, & Nowak J. Isoflavone composition, polyphenols content and antioxidative activity of soybean seeds during tempeh fermentation. *CYTA - Journal of Food*. 2017; 15(1): 27–33.
9. Malaysian Paediatric Association. Guidelines on the management of 2011. *Allergo J Int*. 2011; (24): 7–10. <https://doi.org/10.1007/s40629-015-0070-4>
10. Ministry of Health Republic of Indonesia. *RISKESDAS 2018: Executive Summary*. 2018
11. Putri Mambang DE, & Suryanto D. (2014). Aktivitas Antibakteri Ekstrak Tempe Terhadap Bakteri *Bacillus subtilis* dan *Staphylococcus aureus*. *Jurnal Teknologi Dan Industri Pangan*. 2014; 25(1): 115-8. <https://doi.org/10.6066/jtip.2014.25.1.115>
12. Widowati T, Mulyani NS, Nirwati H, Soenarto Y. Diare Rotavirus pada Anak Usia Balita. Universitas Gadjah Mada: Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada - RSUP Sardjito. 2012.