

## Efektivitas Ekstrak *Xyloglucan* dari Biji Pohon Asam (*Tamarindus indica*) sebagai Terapi pada Diare

Muhammad Zur'an Asyrofi<sup>1</sup>, Asep Sukohar<sup>2</sup>, Gigih Setiawan<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Mahasiswa, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

<sup>2,3</sup>Bagian Farmakologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

### Abstrak

Diare merupakan masalah yang sering terjadi pada anak-anak dan dewasa. Setiap tahun diperkirakan sebanyak 2 milyar kasus diare terjadi di seluruh dunia. Infeksi bakteri merupakan salah satu penyebab diare cair ataupun diare berdarah. Etiologi diare yaitu bakteri, virus, protozoa, dan *helminths*. Konstruksi rumah dan lingkungan serta penyediaan air bersih dan sanitasi lingkungan yang tidak memenuhi syarat kesehatan merupakan faktor resiko sumber penularan berbagai jenis penyakit termasuk diare. Diagnosis dan memperhitungkan kebutuhan cairan pengganti, serta pemilihan antibiotik yang tepat menjadi elemen penting dalam tatalaksana diare. Pengobatan pada diare ada lima langkah yaitu rehidrasi dengan oralit, dukungan nutrisi berupa ASI, suplementasi zink selama 10 hari, pemberian antibiotik selektif, dan edukasi orang tua. Prognosis pada diare umumnya baik. Kematian yang banyak terjadi pada anak dengan diare disebabkan karena dehidrasi. Akan tetapi, dengan penatalaksanaan yang cepat dan tepat serta edukasi yang baik kepada orang tua, pasien diare dengan dehidrasi dapat memperoleh prognosis yang lebih baik. *Xyloglucan* adalah senyawa yang berasal dari biji pohon asam (*Tamarindus indica*) yang merupakan agen pembentuk film, meningkatkan resistensi intestinal mukus terhadap kerusakan patologis. Efikasi, keamanan, dan waktu timbulnya efek antidiare *xyloglucan* sudah dinilai pada anak-anak dengan diare yang menerima solusi rehidrasi oral (ORS). Dengan mencampur *xyloglucan* dengan gelatin tipe alami A, biofilm meningkatkan sifat serapan seluler, membentuk penghalang fisik yang menangkal efek translokasi mikroorganisme dan toksin dengan memperkuat *Transepithelial Electrical Resistance* (TEER). Karena fungsinya, *xyloglucan* secara signifikan mengurangi kerusakan dan respon imun inflamasi yang memicu. Tidak ada efek samping yang ditimbulkan dan pengobatan dapat secara cepat dan tepat.

**Kata kunci:** diare, saluran pencernaan, *xyloglucan*

## Effectiveness of *Xyloglucan* Extract from Tamarind Seeds (*Tamarindus indica*) as Treatment for Diarrhea

### Abstract

Diarrhea is a common diseases in children and adults. Every year an estimated 2 billion diarrhea cases occur worldwide. Bacterial infection is one of the causes of watery diarrhea or bloody diarrhea. Etiology of diarrhea are bacteria, viruses, protozoa, and helmitnhs. Construction of houses, the environment, the provision of clean water and environmental sanitation that do not meet health requirements are risk factors for the transmission of various diseases including diarrhea. Diagnosis and rehydration fluids, as well as the proper selection of antibiotics are important elements in the management of diarrhea. Treatment of diarrhea is five steps: rehydration with oralite, nutritional support in the form of breast milk, zinc supplementation for 10 days, selective antibiotics, and parents education. The prognosis in diarrhea is generally good. Deaths that occur in children with diarrhea are caused by dehydration. However, with prompt and appropriate management and good education to parents, diarrhea with dehydration can achieve a better prognosis. *Xyloglucan* is a compound derived from acid tree seeds (*Tamarindus indica*) which is a film forming agent, enhancing mucus intestinal resistance to pathological damage. The efficacy, safety, and timing of antidiarrheal effects of *xyloglucan* have been assessed in children with diarrhea who receive solutions oral rehydration (ORS). By mixing *xyloglucan* with a natural type A gelatin, biofilm improves cellular absorption properties, forming a physical barrier that counteract the effect of translocation of microorganisms and toxins by strengthening *Transepithelial Electrical Resistance* (TEER). Because of its function, *xyloglucan* significantly reduces the damage and inflammatory immune response. No side effects are present and treatment can be rapid and precise.

**Keywords:** diarrhea, gastrointestinal, *xyloglucan*

Korespondensi: Muhammad Zur'an Asyrofi, Jalan Soekarno Hatta Gang Turi III No 23 Tanjung Senang Bandar Lampung, No HP 089691195242, E-mail asyrofizuran@gmail.com.

### Pendahuluan

Diare adalah kondisi dimana buang air besar dengan konsistensi lembek atau cair, bahkan dapat berupa air saja dengan frekuensi lebih dari 3 kali dalam satu hari.<sup>1-2</sup> Penyebab diare dapat digolongkan menjadi 6 golongan

besar yaitu infeksi, malabsorpsi, alergi, keracunan, imunodefisiensi dan sebab-sebab lainnya.<sup>3-5</sup> Berdasarkan Profil Kesehatan Indonesia 2014, perkiraan jumlah penderita diare tahun 2014 adalah sebanyak 8.713.537

kasus. Jumlah kasus yang ditangani sekitar 97,45% atau 8.490.976 kasus. Di Provinsi Lampung, jumlah kasus diare yang ditemukan dan ditangani sebanyak 98.449 kasus.<sup>6</sup>

Faktor risiko yang dapat meningkatkan transmisi enteropatogen diantaranya kurangnya persediaan air bersih, tercemarnya air oleh tinja, tidak ada/kurangnya sarana mandi cuci kakus (MCK), *higiene* perorangan dan sanitasi lingkungan yang buruk, cara penyimpanan dan penyediaan makan yang tidak higienis, dan cara penyapihan bayi yang tidak baik (terlalu cepat disapih, terlalu cepat diberi susu botol, dan terlalu cepat diberi makanan padat). Selain itu terdapat pula beberapa faktor risiko pada pejamu yang dapat meningkatkan kerentanan pejamu terhadap enteropatogen diantaranya adalah malnutrisi dan bayi berat badan lahir rendah (BBLR), imunodefisiensi atau imunodepresi, rendahnya kadar asam lambung, dan peningkatan motilitas usus.<sup>7</sup>

Berdasarkan jenisnya, diare dibagi menjadi dua yaitu: diare akut (berlangsung kurang dari 14hari) dan diare kronis (berlangsung lebih dari 14hari).<sup>1,2</sup> Berdasarkan derajatnya, diare dibagi menjadi tiga, yaitu: diare tanpa dehidrasi, diare dengan dehidrasi ringan/ sedang, dan diare dengan dehidrasi berat.

Penyakit diare masih merupakan masalah kesehatan masyarakat di negara berkembang seperti Indonesia. Studi mortalitas dan riset kesehatan dasar dari tahun ke tahun diketahui bahwa diare masih menjadi penyebab utama kematian balita di Indonesia. Penyebab utama kematian akibat diare adalah tatalaksana yang tidak tepat baik di rumah maupun di sarana kesehatan. Untuk menurunkan kematian karena diare perlu tata laksana yang cepat dan tepat.<sup>8-9</sup>

Menurut pedoman untuk pengelolaan Eropa anak-anak, rehidrasi adalah pengobatan kunci dan seharusnya diterapkan sesegera mungkin. Larutan rehidrasi oral (ORS) harus digunakan, dan seharusnya diberikan dengan cepat (yaitu, dalam 3-4 jam). Pemberian makanan secara teratur tidak boleh terganggu dan harus dipertahankan setelah rehidrasi awal. Umumnya obat tidak perlu, namun probiotik yang dipilih dapat mengurangi durasi dan intensitas gejala. Terapi antibiotik tidak diperlukan pada kebanyakan kasus diare dan mungkin menginduksi status pembawa pada kasus infeksi *Salmonella*. Pengobatan antibiotik efektif pada *shigellosis* dan pada tahap awal

infeksi *Campylobacter*. Menurut pedoman ini, obat lain mungkin efektif namun membutuhkan penyelidikan lebih lanjut.<sup>10</sup>

Penggunaan "pelindung mukosa" telah dikembangkan untuk digunakan dalam penyakit diare. Produk ini membentuk film bioprotektif pada usus mukosa, memperbaiki resistensi mukosa terhadap agregasi patologi dan membantu mengembalikan fungsi normal yaitu *xyloglucan*.<sup>11-12</sup>

## Isi

Diare ditandai dengan onset BAB cair lebih dari 3 kali dengan atau tanpa muntah dan ini adalah masalah yang sangat umum di masa kecil dan penyebab utama morbiditas kedua dan kematian di seluruh dunia, terutama dalam 3 tahun pertama kehidupan dengan mayoritas kematian di 35 negara pendapatan rendah. *World Health Organization* menerangkan bahwa diare hingga kini masih merupakan salah satu penyakit utama pada bayi ataupun anak di Indonesia. Angka kesakitan diperkirakan sekitar 150-430/1000 penduduk pertahunnya.<sup>13</sup>

Anak-anak kurang dari 5 tahun biasanya disebabkan oleh diare akut dan mengalami satu sampai lima episode gastroenteritis per tahun. Patogen enteritis memasuki tubuh melalui rute fekal-oral dan menginfeksi enterosit, menyebabkan kerusakan usus epitel, yang menyebabkan transudasi cairan ke dalam lumen usus. manifestasi klinis dari diare akut tergantung pada organisme dan tuan rumah. Virus merupakan penyebab sekitar 75-90% diare akut, tetapi infeksi bakteri atau parasit mungkin menjadi penyebabnya, terutama pada populasi rentan.<sup>13</sup>

Rotavirus merupakan patogen virus yang paling umum; namun, dengan meluasnya penggunaan vaksin rotavirus dimulai pada tahun 2006, terjadi penurunan prevalensi penyakit, morbiditas, dan pemanfaatan dan biaya pelayanan kesehatan. Secara umum, infeksi diare akut virus biasanya *self-limited*, tetapi kasus yang parah dapat menyebabkan dehidrasi yang memerlukan intervensi lebih lanjut untuk menghindari ketidakseimbangan cairan dan elektrolit.<sup>14</sup>

Diare yang terjadi akibat infeksi bakteri terdapat dua mekanisme, yaitu peningkatan sekresi usus dan penurunan absorpsi di usus. Infeksi bakteri menyebabkan inflamasi dan mengeluarkan toksin yang menyebabkan terjadinya diare. Infeksi bakteri yang invasif

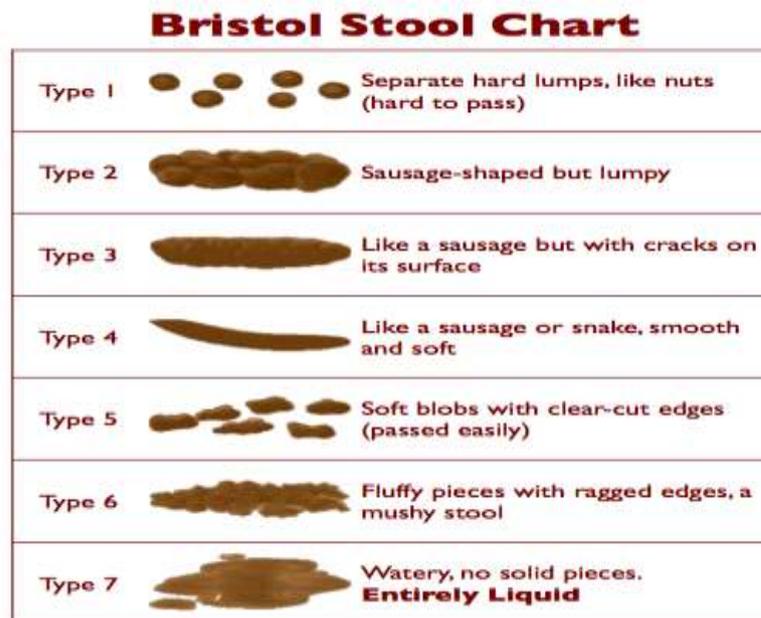
mengakibatkan perdarahan atau adanya leukosit dalam feses. Pada dasarnya, mekanisme diare akibat kuman enteropatogen meliputi penempelan bakteri pada sel epitel dengan atau tanpa kerusakan mukosa, invasi mukosa, dan produksi enterotoksin atau sitotoksin. Satu jenis bakteri dapat menggunakan satu atau lebih mekanisme tersebut untuk dapat mengatasi pertahanan mukosa usus.<sup>15-16</sup>

Diare diklasifikasikan secara klinis dan patofisiologis menjadi diare non inflamasi dan diare inflamasi. Diare inflamasi disebabkan invasi bakteri dan sitotoksin dikolon dengan manifestasi sindrom disentri dengan diare disertai lendir dan darah. Diagnosis pasien diare akut infeksi bakteri memerlukan pemeriksaan sistematik dan cermat. Perlu ditanyakan riwayat penyakit, latar belakang dan lingkungan pasien, riwayat pemakaian obat terutama antibiotik, riwayat perjalanan, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang.<sup>15-16</sup>

*The Bristol Stool Scale* merancang untuk mengklasifikasikan bentuk kotoran manusia menjadi tujuh kategori. Kadang-kadang disebut

dilnggris sebagai "*Meyers Scale*", dikembangkan oleh Dr Ken Heaton di University of Bristol dan pertama kali diterbitkan di *Scandinavian Journal of Gastroenterology* pada tahun 1997. Bentuk tinja sangat tergantung pada waktu yang dihabiskan di usus besar (walaupun mungkin ada faktor lain yang berkontribusi, termasuk diet dan penyakit). Tujuh jenis tinja tersebut adalah:<sup>17</sup>

1. Tipe 1: Seperti benjolan keras, seperti kacang (sulit dilewati)
2. Tipe 2: Berbentuk sosis, tapi kental
3. Tipe 3: Seperti sosis tapi ada retakan di permukaannya
4. Tipe 4: Seperti sosis atau ular, halus dan Lembut
5. Tipe 5: Gumpalan lunak dengan tepi jernih (dilewati dengan mudah)
6. Tipe 6: Potongan lembut dengan tepi yang compang-camping, lembek seperti bubur
7. Tipe 7: Berair, tidak ada potongan padat. Sepenuhnya cair.



Gambar 1. Tipe-tipe feses<sup>17</sup>

Tipe 1 dan 2 menunjukkan sembelit, tipe 3 dan 4 menjadi "tinja ideal" terutama yang terakhir, karena mereka paling mudah buang air besar, dan 5-7 cenderung menuju diare, berikut gambar tipe-tipe fese pada gambar 1.<sup>17</sup>

Rehidrasi adalah pengobatan kunci untuk diare pada anak-anak dan sebaiknya diaplikasikan sesegera mungkin untuk menghindari risiko dan komplikasi, seperti dehidrasi yang mengancam jiwa, gangguan

elektrolit, gangguan pencernaan, dan penyerapan nutrisi dengan penurunan nutrisi, menyebabkan kebutuhan enteral / parenteral dan rawat inap di rumah sakit.<sup>18</sup>

Larutan rehidrasi oral hanya cairan bening yang harus ditawarkan pada awalnya. Cairan dengan kadar gula tinggi bisa meningkatkan tarikan osmotik air ke dalam lumen usus, yang menyebabkan hipernatremia dan memperparah diare. Air menyebabkan hiponatremia dari

hipotonik gradien osmotik, yang bisa berakibat kejang. Rehidrasi oral dapat meliputi elektrolit komersial untuk pasien anak-anak (misalnya *Pedialyte* dan *Infalyte* atau minuman olahraga (misalnya Gatorade dan Powerade) atau minuman olahraga rendah kalori (misalnya Gatorade G2) dengan setengah sdt garam.<sup>19</sup>

Pemberian makanan untuk bayi yang disusui harus diberikan ASI secara kontinyu. Panduan nasional merekomendasikan bahwa dengan pengenalan nutrisi dengan 24 jam pertama dapat menahan rehidrasi inisial.<sup>20</sup> Pemberian nutrisi sesuai umur termasuk sari pati, buah, dan sayuran, yogurt yang memiliki kandungan cairan serta elektrolit untuk meningkatkan ambilan pada feses yang dikeluarkan. Meskipun diet pisang, nasi, saus apel, dan roti panggang tidak lagi dianjurkan karena rendah energi dan rendah protein atau lemak, makanan tersebut tetap dapat ditambahkan pada pengenalan diet pada diare. Sekarang larutan rehidrasi oral dapat dikombinasikan dengan *Xyloglucan* untuk mengurangi kejadian diare.<sup>21</sup>

*Xyloglucan* adalah senyawa yang berasal dari biji pohon asam (*Tamarindus indica*), yang bertujuan untuk memulihkan fungsi fisiologis dinding usus. Diformulasikan sebagai kapsul untuk orang dewasa dan bubuk untuk anak, kandungan *xyloglucan* telah dikembangkan secara khusus untuk mengontrol dan mengurangi gejala yang berhubungan dengan kejadian diare dengan etiologi yang berbeda, seperti ketegangan perut dan frekuensi defekasi berlebihan. *Xyloglucan* dicerna sesuai jumlahnya dan membentuk biofilm pelindung pada mukosa usus yang meningkatkan daya tahan mukosa menjadi patologis agresi dan membantu mengembalikan fungsi normalnya. Khususnya, *xyloglucan* telah terbukti meningkatkan *Transepithelial Electrical Resistance* (TEER), sebuah indeks fungsi dari persimpangan ketat mukosa, dalam monolayer Caco-2, mengkonfirmasi kemampuannya untuk melawan permeabilitas mukosa dan kebocoran plasma yang khas pada diare. Pada percobaan in vitro, *xyloglucan* mampu mengembalikan nilai normal TEER setelah kebocoran yang diinduksi dengan paparan *E. coli*. Sifat *xyloglucan* yang sama juga telah ditunjukkan secara in vivo dengan mengembalikan kebocoran mukosa besar yang diinduksi oleh lipopolisakarida *E. coli* secara intraperitoneal (LPS, 1mg/kg) pada tikus dewasa.<sup>22</sup>

Pada studi acak, multisenter, *open-label* sebelumnya telah menunjukkan khasiat dan keamanan *xyloglucan* pada pasien dewasa dengan diare akut. Dibandingkan dengan dua produk antidiarrheal yang banyak digunakan, *Saccharomyces boulardii*, mengandung ragi probiotik *S. boulardii*, dan *diosmectite*, aluminosilikat alami aktif penyerap tanah liat, *xyloglucan* menunjukkan onset tindakan yang lebih cepat dalam hal pengurangan jumlah rata-rata tipe feses 6 dan 7 tinja (kebanyakan tipe dehidrasi dari feses), terutama pada tahap pertama setelah pengobatan. *Xyloglucan* juga paling efisien dalam mengurangi persentase pasien dengan mual dan sakit perut selama masa studi, dengan profil keamanan yang sangat baik.<sup>23</sup>

Penelitian oleh Cstslin Ples, ea Condratovici telah menunjukkan bahwa, perbandingan dengan ORS saja, ORS diadministrasikan dalam kombinasi dengan *xyloglucan* menghasilkan pengurangan *Bristol Stool Scale* (BSS) yang signifikan tinja jenis 6 dan 7 dalam 6 jam setelah pengobatan. Onset yang lebih cepat mendukung penggunaan kombinasi ini untuk mengurangi jumlah tinja jenis 6 dan 7 dan yang terkait komplikasi pada anak-anak. Hasil ini juga sejalan dengan temuan yang didapat dalam percobaan klinis acak sebelumnya pada orang dewasa dengan diare. Dalam penelitian tersebut, selama 24 jam pertama pengobatan, pasien dalam kelompok *xyloglucan* menunjukkan lebih cepat onset perbaikan gejala diare (diukur sebagai jumlah absolut tipe BSS 6 dan 7), dibandingkan dengan pasien yang menerima *diosmectite* atau *S. Boulardii*. Tampaknya jelas bahwa *xyloglucan* pada anak dan orang dewasa, mampu menghentikan dehidrasi dengan cepat mengurangi jumlah BSS tinja tipe 6 dan 7. Hasil ini sejalan dengan temuan dari penelitian in vitro dan in vivo mengenai *xyloglucan* menghasilkan biofilm tahan pH pelindung di sel epitel usus dengan sifat antiabsorptif. Dengan mencampur *xyloglucan* dengan gelatin tipe alami A, biofilm meningkatkan sifat serapan seluler, membentuk penghalang fisik yang menangkal efek translokasi mikroorganisme dan toksin dengan memperkuat TEER. Karena fungsinya, *xyloglucan* secara signifikan mengurangi kerusakan dan respon imun inflamasi yang memicu.<sup>22</sup>

Pemberian ORS yang diadministrasikan dalam kombinasi dengan *xyloglucan*

menghasilkan pengurangan BSS yang signifikan pada tinja jenis 6 dan 7 dalam 6 jam setelah pengobatan. Onset yang lebih cepat mendukung penggunaan kombinasi ini untuk mengurangi jumlah tinja jenis 6 dan 7 dan yang terkait komplikasi pada anak-anak. Hasil ini juga sejalan dengan sebuah penelitian observasional terhadap 239 anak (usia 3 tahun bulan sampai 12 tahun) dengan diare akut dengan dua pengobatan (ORS sendiri atau ORS ditambah agen pembentuk film lainnya, *gelatin tannate*), penurunan yang signifikan secara statistik pada jumlah tinja diamati dalam 12 jam dengan kombinasi dibandingkan pasien menerima ORS sendirian. Sehingga penggunaan *xyloglucan* pada anak dan orang dewasa mampu menghentikan dehidrasi dengan cepat.<sup>24</sup>

Laporan kasus baru-baru ini tentang bayi perempuan berusia 4,5 bulan dengan riwayat 2 hari diare berair dan demam akibat rotavirus diare menunjukkan bahwa pemberian agen pembentuk film yang dikombinasikan dengan terapi cairan intravena mampu memperbaiki diare pada anak dalam 3 hari. Karena itu, nampaknya sudah cukup data untuk mendukung penggunaan bahan pembentuk film ini dikombinasikan dengan ORS untuk menghentikan diare, terutama pada populasi anak-anak. Apalagi, seperti yang sudah dilaporkan pada orang dewasa, meskipun beberapa perbedaan antara kelompok-kelompok dasar yang mungkin mencerminkan bias seleksi, *xyloglucan* menunjukkan kecenderungan memperbaiki gejala terkait lainnya termasuk mual, muntah, dan sakit perut, mungkin karena efek menguntungkan *xyloglucan* pada mukosa usus. Hasil yang penelitian ini dapat menjadi solusi diare pada orang dewasa dan anak-anak. Tetapi harus dilakukan penelitian lanjutan untuk mendemonstrasikannya di bidang klinis mengenai tingkat khasiat dan keamanan *xyloglucan* dengan uji coba klinis *double blind* secara acak dengan sampel yang lebih besar untuk lebih mengonfirmasikan hasilnya di masyarakat.<sup>24</sup>

### Ringkasan

Diare adalah penyakit yang ditandai dengan perubahan frekuensi buang air besar (BAB) yang terjadi lebih dari 3 kali dalam satu hari serta terjadinya perubahan konsistensi tinja. Perubahan konsistensinya dapat berupa cairan dengan atau tanpa lendir dan darah.

Penyakit diare masih merupakan masalah kesehatan masyarakat di negara berkembang seperti Indonesia. Studi mortalitas dan riset kesehatan dasar dari tahun ke tahun diketahui bahwa diare masih menjadi penyebab utama kematian balita di Indonesia. Penyebab utama kematian akibat diare adalah tata laksana yang tidak tepat baik di rumah maupun di sarana kesehatan. Untuk menurunkan kematian karena diare perlu tatalaksana yang cepat dan tepat.

Rehidrasi adalah pengobatan kunci untuk diare pada anak-anak dan sebaiknya diaplikasikan sesegera mungkin. *Xyloglucan* adalah senyawa yang berasal dari biji pohon asam (*Tamarindus indica*), yang bertujuan untuk memulihkan fungsi fisiologis dinding usus. Diformulasikan sebagai kapsul untuk orang dewasa dan bubuk untuk anak, kandungan *xyloglucan* telah dikembangkan secara khusus untuk mengontrol dan mengurangi gejala yang berhubungan dengan kejadian diare dengan etiologi yang berbeda, seperti ketegangan perut dan frekuensi defekasi berlebihan.

*Xyloglucan* telah terbukti meningkatkan *Transepitel Electrical Resistance* (TEER), sebuah indeks fungsi dari persimpangan ketat mukosa, dalam monolayer CaCo-2, mengkonfirmasi kemampuannya untuk melawan permeabilitas mukosa dan kebocoran plasma yang khas pada diare. Sehingga dibutuhkan kombinasi tatalaksana yang cepat dan tepat untuk pasien diare dengan pemberian *xyloglucan* karena fungsinya adalah pembentuk film dan meningkatkan resistensi intestinal mukus terhadap kerusakan patologis sehingga kebocoran mukus pada pasien diare dapat teratasi dengan cepat dalam 72 jam dan *xyloglucan* tidak memiliki efek samping.

### Simpulan

Berdasarkan hasil yang ada dan mempertimbangkan kebutuhan dalam mengembangkan tatalaksana yang baru untuk pengelolaan diare pada anak-anak dan dewasa, *xyloglucan* merupakan penatalaksanaan mutakhir yang dapat dilaksanakan diseluruh dunia khususnya indonesia untuk mengurangi angka mortalitas dan morbiditas kejadian diare baik akut maupun kronik karena fungsinya adalah pembentuk film dan meningkatkan resistensi intestinal mukus terhadap kerusakan patologis atau kebocoran mukus akibat penyebab diare.

## Daftar Pustaka

1. Direktorat Jenderal Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan. Buku saku petugas kesehatan limalangkah tuntaskan diare (LINTASDiare). Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia; 2011.
2. Kementerian Kesehatan RI. Buletin jendela data dan informasi kesehatan. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2011.
3. Olesen B, Neimann J, Bottiger B, Ethelberg S, Schiellerup P, Jensen C, dkk. Etiology of diarrhea in young children in Denmark: a case-control study. *J of Clin Micro*. 2005; 43(8): 3636-41.
4. Saeed A, Abd H, Sandstrom G. Microbial aetiology of diarrhoea acute in children under five years of age in Khartoum, Sudan. *J of Med Micro*. 2015; 64(1): 432-7.
5. Parashar UD, Gibson CJ, Bresee JS, Glass RI. Rotavirus and severe diarrhoea, childhood diarrhoea. *Emerging Infect Dis*. 2006; 12(2): 304-6.
6. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Data dan informasi (profil kesehatan indonesia 2014). Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2015.
7. Markum AH. Buku ajar ilmu kesehatan anak jilid I. Edisi ke-11. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 1996.
8. Malek MA, Curns AT, Holman RC, Fischer TK, Bresee JS, Glass RI, Dkk. Diarrhea and rotavirus associated hospitalization among children less than 5 years of age: United States, 1997 and 2000. *Pediatr*. 2006; 117(6): 1887-95.
9. Finkbeiner SR, Allred AF, Tarr PI, Klein EJ, Kirkwood CD, Wang D, Dkk. Metagenomic analysis of human diarrhea: viral detection and discovery. *Plos Pathogens*. 2008; 4(2): 1-9.
10. Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, Vecchio AL, Shamir R, Szajewska H, Dkk. 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. *J of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2014; 59(1):132-52.
11. Rusczyński M, Urbanska M, Szajewska H. Gelatin tannate for treating acute gastroenteritis: a systematic review. *J Annals of Gastroenterology*. 2014; 27(2):121-4.
12. Franceschi F, Scaldaferrri F, Riccioni ME. Management of acute diarrhea: current and future trends. *J European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2014; 18(14):2065-9.
13. Churgay CA, Aftab Z. Gastroenteritis in children: Part II. Prevention and management. *J American Family Physician*. 2012; 85(11):1066-70.
14. Leshem E, Moritz RE, Curns AT, Zhou F, Tate JE, Lopman BA, Dkk. Rotavirus vaccines and healthcare utilization for diarrhea in the United States (2007-2011). *J Pediatrics*. 2014; 134(1):15-23.
15. Farthing M, Salam MA, Lindberg G, Dite P, Khalif I, Salazar-Lindo E, Dkk. Acute diarrhea in adults and children: A global perspective. *World Gastroenterology Organisation Global Guidelines*. *J Clin Gastroenterol*. 2013; 47(1): 12-20.
16. Farrar J, Hotez FJ, Junghanss T, Kang G, Lalloo D, White N, Dkk. Acute diarrhea. *Manson's Tropical Diseases*. Elsevier; 2013.
17. Lewis SJ, Heaton KW. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. *Scand. J. Gastroenterol*. 1997; 32 (9): 920-4.
18. Ciccarelli S, Stolfi I, Caramia G. Management strategies in the treatment of neonatal and pediatric gastroenteritis. *Infection and Drug Resistance*. 2013; 6(1):133-61.
19. University of Virginia Health System. Homemade oral rehydration solutions [internet]. USA; University of Virginia. 2014 [disitasi tanggal 19 November 2017]. Tersedia dari <https://med.virginia.edu/ginutrition/wpcontent/uploads/sites/199/2014/04/Homemade-Oral-Rehydration-Solutions-12-8-14.pdf>.
20. Centers for Disease Control and Prevention. Managing acute gastroenteritis among children: Oral rehydration, maintenance, and nutritional therapy. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2003; 52(16):1-16.
21. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for the management of acute diarrhea after disaster: Disaster recovery information for healthcare providers. 2008 [disitasi tanggal 19 November 2017]. Tersedia dari <http://emergency.cdc.gov/disasters/disease/diarrheaguidelines.asp>.

22. Bueno L, Theodorou V, Sekkal S. Xyloglucan: A new agent to protect the intestinal mucosa and to prevent bacterially mediated alteration of tight junction permeability. *J United European Gastroenterology*. 2014; 2(1): 591.
23. Gnessi L, Bacarea V, Marusteri M, Piqué N. Xyloglucan for the treatment of acute diarrhea: results of a randomized, controlled, open-label, parallel group, multicentre, national clinical trial. *JBMC Gastroenterology*. 2015; 1(8):153.
24. Guzganu IL. Severe diarrhea in a 4-month-old baby girl with acute gastroenteritis: a case report and review of the literature. *J Gastrointestinal Medicine*. 2012; 9(2):1-7.