

**PERBEDAAN LAMA DIARE PADA PENDERITA DIARE AKUT YANG
DITERAPI DENGAN ZINK DAN PROBIOTIK DIBANDING PROBIOTIK
DI RSUD DR.MOEWARDI SURAKARTA**

TESIS

Untuk memenuhi Sebagian Persyaratan Mencapai Derajat Magister Program Studi

Kedokteran Keluarga

Minat Utama: Ilmu Biomedik



OLEH :

Putri Meneng Kusumoidiah

S5906011

PROGRAM PASCA SARJANA

UNIVERSITAS SEBELAS MARET

SURAKARTA

2009

BAB I

Pendahuluan

A. Latar belakang masalah

Diare akut didefinisikan sebagai perubahan pola defekasi dengan konsistensi encer, frekuensi defekasi lebih dari 3x/hari dengan atau tanpa darah dan atau lendir dalam tinja yang terjadi secara mendadak pada bayi dan anak. (Suharyono, 1988) Diare pada anak masih merupakan masalah kesehatan utama pada masyarakat Indonesia dengan angka kesakitan adalah sekitar 200 – 400 kejadian per 1000 penduduk tiap tahun dan sebagian besar dari penderita ini berusia kurang dari 5 tahun (Soebagyo, 2008).

Manifestasi klinis yang terjadi pada penderita diare akut di antaranya adalah dehidrasi, asidosis metabolik dan hipokalemi. Hal ini terjadi karena pada penderita diare cair akan mengeluarkan tinja yang mengandung ion natrium, klorida dan bikarbonat.

Manifestasi klinis yang paling berbahaya adalah dehidrasi karena apabila tidak segera dilakukan penanganan yang tepat bisa mengakibatkan terjadinya hipovolemia, kolaps kardiovaskuler dan kematian. Panas yang terjadi pada penderita diare bisa disebabkan karena proses peradangan atau karena dehidrasi. Gejala lain yang bisa terjadi adalah mual dan muntah dimana hal ini disebabkan adanya organisme yang menginfeksi saluran cerna bagian atas (Soebagyo, 2008; Walker, 2004).

Patofisiologi diare pada anak, termasuk di dalamnya adalah diare osmotik dan diare sekretorik bisa dijabarkan sebagai berikut : pada diare osmotik disebabkan karena adanya solute yang tidak dapat diabsorpsi di dalam saluran pencernaan, contoh klasik diare osmotik adalah intoleransi laktosa yang disebabkan defisiensi enzim laktase, laktosa diubah menjadi asam organik rantai pendek oleh bakteri di usus besar dan menyebabkan muatan osmotik sehingga air

disekresikan ke lumen (Pickering LK, 2004; Soebagyo, 2008; Walker, 2004). Sedangkan diare sekretorik terjadi karena adanya mekanisme aktivasi dari mediator intraseluler misalnya siklik AMP, siklik GMP dan kalsium intraseluler yang menstimuli sekresi ion klorida dan menghambat absorpsi natriumklorida, mediator-mediator ini mempengaruhi perubahan ion paraseluler dikarenakan kerusakan yang disebabkan oleh toksin. Contoh dari diare sekretorik adalah diare karena kolera, dimana toksin yang memasuki sel akan mengaktifasi adenilat siklase dan selanjutnya akan meningkatkan siklik AMP (Pickering LK, 2004; Soebagyo, 2008; Walker, 2004).

Probiotik adalah suplemen makanan yang terbuat dari mikroba hidup atau komponen bakteri yang sudah terbukti mempunyai keuntungan bagi kesehatan. Probiotik dapat merangsang imunitas nonspesifik terhadap mikrobia patogen dan dapat membantu eradikasi dari mikrobia tersebut. Efek probiotik pada kondisi rusaknya fungsi barrier mukosa, penyakit infeksi dan radang, berdasarkan pada normalisasi permeabilitas intestinal yang meningkat, mempengaruhi mikroekologi lambung, dan perbaikan imunologis fungsi barrier intestinal. Beberapa penelitian telah membuktikan bahwa probiotik dapat memperpendek lama diare akut, misalnya seperti *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus casei* Shirota, dan *Bifidobacterium lactis* (Walker, 2004).

Zink sebagai salah satu *trace element* yang esensial mempunyai fungsi yang penting di dalam tubuh manusia, di antaranya adalah sebagai kofaktor lebih dari 100 metaloenzim untuk sintesis DNA, integritas seluler, berperan dalam metabolisme tulang dan hati. Selain itu zink juga berguna untuk proses transkripsi dan regulasi ekspresi gen, untuk proliferasi dan diferensiasi jaringan misalnya pada saluran pencernaan. Pertimbangan pemberian zink sebagai salah satu terapi pada diare akut berdasarkan pada hubungan timbal balik yaitu bila terjadi defisiensi zink

akan menyebabkan diare dan bila terjadi diare bisa menimbulkan defisiensi zink, sementara ini mekanisme kerja pasti belum diketahui (Soebagyo, 2008; Walker, 2004).

Penelitian tentang penatalaksanaan diare yang menggunakan preparat zink maupun penelitian yang menggunakan preparat probiotik secara terpisah telah banyak dilakukan di berbagai negara, dan dari penelitian-penelitian tersebut membuktikan bahwa baik preparat zink maupun probiotik secara terpisah mampu menurunkan lama diare. Tetapi penelitian tentang penatalaksanaan diare yang diterapi dengan kombinasi zink dan probiotik belum banyak dilakukan. Efek probiotik dan zink dalam saluran pencernaan hampir sama, yaitu efek imunomodulasi, pada zink akan terdapat efek yang lain yaitu memproteksi kuman patogen dan mempertahankan integritas barrier, sedangkan pada probiotik terdapat efek yang lain yaitu menghambat adhesi patogen dan mencegah penyakit usus. Pada penelitian di Israel yang memberikan terapi kombinasi zink dan probiotik pada anak dengan diare akut memberikan hasil adanya penurunan lama diare selama 0,62 hari (Shamir, 2005). Sedangkan di Indonesia belum dilaporkan adanya penelitian yang membandingkan antara terapi kombinasi zink dan probiotik terhadap probiotik saja pada anak dengan diare akut.

B. Rumusan Masalah

Apakah ada perbedaan lama diare pada penderita diare akut bila diberikan kombinasi terapi zink dan probiotik daripada terapi probiotik saja?

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Mengevaluasi perbedaan lama diare pada penderita diare akut yang diterapi dengan kombinasi zink dan probiotik dengan yang diterapi dengan probiotik saja.

2. Tujuan Khusus

1. Mengidentifikasi peranan zink pada diare akut
2. Mengevaluasi efek samping pemberian zink pada penderita diare akut
3. Mengevaluasi efek samping pemberian probiotik pada penderita akut.

D. Manfaat Penelitian

1. Manfaat bidang akademik untuk Ilmu Kesehatan Anak khususnya bagian gastroenterologi:

1. Memberi masukan bahwa terapi kombinasi zink dan probiotik bisa memperpendek lama diare pada penderita diare akut dibandingkan dengan terapi probiotik saja.
2. Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai bahan penelitian lebih lanjut oleh peneliti lain.

2. Manfaat pelayanan

1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat meningkatkan pelayanan untuk memperpendek lama diare pada pasien diare akut.
2. Mengurangi angka kejadian diare berulang pada penderita diare akut yang diterapi dengan zink dan probiotik.

3. Manfaat untuk Kedokteran Keluarga

Memberikan masukan mengenai pilihan terapi diare akut pada anak dengan tujuan untuk meningkatkan pelayanan kesehatan secara holistik.

BAB II

Tinjauan Pustaka

A. Diare Akut

1. Definisi

Diare akut adalah buang air besar pada bayi dan anak dengan frekuensi lebih dari 3 kali sehari disertai dengan perubahan konsistensi tinja yang menjadi cair dengan atau tanpa adanya lendir dan atau darah yang berlangsung kurang dari 14 hari dan mendadak (Soebagyo, 2008).

Pada seorang anak yang buang air besarnya mengalami perubahan konsistensi menjadi cair sudah bisa dinyatakan sebagai diare walaupun frekuensi defekasinya kurang dari 3 kali sehari. Perubahan konsistensi tinja terjadi karena adanya ketidakseimbangan antara absorpsi dan sekresi di dalam usus sehingga terjadi peningkatan volume air di dalam tinja (Soebagyo, 2008).

Pada dasarnya diare akut dibagi menjadi 2 tipe yaitu diare inflamatori dan diare noninflamatori, dimana pada diare inflamatori biasanya disebabkan oleh bakteri yang menginvasi usus secara langsung maupun karena produksi toksinnya. Diare noninflamatori terjadi karena produksi enterotoksin oleh bakteri, destruksi sel karena virus, perlekatan oleh parasit, perlekatan dan atau translokasi karena bakteri.

Penyebab diare akut pada anak yang paling sering adalah akibat infeksi bakteri, infeksi virus, protozoa dan parasit. Sedangkan penyebab non infeksi antara lain alergi, malabsorpsi, keracunan, defisiensi imunitas dan lainnya (Soebagyo, 2008; Walker, 2004).

Tabel.1. Penyebab diare akut

Bakteri	1. Aeromonas
	2. Bacillus cereus
	3. Campylobacter jejuni
	4. Clostridium perfringens
	5. Clostridium defficile
	6. Escherichia coli
	7. Pleisomonas shigeloides
	8. Salmonella

	9. Shigella
	10. Staphylococcus aureus
	11. Vibrio cholera
	12. Vibrio parahaemolyticus
	13. Yersinia enterocolitica
Virus	1. Astrovirus
	2. Calcivirus
	3. Enteric adenovirus
	4. Virus rota
	5. Cytomegalovirus
	6. Herpes simplex virus
Parasit	1. Balantidium coli
	2. Blastocystis hominis
	3. Cryptosporidium parvum
	4. Entamoeba histolytica
	5. Giardia lamblia
	6. Isospora belli
	7. Strongyloides stercoralis
	8. Trichuris trichiura

Sumber : Pickering LK, 2004

Tabel.2. Penyebab noninfeksi

Kesulitan makan

Kelainan anatomi Malrotasi, duplikasi intestinal, penyakit Hirschprung, short bowel syndrome, atrofi mikrovili, striktur

Malabsorpsi Defisiensi disakarida, malabsorpsi glukosa-galaktosa, insufisiensi pankreas, penurunan kadar garam empedu intraluminal, penyakit Hartnup, abetolipoproteinemia, penyakit Celiac

Endokrinopati	Tirotoksikosis, penyakit Addison, sindrom adrenogenital
Keracunan makanan	Logam berat, scombroid, ciguatera, jamur
Neoplasma	Neuroblastoma, ganglioneuroma, feokromositoma, karsinoid, sindrom Zollinger-ellison, vasoactive intestinal peptide syndrome
Lain-lain	Alergi susu, penyakit Crohn, disautonomia familial, protein losing enteropati, colitis ulseratif, pelagra

Sumber : Soebagyo, 2008

2. Epidemiologi

Kejadian diare masih merupakan salah satu masalah utama kesehatan anak di dunia . Di negara-negara berkembang walaupun prevalensi dan derajat keparahan terjadi penurunan tapi penyakit ini masih sering terjadi dan menjadi masalah yang utama. Mortalitas anak karena diare terus menurun selama 2 dekade terakhir ini, hal ini terutama karena penyebarluasan penggunaan cairan rehidrasi oral (CRO) (Walker, 2004).

Di Amerika Serikat terjadi 1-2 episode diare per anak per tahun pada usia kurang dari 5 tahun, dengan 220.000 kasus rawat inap (atau sekitar 10% dari seluruh kasus rawat inap pada anak dengan rentang usia tersebut) dan sekitar 400 kasus kematian tiap tahunnya. Diare akut juga menyebabkan 20% dokter merawat inap anak yang berusia kurang dari 2 tahun dan 10% merawat inap anak yang berusia kurang dari 3 tahun dengan diare akut (Soebagyo, 2008).

Di Indonesia anak penderita diare pada tahun 1970 masih sebesar 40-50% dengan morbiditas sebesar 430 per 1000 penduduk, pada tahun 1992 penderita diare mengalami penurunan sebesar 8% dan morbiditas juga menurun menjadi 195 per 1000 penduduk. Penurunan ini disebabkan karena meningkatnya kesadaran penggunaan oralit di masyarakat. Pada tahun 1995 Depkes RI memperkirakan terjadinya episode diare sekitar 1,3 milyar dan kematian balita sebanyak 3,2 juta tiap tahunnya. Sedangkan pada tahun 2003 di Indonesia

dilaporkan 1,6-2 episode diare per tahun pada balita, sehingga keseluruhan episode diare pada balita adalah 40 juta setahun dengan angka kematian sebanyak 200.000-400.000. Menurut SURKERNAS tahun 2001 diare menduduki peringkat kedua sebagai penyebab kematian pada bayi dan balita (Soebagyo, 2008).

Tabel.3. Proporsi penyakit penyebab kematian bayi hasil SKRT 1986, 1992, dan 1995

SKRT 1986		SKRT 1992		SKRT 1995	
Jenis Penyakit	%	Jenis Penyakit	%	Jenis Penyakit	%
1. Tetanus neonatorum	19,3	1. ISPA	36	1. Penyakit Sistem Pernapasan	29,5
2. Gangguan perinatal	18,4	2. Diare	11	2. Gangguan Perinatal	29,3
3. Diare	15,5	3. Tetanus neonatorum	9,8	3. Diare	13,9
4. ISPA	12,4	4. Penyakit sistem saraf	5,4	4. Penyakit sistem saraf	5,5
5. Difteri, pertussis dan campak	9,4	5. Gangguan perinatal	4,3	5. Tetanus	3,68
		6. Difteri,	3,3	6. Infeksi dan	3,5

pertusis dan campak	parasit lain
------------------------	--------------

Sumber : Soebagyo, 2008

3. Sistem Imunitas Saluran Cerna

Sistem imunitas di saluran cerna bisa digolongkan menjadi dua yaitu sistem imun nonspesifik (alamiah) dan sistem imun didapat (spesifik). Sistem imun nonspesifik adalah komponen tubuh pada individu sehat. Sistem imun nonspesifik terdiri dari pertahanan fisik atau mekanik, biokimia, humoral dan pertahanan seluler (Baratawidjaja, 2006).

Pada saluran pencernaan terdapat pertahanan fisik yang berupa saliva yang mengandung lisozim yang berfungsi menghancurkan lapisan peptidoglikan dinding bakteri. Selain saliva terdapat selaput lendir di sepanjang saluran cerna yang juga berperan sebagai pertahanan biokimia karena mensekresi mukus. (Guyton, 1987) Mukus yang berada di dalam usus besar adalah media pelekat bahan feses sehingga mencegah aktivitas bakteri di dalam saluran cerna. Asam klorida dalam lambung juga berperan untuk mencegah terjadinya infeksi dalam saluran cerna. Epitel usus manusia mengalami regenerasi paling cepat dibandingkan organ yang lain, yaitu sekitar 3-6 hari (Soeparto, 1988).

Sistem imun humoral terdiri dari *C-reactive protein*, komplemen, dan interferon. Sedangkan pertahanan seluler terdiri dari fagosit, makrofag, dan *Natural killer cell* (Baratawidjaja, 2006).

Sistem imun spesifik yang terdiri dari humoral dan seluler bisa bekerja tanpa bantuan sistem imun nonspesifik, tetapi biasanya terjadi kerjasama antara kedua sistem imun tersebut (Baratawidjaja, 2006).

Sistem imun spesifik humoral terdiri dari limfosit B yang berasal dari sel multipoten. Fungsi utama sel ini adalah pertahanan terhadap virus, bakteri beserta toksinnya. Sedangkan sistem imun spesifik seluler adalah sel limfosit T yang juga berasal dari sel multipoten, dengan fungsi pertahanan terhadap bakteri hidup, virus, jamur, parasit, dan keganasan (Baratawidjaja, 2006).

Organ limfoid yang terdapat di saluran cerna adalah GALT (*Gut associated-lymphoid tissue*) yaitu *Peyer's Patch* yang merupakan agregasi multipel dari jaringan limfosit yang terorganisir dan SLN(*solitary lymphoid nodule*) yang merupakan agregasi soliter. *Peyer's Patch* merupakan tempat prekursor sel B yang dapat melakukan *switching* untuk memproduksi IgA (Baratawidjaja, 2006).

Saluran pencernaan juga mengandung sel-sel limfosit yang disebut sebagai limfosit intraepitelial dan campuran sel-sel T dan B yang terdapat di dalam lamina propia. Sel T dan B berperan sebagai efektor yang merangsang limfosit dalam GALT dan membentuk limfoblas yang kemudian mengalami maturasi menjadi plasmablas, dimana plasmablas menuju permukaan usus untuk memproduksi IgA. Sekretori IgA yang disintesis oleh sel plasma berperan sebagai pertahanan terhadap infeksi, kontrol terhadap antigen, menetralkan toksin, dan mencegah perlekatan bakteri ke epitel usus. Selain itu IgA juga dapat membersihkan kompleks imun dengan cara menyalurkannya ke empedu (Soeparto, 1988).

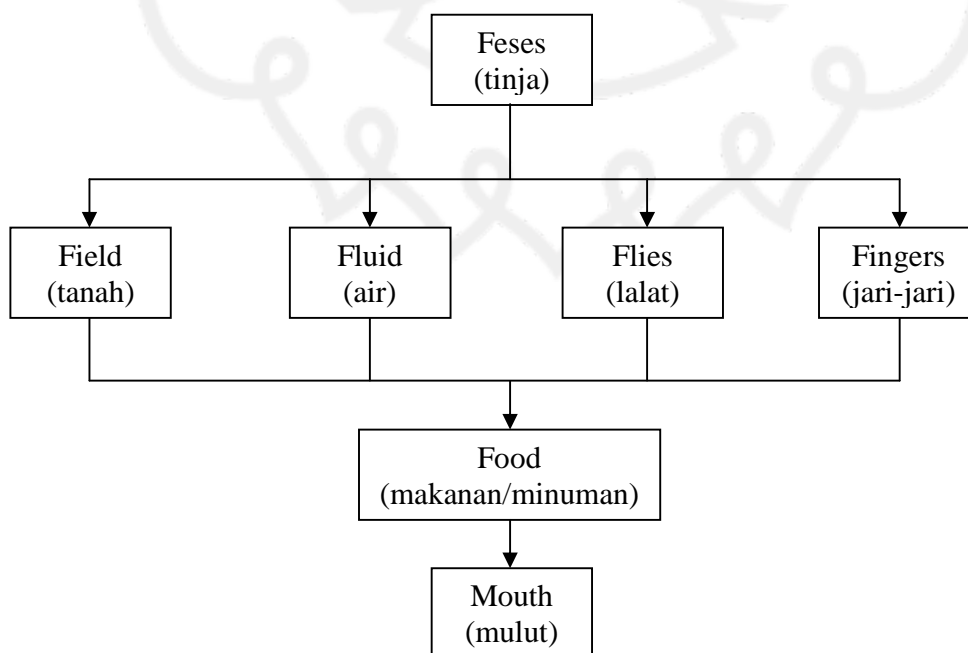
4. Cara Penularan

Diare akut dapat ditularkan dengan cara droplet dengan penyebab diarenya adalah rotavirus, selain itu penularannya juga dapat melalui jalur fekal-oral, terutama diare akut yang disebabkan karena mikroba misalnya bakteri, parasit atau virus, dimana makanan atau minuman

dapat terkontaminasi oleh parasit, kuman atau virus secara tidak langsung atau kontak langsung dengan tinja (Soebagyo, 2008).

Adapun faktor-faktor risiko terjadinya diare antara lain adalah perpindahan antigen(tinja) ke mulut melalui jari-jari yang kotor, antigen disebarkan oleh lalat pada makanan atau minuman yang terbuka. Pada bayi salah satu cara untuk menghindari terjadinya diare adalah dengan memberikan ASI secara eksklusif dan pemberian makanan pendamping ASI sesuai dengan waktunya.

Diare akut sering terjadi pada anak balita, terutama kurang dari 2 tahun dimana insiden tertinggi adalah usia 6-11 bulan karena pada saat itu bayi mulai dikenalkan dengan makanan pendamping ASI. Selain itu pada usia ini kadar antibodi yang didapat dari ibu sudah berkurang sedangkan kekebalan aktif bayi masih kurang sehingga lebih mudah terkena diare dibandingkan anak yang berusia lebih dari 3 tahun. Pada anak yang berusia lebih dari 3 tahun sudah memiliki sistem imunitas seluler maupun humoral yang lebih baik sehingga diare tidak akan timbul (Soebagyo, 2008).



Gambar. 1. Rute fekal-oral (Soebagyo, 2008)**5. Patogenesis**

Seperti yang telah dijelaskan sebelumnya bahwa diare timbul karena adanya ketidakseimbangan air dan elektrolit. Dimana pada kondisi yang normal, usus akan mengabsorpsi sejumlah besar natrium, klorida dan bikarbonat, dan juga mengeluarkan ion H^+ , bikarbonat dan klorida. Air secara pasif akan mengikuti transport zat-zat tersebut (Soebagyo, 2008; Walker, 2004).

Pada diare osmotik mekanisme yang terjadi yaitu apabila ada nutrisi yang tidak bisa dicerna dan diserap akan tetap berada dalam lumen dan mengakibatkan timbulnya tekanan osmotik sesuai dengan konsentrasi yang kemudian membawa air keluar ke lumen. Seringkali nutrisi yang tidak bisa diserap adalah karbohidrat (Soebagyo, 2008; Walker, 2004).

Pada diare sekretori ditandai dengan adanya sekresi aktif anion oleh enterosit, secara *in vivo* diketahui bahwa sejumlah kation juga disekresi secara pasif dan menyebabkan sekresi air dan elektrolit. Penyebab terjadinya diare akut tipe sekretorik yang sering adalah infeksi bakteri dalam lumen (Soebagyo, 2008; Walker, 2004).

Diare akut pada umumnya timbul mekanisme sekretorik maupun osmotik, misalnya pada diare yang disebabkan oleh rotavirus akan terjadi gangguan fungsi absorpsi karena invasi selektif dari enterosit matur (Walker, 2004).

Tabel. 4. Mekanisme patogen dan lokasi patogen intestinal

Patogenesis dominan	Lokasi infeksi	Agen	Gejala klinis
Efek sitopati	Proksimal usus halus	<ul style="list-style-type: none"> • Rotavirus • Adenovirus tipe enterik • Calicivirus • Virus Norwalk-like • EPEC • Giardia 	Diare cair, muntah, dehidrasi ringan sampai berat, malabsorpsi laktosa, tidak didapatkan hematokresia
Enterotoksigenitas	Usus halus	<ul style="list-style-type: none"> • Vibrio cholerae • ETEC • Enteroaggregative E.coli • Klebsiella pneumoniae • Citrobacter freundii • Cryptosporidium 	Diare cair, tidak didapatkan hematokresia
Invasif	Ileum distal dan colon	<ul style="list-style-type: none"> • Salmonella • Shigella • Yersinia • Campylobacter • Enteroinvasive E.coli • Amoeba 	Disentri, sering buang air besar, kram perut, nyeri perut, demam, dan sering terjadi hematokresia dengan lekosit sel dalam tinja, derajat dehidrasi bervariasi
Sitotoksitas	Colon	<ul style="list-style-type: none"> • Clostridium difficile • Enterohemorrhagic E.coli • Shigella 	Disentri, kram perut, demam, hematokresia EHEC atau Shigella dapat berlanjut menjadi sindrom hemolitik uremik

Sumber : Walker, 2004

6. Gejala Klinis

Manifestasi klinis yang terjadi pada anak dengan diare akut tergantung dari jenis organisme yang menginfeksi dan kondisi host. Dimana pada anak yang berusia lebih muda risiko terjadinya kegawatan yang mengancam jiwa lebih besar terjadi dibandingkan pada anak yang lebih besar. Kondisi host yang berpengaruh terhadap terjadinya diare akut diantaranya adalah status nutrisi anak, dimana anak dengan malnutrisi misalnya gizi buruk akan lebih rentan terkena diare dibanding dengan anak yang status gizinya baik.

Gejala klinis yang biasanya terdapat pada penderita akut di antaranya adalah diare, kram perut, mual dan muntah, bisa juga terjadi manifestasi neurologis bila terjadi komplikasi ekstra intestinal (Diskin, 2008).

Pada diare cair akan terjadi kehilangan sejumlah ion natrium, klorida dan bikarbonat yang keluar bersamaan dengan tinja, dimana kehilangan cairan dan elektrolit ini akan bertambah parah apabila disertai dengan muntah. Pada diare cair yang disertai panas akan terjadi kehilangan air yang lebih banyak. Hal-hal tersebut akan menimbulkan kondisi dehidrasi, asidosis metabolik dan hipokalemia. Dari ketiga kondisi tersebut yang paling berbahaya bila tidak segera diatasi dengan tepat adalah dehidrasi karena dapat menimbulkan hipovolemia, kolaps kardiovaskuler dan kematian.

Panas yang terjadi pada penderita diare akut dapat disebabkan karena proses radang atau kondisi dehidrasi, panas yang terjadi karena proses radang biasanya terjadi pada diare inflamatori. Gejala gastrointestinal lain yaitu nyeri perut dan tenesmus bisa didapatkan apabila terjadi radang di usus besar (Soebagyo, 2008).

Gejala mual dan muntah yang terdapat pada penderita diare akut merupakan gejala non spesifik, muntah bisa disebabkan karena organisme yang menginfeksi saluran cerna atas

misalnya virus enterik, bakteri yang memproduksi enterotoksin, Giardia atau Cryptosporidium. Beberapa organisme penyebab diare dapat menimbulkan gejala klinis yang khas, seperti yang tercantum pada tabel 5.

Tabel. 5. Gejala khas diare akut

Gejala klinis	Rota virus	Shigella	Salmonella	ETEC	EIEC	Kolera
Masa tunas	17-72 jam	24-48 jam	6-72 jam	6-72 jam	6-72 jam	48-72 jam
Panas	+	++	++	-	++	-
Mual dan muntah	Sering	Jarang	Sering	-	-	sering
Nyeri perut	Tenesmus	Tenesmus, kram	Tenesmus, kolik	+	Tenesmus, kram	kram
Nyeri kepala	-	+	+	-	-	-
Lama sakit	5-7 hari	>7 hari	3-7 hari	2-3 hari	Variasi	3 hari
Sifat Tinja						
Volume	Sedang	Sedikit	Sedikit	Banyak	Sedikit	Banyak
Frekuensi	5-10 x/hari	>10 x/hari	Sering	Sering	Sering	Terus-menerus
Konsistensi	Cair	Lembek	Lembek	Cair	Lembek	Cair
Lendir darah	-	Sering	Kadang-kadang	-	+	-
Bau	-	-	Busuk	+	-	amis
Warna	Kuning-hijau	Merah-hijau	Kehijauan	-	Merah-hijau	Seperti air cucian beras
Lekosit	-	+	+	-	-	-
Lain-lain	Anoreksia	Kejang	Sepsis	Meterorismus	Infeksi sistemik	-

Sumber : Soebagyo, 2008

7. Kriteria diagnosis

Diagnosis diare akut pada anak ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang. Pada anamnesis harus ditanyakan lama diare, frekuensi diare dalam sehari semalam, volume tiap kali diare, konsistensi tinja, warna tinja, baunya, dan ada atau tidaknya lendir darah dalam tinja. Apabila disertai gejala non spesifik yaitu mual dan muntah, harus ditanyakan volume muntah, frekuensi muntah dalam sehari semalam, isi yang dimuntahkan. Untuk mengetahui penyebab diare diantaranya bisa ditanyakan jenis makanan dan minuman yang diberikan sebelum diare, perubahan pola makan atau penggantian jenis susu. Perlu diketahui adakah penyakit penyerta, misalnya batuk, pilek, otitis media dan campak, juga ditanyakan adakah gejala panas. Obat-obatan yang telah diberikan selama anak mengalami diare harus ditanyakan, juga pemberian oralit (Soebagyo, 2008).

Pada pemeriksaan fisik harus diketahui berat badan, panjang badan atau tinggi badan penderita, dan tanda-tanda vital saat penderita datang yaitu mencakup tekanan darah, frekuensi denyut jantung, dan laju napas. Pada penderita diare akut harus diamati tanda-tanda kehilangan cairan atau dehidrasi, dimana tanda-tanda dehidrasi tersebut dibagi menjadi dua yaitu tanda utama dan tanda tambahan. Tanda- tanda utama dehidrasi adalah rasa haus, kesadaran dan turgor kulit abdomen, sedangkan tanda-tanda tambahan adalah ubun-ubun besar cekung, mata cekung, ada atau tidaknya air mata, mukosa bibir dan lidah tampak basah atau tidak. Selain tanda utama dan tanda tambahan tersebut di atas, pemeriksaan perfusi dan CRT pada keempat ekstremitas dapat digunakan untuk menentukan derajat dehidrasi yang terjadi. Pada penderita diare akut yang mengalami gangguan metabolik bisa terjadi pernapasan yang dalam dan cepat atau tipe kusmaul dimana hal ini disebabkan karena adanya asidosis metabolik. Apabila terjadi gangguan elektrolit

bisa diketahui dengan penurunan bising usus yang disebabkan karena adanya hipokalemia (Soebagyo, 2008).

Ada beberapa panduan untuk menentukan derajat dehidrasi, secara obyektif maupun secara subyektif. Secara obyektif bisa diketahui dari penurunan berat badan saat terjadi dehidrasi dibandingkan sebelum mengalami dehidrasi. Secara subyektif dapat menggunakan beberapa kriteria misalnya kriteria WHO, Skor Maurice King maupun kriteria MMWR. Kriteria-kriteria tersebut pada prinsipnya menggunakan parameter yang hampir sama (Soebagyo, 2008).

Tabel. 6. Derajat dehidrasi menurut WHO 1995

Penilaian	A	B	C
1. Lihat:			
- keadaan umum	Baik, sadar	*Gelisah, rewel	*Lesu, lunglai atau tidak sadar
- mata	Normal	Cekung	Sangat cekung
- airmata	Ada	Tidak ada	Tidak ada
- mulut dan lidah	Basah	Kering	Sangat kering
- rasa haus	Minum biasa, tidak merasa haus	*Haus, ingin minum banyak	*Malas minum atau tidak bisa minum
2. Periksa : turgor kulit	Kembali cepat	*Kembali lambat	*Kembali sangat lambat
3. Hasil pemeriksaan	Tanpa dehidrasi	Dehidrasi ringan/sedang Bila ada 1 tanda* ditambah 1 atau lebih tanda yang lain	Dehidrasi berat Bila ada 1 tanda* ditambah 1 atau lebih tanda yang lain
4. Terapi	Rencana terapi A	Rencana terapi B	Rencana terapi C

Sumber : Soebagyo, 2008

Tabel. 7. Derajat dehidrasi menurut MMWR 2003

Gejala	Minimal atau tanpa dehidrasi Kehilangan berat badan <3%	Dehidrasi ringan sedang Kehilangan berat badan 3-9%	Dehidrasi berat Kehilangan berat badan >9%
Kesadaran	Baik	Normal, lelah, gelisah, iritabel	Apatis, letargi, tidak sadar

Denyut jantung	Normal	Normal – meningkat	Takikardi, bradikardi pada kasus berat
Kualitas nadi	Normal	Normal – melemah	Lemah, kecil, tidak teraba
Pernapasan	Normal	Normal – cepat	Dalam
Mata	Normal	Sedikit cekung	Sangat cekung
Air mata	Ada	Berkurang	Tidak ada
Mulut dan lidah	Basah	Kering	Sangat kering
Cubitan kulit	Kembali cepat	Kembali <2 detik	Kembali >2 detik
Capillary refill	Normal	Memanjang	Memanjang, minimal
Ekstremitas	Hangat	Dingin	Dingin, <i>mottled</i> , sianosis
Diuresis	Normal	Berkurang	Minimal

Sumber : Soebagyo, 2008

Tabel. 8. Derajat dehidrasi menurut sistem pengangkaan – Maurice King 1974

Bagian tubuh yang diperiksa	Nilai untuk gejala yang ditemukan		
	0	1	2
Keadaan umum	Sehat	Gelisah, cengeng, apatis, mengantuk	Mengigau, koma atau syok
Kekenyalan kulit	Normal	Sedikit kurang	Sangat kurang

Mata	Normal	Sedikit cekung	Sangat cekung
Ubun-ubun besar	Normal	Sedikit cekung	Sangat cekung
Mulut	Normal	Kering	Kering dan sianosis
Denyut nadi per menit	Kuat, <120 x	Sedang, 120-140 x	Lemah, >140 x

Hasil yang diperoleh pada penderita diberi angka 0, 1, atau 2 sesuai dengan tabel kemudian dijumlahkan.

Nilai : 0-2 = dehidrasi ringan 3-6= dehidrasi sedang 7-12=dehidrasi berat

Sumber : Suraatmaja, 2005.

8. Pemeriksaan penunjang

Pada penderita diare akut tanpa komplikasi lain biasanya tidak diperlukan pemeriksaan lengkap. Pemeriksaan laboratorium lengkap dilakukan bila penyebab belum diketahui atau terdapat kondisi khusus misalnya dehidrasi berat. Pemeriksaan yang diperlukan meliputi pemeriksaan darah, urin dan tinja. Pada pemeriksaan darah biasanya adalah darah perifer lengkap, glukosa darah, elektrolit, analisis gas darah, kultur dan sensitifitas kuman. Pemeriksaan urin meliputi urin lengkap, kultur dan sensitifitas kuman. Pemeriksaan tinja meliputi pemeriksaan makroskopis dan mikroskopis, biakan kuman untuk mengetahui kuman penyebab, pH dan kadar gula jika diduga ada intoleransi gula (Soebagyo, 2008).

9. Tatalaksana

Pengobatan untuk diare akut pada prinsipnya dapat dibagi menjadi pengobatan kausal, pengobatan simptomatik, pengobatan cairan, pengobatan dietetik. Pengobatan kausa diare diberikan setelah diketahui secara pasti penyebabnya, jika diperlukan bisa diberikan antibiotik yang sesuai dengan kuman penyebab diare. Untuk mengetahui kuman penyebab kadang sulit dilakukan atau hasilnya terlalu lama maka bisa diberikan antibiotik berdasarkan umur penderita, perjalanan penyakit, dan sifat tinja. Di Indonesia diperkirakan kejadian diare yang disebabkan

oleh infeksi kira-kira 50-75%, karena itu digunakan pedoman apabila dalam pemeriksaan tinja ditemukan leukosit 10-20/LP dianggap sebagai infeksi enteral. Antibiotik untuk penderita diare hanya diberikan apabila ditemukan bakteri patogen pada tinja, ditemukan darah pada pemeriksaan tinja, klinis mendukung infeksi enteral, daerah endemik kolera, pada neonatus bila diduga terkena infeksi nosokomial (Soebagyo, 2008).

Pengobatan simptomatik untuk penderita diare ada beberapa macam tetapi tidak semuanya menguntungkan, misalnya obat antidiare yang mempunyai efek spasmolitik akan memperburuk kondisi anak karena akan menyebabkan tertimbunnya cairan dalam lumen usus dan terjadi perlipatgandaan bakteri, gangguan digesti dan absorpsi. Obat-obat adsorben juga terbukti tidak bermanfaat untuk penyembuhan diare. Obat antiemetik dengan dosis adekuat (sampai dengan 1mg/kgbb/hari) selain mencegah muntah juga dapat mengurangi sekresi dan hilangnya cairan bersama tinja. Obat antipiretik dapat diberikan pada penderita diare akut yang disertai panas, selain menurunkan suhu ternyata antipiretik juga mengurangi sekresi cairan yang keluar bersama tinja (Soebagyo, 2008).

Pengobatan cairan yang diberikan pada penderita diare akut harus disesuaikan dengan kondisi saat itu, termasuk seberapa berat derajat dehidrasinya. Selain sesuai dengan derajat dehidrasinya harus diperhitungkan pula jumlah cairan yang telah hilang melalui diare dan atau muntah, cairan yang hilang melalui keringat, urin dan pernapasan, juga cairan yang hilang melalui tinja dan muntah yang masih berlangsung. Sejak tahun 1975 telah diperkenalkan cairan rehidrasi oral (CRO) untuk terapi cairan paenderita diare akut, dengan berjalannya waktu terdapat perkembangan formula CRO yang sekarang direkomendasikan oleh WHO mulai tahun 2002 dan disetujui saat pertemuan "revitalisasi" PMPD di Yogyakarta tahun 2006. Formula baru

CRO tersebut terdiri dari 75 mEq/L natrium, 75 mmol/L glukosa, dengan osmolaritas total 245 mOsm/L (Soebagyo, 2008).

Tabel. 9. Komposisi oralit WHO

Kandungan	Oralit WHO (lama)		Oralit WHO (baru)	
	Gram/liter	mMol/liter	Gram/liter	mMol/liter
NaCl	3,5	Na 90	2,6	Na 75
Glukosa	20	Glukosa 111	Glukosa anhidrous 13,5	Glukosa anhidrous 75
KCl	1,5	K 20 Cl 80	1,5	K 20 Cl 65
Total osmolaritas		311		245

Sumber : Soebagyo, 2008

Pengobatan dietetik pada diare akut disesuaikan dengan usia anak dan penyebab diare. Pada prinsipnya pemberian makanan tetap dilanjutkan saat diare dan ditingkatkan setelah sembuh. Sebagian besar penderita diare cair mendapatkan kembali nafsu makan mereka setelah dehidrasinya teratasi dengan baik. Tujuan tetap diberikannya makanan saat diare adalah untuk mempercepat perbaikan fungsi usus termasuk kemampuan menyerap nutrisi sehingga dapat mencegah terjadinya penurunan status gizi. Pemberian susu yang diencerkan atau bebas laktosa pada bayi diare tidak diperlukan kecuali apabila pemberian susu menimbulkan diare atau diare bertambah hebat, tetapi setelah diare berhenti harus diberikan susu formula biasa secara bertahap (Soebagyo, 2008).

B. Probiotik

1. Definisi

Probiotik adalah mikroorganisme hidup yang menguntungkan untuk kesehatan apabila diberikan dalam jumlah yang adekuat, dengan jalan memperbaiki keseimbangan mikroflora intestinal. Telah banyak penelitian yang dilakukan dan membuktikan bahwa probiotik bermanfaat terutama pada anak dengan diare, dari begitu banyak strain yang sering digunakan adalah *Lactobacillus acidophilus*, *L casei*, *L GG*, dan *Bifidobacteria* (Wong, 2008; Sudarmo, 2003; Firmansyah, 2001).

2. Efek Probiotik

Beberapa manfaat probiotik yang sudah dilaporkan antara lain adalah menurunkan frekuensi dan lama diare yang disebabkan karena antibiotik, infeksi rotavirus, dan kemoterapi, menstimuli imunitas seluler maupun humoral, mengurangi metabolit yang merugikan dari dalam colon (McFarland L, 2006). Manfaat probiotik pada diare akut tergantung dari strain mikrobia yang digunakan dan dosis yang diberikan, terapi probiotik ini biasanya tampak signifikan pada diare akut yang disebabkan karena virus tetapi kurang bermanfaat pada diare akut yang disebabkan karena bakteri (Sjaweska, 2004). Pada beberapa penelitian melaporkan efek probiotik pada respon imun nonspesifik yaitu meningkatnya aktivitas fagosit oleh lekosit polimorfonuklear dan mononuklear (Markwick, 2004). Probiotik dapat meningkatkan produksi musin sehingga meningkatkan respon imun alami, selain itu juga menghasilkan ion hidrogen yang akan menurunkan pH usus dengan cara memproduksi asam laktat sehingga dapat mencegah pertumbuhan bakteri patogen. Beberapa produk bakteri mempunyai efek imunomodulator yaitu lipopolisakarida, peptidoglikan dan *lipoteichoic acid* (LTA) diantaranya adalah *Bifidobacteria*,

dimana probiotik dapat mengaktivasi makrofag untuk menimbulkan respon imun (Sudarmo, 2003). Beberapa probiotik dapat meningkatkan fagositosis pada manusia diantaranya adalah *B. lactis*, *B. bifidus*, *L. acidophilus*, dan *L. Rhamnosus* (Markwick, 2004). Pada anak dengan diare karena rotavirus yang diberikan probiotik menunjukkan peningkatan respon antibodi mukosa spesifik dan serum terhadap rotavirus (Markwick, 2004). Pada pemberian probiotik menunjukkan peningkatan jumlah sel penghasil imunoglobulin terutama IgA (Sudarmo, 2003). Probiotik dapat mengurangi lama diare maupun lama rawat inap dengan cara mengurangi penyebaran virus, meningkatkan jumlah sel yang mensekresi IgA antirotavirus, menurunkan permeabilitas usus yang meningkat karena infeksi (Markwick, 2004). Beberapa probiotik yang sering digunakan untuk memperpendek lama diare antara lain *Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus GG*, *Lactobacillus acidophilus*, dan *Enterococcus faecium*. Tetapi probiotik untuk mencegah diare tidak terlalu bermakna dibandingkan untuk mengobati diare (Sudarmo, 2003).

Pada salah satu penelitian meta analisis mengenai *Lactobacillus* menyimpulkan bahwa *Lactobacillus* aman dan efektif sebagai terapi untuk diare akut pada anak, dapat mengurangi lama diare 16 – 24 jam dan mengurangi frekuensi diare pada hari kedua terapi menjadi 1 sampai 2 kali (Van Niel, 2002).

Suplementasi probiotik dapat meningkatkan IFN- γ (respon tipe Th1) oleh darah dan lien, hal ini ditunjukkan dalam percobaan pada binatang. IFN- γ berperan sebagai mediator makrofag dan aktivasi sel NK dan merupakan faktor yang penting pada imunitas host melawan patogen intraseluler. Pada penelitian in vitro maupun in vivo pada manusia juga menunjukkan bahwa beberapa strain lactobacilli telah menunjukkan stimulasi ekspresi TNF- α , IL-6 dan IL-10 oleh sel mononuklear perifer (Markwick, 2004).

3. Mekanisme Kerja Probiotik terhadap Diare

Mekanisme kerja probiotik untuk membantu ketahanan mukosa usus antara lain melalui stimulasi imunitas mukosa usus, kompetisi terhadap nutrien tertentu, mencegah adhesi mukosa dan epitel oleh bakteri patogen, mencegah translokasi bakteri dan produksi produk antimikrobia. Mekanisme kerja probiotik untuk menghambat pertumbuhan bakteri patogen belum begitu jelas, berdasarkan beberapa laporan menunjukkan adanya mekanisme kompetisi untuk mengadakan perlekatan terhadap enterosit, dimana enterosit yang sudah jenuh berikatan dengan probiotik tidak akan mengikat bakteri yang lain termasuk bakteri patogen (Sudarmo, 2003).

4. Dosis dan Pemberian Probiotik

Pemberian terapi probiotik pada diare akut juga tergantung dari dosis, tetapi harus diwaspadai untuk pemberian *Lactobacillus* dengan dosis lebih dari 10^{10} cfu karena dapat bereplikasi (Van Niel, 2002). Penelitian yang lain menyebutkan bahwa pada anak yang diterapi dengan kombinasi dua strain *Lactobacillus* dapat berkurang lama diarenya sampai 40 jam dan lama rawat inap turun sampai 48% (Medscape, 2004).

Rekomendasi dari WHO mengenai dosis dan lama terapi probiotik untuk diare akut pada anak belum ada, sedangkan pada beberapa penelitian menggunakan dosis antara $5,5-40 \times 10^9$ *Lactobacillus* GG, *Lactobacillus sporogens* atau *Sacharomyces boulardii*. Sedangkan dosis yang secara signifikan memberikan efek adalah 5×10^9 CFU (*colony forming units*). (Johnston, 2006). Lama pemberian probiotik untuk diare akut kurang lebih selama 5 hari (McFarland, 2006).

Probiotik bisa digunakan dalam beberapa kondisi, diantaranya adalah pada penggunaan antibiotik dan penyakit yang disebabkan oleh bakteri, virus, parasit, jamur, dan ragi. Pada penggunaan antibiotik bisa diberikan probiotik untuk mengurangi efek samping dari antibiotik

tersebut, misalnya kram perut, atau diare. Pada penyakit yang disebabkan oleh mikroorganisme, diharapkan probiotik dapat menghambat atau menekan pertumbuhan dan aktivitas mikroorganisme tersebut.

C. Zink

1. Definisi

Zink adalah salah satu mineral yang penting bagi tubuh karena merupakan unsur pokok dalam beberapa enzim yang mengkatalisis reaksi kimia dalam tubuh. Zink juga berperan dalam sintesis protein dan sel (Walker, 2004). Sumber zink dari makanan biasanya berhubungan dengan makanan yang mengandung protein, misalnya kadar zink tinggi dalam telur, daging unggas, daging sapi, tiram, kepiting, dan kacang-kacangan. Absorpsi zink sangat bervariasi dan tergantung dari kandungan zink dalam makanan dan bioavailabilitas zink. Zink yang berasal dari hewani lebih mudah diserap, sedangkan dari nabati tergantung dari kandungan zink dari tanah, dan absorpsinya di usus dihambat oleh fitat. Faktor lain yang dapat mempengaruhi absorpsi zink adalah inhibisi kompetitif antara besi, zink, dan tembaga. ASI mengandung sedikit zink, tetapi bioavailabilitasnya tinggi sehingga dapat mencukupi kebutuhan sampai bayi berumur 6 bulan. Susu formula mengandung zink yang tinggi, tetapi yang bisa diserap hanya sedikit (Bakri, 2003).

Tabel. 10. Rekomendasi kebutuhan zink menurut usia

Kelompok	RDA zink (mg)
Bayi	4-5
Anak 1-3 tahun	3
Anak 4-8 tahun	4-5
Perempuan yang tidak hamil	8-9
Perempuan yang hamil dan menyusui	9-13

2. Efek Zink

Defisiensi zink dapat mengakibatkan berbagai macam kelainan, di antaranya adalah lesi pada kulit, diare berat, hilangnya rambut, dan menurunkan sistem imun tubuh. Di antaranya adalah atrofi timus, penurunan jumlah limfosit, adanya infeksi virus, jamur, dan bakteri (Rundles, 2001; Rink, 2000).

Pada beberapa penelitian *in vitro* melaporkan bahwa zink dibutuhkan dalam imunitas spesifik untuk proliferasi limfosit sebagai respon terhadap IL-1 atau IL-2. Selain itu zink juga meningkatkan transkripsi dan ekspresi molekul adhesi ICAM-1 pada permukaan sel limfosit. Perkembangan limfosit B pada sumsum tulang juga dipengaruhi oleh asupan zink. Apabila terjadi defisiensi zink maka respon antibodi limfosit B akan terhambat. Defisiensi zink juga akan mempengaruhi sistem imunitas nonspesifik, menurunkan aktifitas natural killer (Shankar, 1998).

3. Efek Zink terhadap Saluran Cerna

Saluran cerna mempunyai fungsi sebagai salah satu organ sistem imun terbesar dalam tubuh. Saluran cerna berfungsi sebagai barier non-spesifik terhadap invasi kuman, adanya sekresi mukus dan *tight junction* antar sel enterosit juga menghambat masuknya zat-zat patogen ke dalam usus. Dalam hal ini zink berperan menjaga integritas mukosa usus melalui regenerasi dan stabilisasi membran sel.

Dari beberapa penelitian telah melaporkan hubungan antara diare dan kadar zink yang abnormal, termasuk di dalamnya adalah meningkatnya kehilangan zink karena keluar bersama tinja, kekurangan zink, dan berkurangnya kadar zink dalam jaringan. Defisiensi zink yang parah

bisa ditimbulkan oleh diare karena zink ikut keluar bersama tinja, akan tetapi defisiensi zink yang ringan dapat menimbulkan diare sehingga penambahan suplemen zink pada diare dapat memperbaiki outcome diare tersebut. Tetapi pemberian zink yang terlalu banyak juga berbahaya karena akan mengganggu metabolisme dan absorpsi mineral penting lainnya, misalnya absorpsi besi, magnesium dan tembaga, juga dapat menurunkan fungsi imun tubuh. Selain tersebut diatas, efek samping zink meliputi mual, rasa panas di perut, muntah, sedangkan efek samping yang jarang terjadi antara lain demam, nyeri tenggorok, dan merasa mudah lelah (Health, 2005).

Nitrit oksida (NO) seringkali dibahas dalam proses terjadinya perubahan mukosa usus dan diare, dimana nitrit oksida dapat mengaktifasi pembentukan siklik-GMP yang selanjutnya akan mengaktifasi protein kinase C dan mempengaruhi sistem transport pada dinding sel untuk mensekresi Cl. Aktivasi enzim protein kinase C akan menyebabkan kontraksi sel dan relaksasi ikatan interepitelial. Peningkatan c-GMP juga akan meningkatkan c-AMP yang dapat menyebabkan diare sekresi. Dalam hal ini zink diperkirakan berperan sebagai pembersih (*scavenger*) terhadap NO sehingga dapat memotong jalur tersebut. Hal ini sudah dibuktikan dalam percobaan *in vitro* bahwa zink dapat menghalangi pembentukan NO (Rosalina,2007; Scott,2000; Wapnir, 2000).

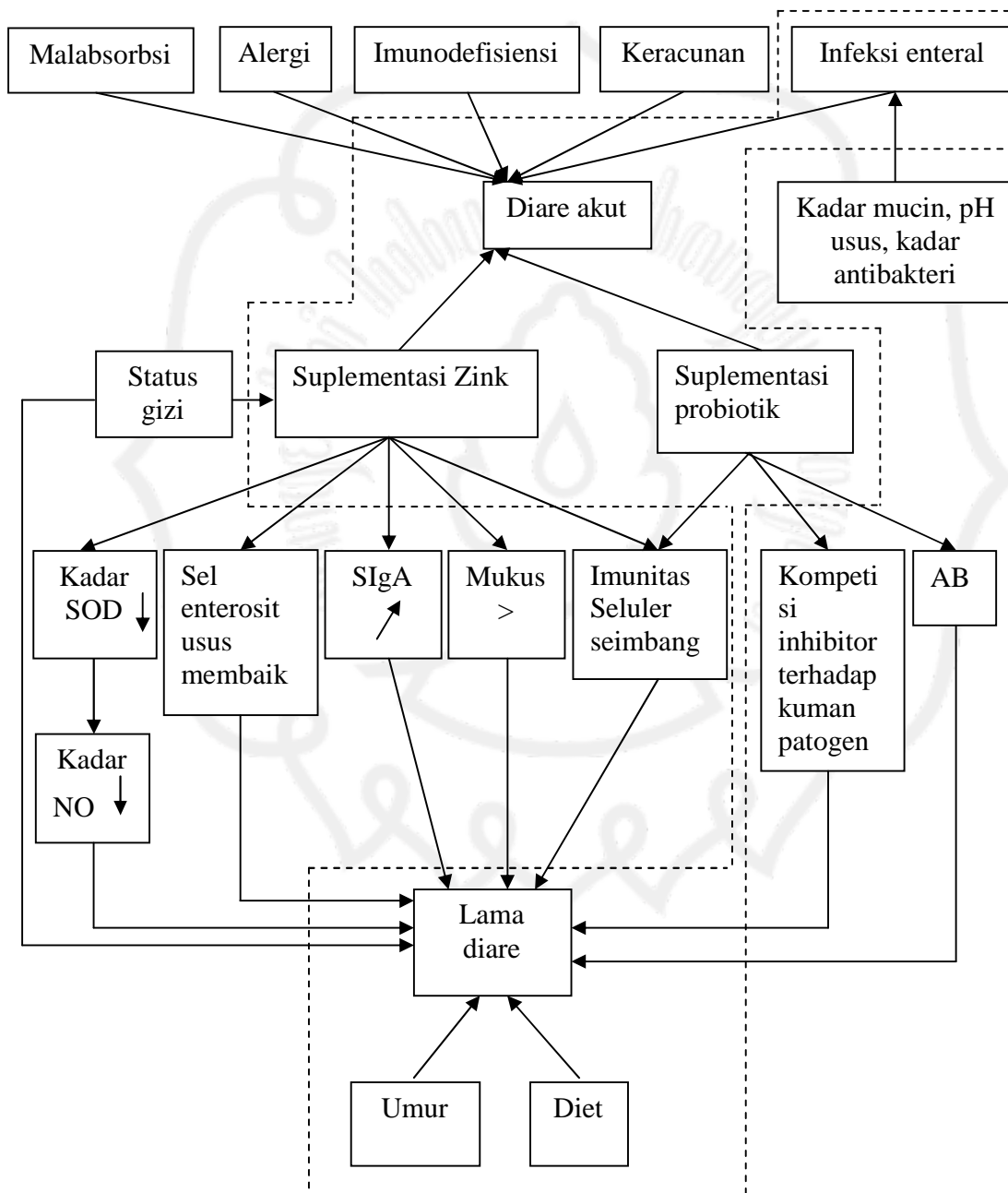
Enzim peroksida dismutase(SOD) apabila menurun aktivitasnya akan mengakibatkan meningkatnya aktivitas radikal bebas. Apabila terjadi defisiensi zink akan menurunkan produksi dan aktivitas enzim SOD dan meningkatkan aktivitas radikal bebas dan kemudian akan terjadi peroksidasi lemak yang berlebihan. Banyaknya radikal bebas dalam mukosa usus akan mengakibatkan terjadinya atrofi mukosa usus melalui proses apoptosis sel mukosa usus. Aktivitas radikal bebas juga dapat menyebabkan reaksi inflamasi pada mukosa usus yang memicu meningkatnya TNF- α oleh sel imun kompeten, dimana TNF- α yang tinggi akan

merusak tight junction pada sel enterosit mukosa usus. Akibat kumulatif atrofi usus dan rusaknya tight junction menyebabkan peningkatan permeabilitas membran meningkat dan menyebabkan terganggunya absorpsi usus sehingga terjadi diare (Rosalina, 2007).

Menurunnya lama diare setelah pemberian zink pada pasien dengan konsentrasi zink yang rendah telah dibuktikan. Di Bangladesh dan India telah dilaporkan menurunnya frekuensi diare cair per hari dan lama diare. Mekanisme pasti kerja zink dalam memperbaiki diare belum diketahui secara pasti, kemungkinan karena efeknya yang dapat membantu pertumbuhan sel dan sebagai antioksidan yang dapat melindungi terhadap kerusakan yang disebabkan oleh radikal bebas (Soebagyo, 2008; Walker, 2004). Permeabilitas usus pada diare akut dan persisten dapat diperbaiki dengan pemberian zink (Roy, 1992). Efek zink terhadap diare pada anak kemungkinan karena efeknya yang menghambat pembentukan radikal bebas dengan cara meningkatkan pembentukan SOD sehingga menghambat proses apoptosis di sel epitel mukosa usus. Selain itu zink juga dapat menghambat produksi TNF- α dan IL-6 dimana TNF- α berperan dalam mekanisme terjadinya diare pada defisiensi zink. Zink juga berperan dalam meningkatkan pembentukan enzim ADP Ribosil, DNA, dan RNA polymerase yang berperan dalam proses perbaikan dan regenerasi sel, dimana hal ini juga menghambat proses apoptosis (Rosalina, 2007).

Zink mempengaruhi regenerasi dan fungsi vili usus, sehingga akan mempengaruhi pembentukan enzim disakaridase yaitu laktase, sukrose, dan maltase. Selain itu zink juga mempengaruhi transport Na dan glukosa. Sehingga dapat dikatakan bahwa zink dapat mempengaruhi proses penyembuhan diare osmotik yang sebagian besar disebabkan karena malabsorpsi dan maldigesti (Artana, 2005).

D. Kerangka berpikir



Penjelasan kerangka berpikir

Dari kerangka konsep dapat dilihat bahwa diare akut dapat disebabkan beberapa hal antara lain malabsorpsi, alergi, infeksi enteral, keracunan dan imunodefisiensi. Diare akut akan mempengaruhi kadar zink dalam tubuh dan kadar disakaridase, dimana defisiensi zink akan mengakibatkan gangguan imunitas dan meningkatkan kadar SO, hal ini akan mempengaruhi lama diare, demikian juga dengan kadar disakaridase. Untuk memperbaiki kondisi tersebut diberikan suplementasi zink dan probiotik. Dimana zink dapat memperbaiki gangguan imunitas dan menghambat pembentukan SO, sedangkan probiotik akan memperbaiki gangguan imunitas, kadar disakaridase dan kadar mucin, pH usus dan kadar antibakteri. Diharapkan dengan pemberian suplementasi zink dan probiotik ini akan memperpendek lama diare.

E. Hipotesis Penelitian

Ada perbedaan lama diare pada anak dengan diare akut yang diterapi kombinasi terapi zink dan probiotik dibanding dengan probiotik saja di RSUD Dr. Moewardi Surakarta.

BAB III

METODOLOGI

A. Desain penelitian

Penelitian ini merupakan uji klinis acak terkontrol untuk mengetahui perbedaan lama diare pada anak dengan diare akut yang diterapi dengan kombinasi zink dan probiotik dibandingkan dengan yang diterapi probiotik saja.

B. Tempat dan waktu

Penelitian dilakukan di ruang perawatan anak Bagian/SMF IKA FK UNS RSUD Dr. Moewardi antara bulan April 2009 – Juli 2009.

C. Populasi

Populasi target pada penelitian ini adalah semua anak yang menderita diare akut dengan derajat dehidrasi ringan sampai sedang. Populasi terjangkau pada penelitian ini adalah anak berusia lebih dari sama dengan 6 bulan dan kurang dari sama dengan 2 tahun yang dirawat di ruang perawatan anak Dr. Moewardi Surakarta antara April 2009 – Juli 2009.

D. Sampel dan cara pemilihan sampel

Sampel penelitian adalah pasien yang dirawat di bangsal gastroenterologi anak RSUD Dr. Moewardi Surakarta dan diambil secara konsekutif (*non randomized purposive sampling*).

1. Kriteria inklusi

Kriteria inklusi meliputi:

1. Semua anak berusia ≥ 6 bulan dan ≤ 2 tahun.
2. Datang ke IGD / Poliklinik anak RSUD Dr. Moewardi dengan keluhan diare tanpa lendir darah selama ≤ 2 hari.
3. Gizi baik.
4. Orangtua/wali menandatangani *informed consent* penelitian.

2. Kriteria eksklusi

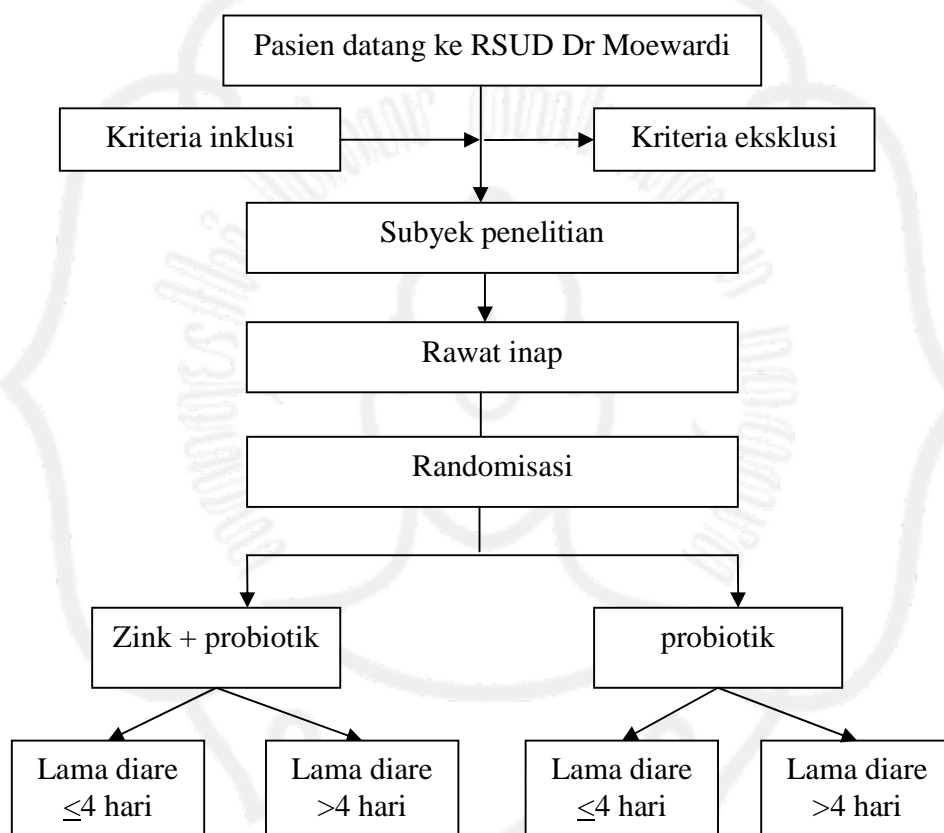
Kriteria eksklusi meliputi:

1. Penderita datang dalam keadaan dehidrasi berat
2. Penderita datang dalam keadaan syok.
3. Diare disebabkan karena penyakit lain, misalnya campak
4. Penderita sedang dalam pengobatan kemoterapi
5. Penderita mendapatkan antibiotik sebelumnya
6. Penderita mendapatkan anti diare sebelumnya
7. Penderita dan orangtua/wali menolak mengikuti penelitian.

E. Alur Penelitian

Setiap pasien yang datang dan dirawat di ruang perawatan anak RSUD Dr. Moewardi ditentukan oleh petugas yaitu residen anak yang bertugas di poliklinik umum atau di instalasi gawat darurat apakah memenuhi kriteria inklusi. Pemeriksaan darah perifer lengkap dan pemeriksaan feses rutin dilakukan saat pasien masuk. Dicatat data pasien meliputi identitas pasien, pemeriksaan fisik, pemeriksaan laboratorium, frekuensi diare per hari, dan lama diare. Pada penderita yang datang dengan dehidrasi ringan atau dehidrasi sedang dilakukan rehidrasi

terlebih dulu sesuai dengan prosedur tetap di sub divisi gastroenterologi anak RSUD Dr.Moewardi. Tatalaksana pasien pada satu kelompok diberikan kombinasi zink dan probiotik sedangkan kelompok lain diberikan probiotik saja. Semua pasien dan petugas yang memberikan terapi tidak mengetahui jenis sampel terapi yang diberikan (tersamar ganda). Kondisi pasien saat keluar dari rumah sakit dan lama perawatannya juga dicatat. Alur penelitian secara skematis dapat dilihat pada gambar di bawah.



F. Besar Sampel

Ukuran sampel untuk uji klinis menggunakan uji hipotesis terhadap dua proporsi yang dihitung dengan rumus :

$$n_1 = n_2 = 2[(z\alpha + z\beta) s/(x_1 - x_2)]^2$$

n_1 = jumlah subyek kelompok 1

n_2 = jumlah subyek kelompok 2

α = tingkat kemaknaan = 0,05, $z_\alpha = 1,96$

$1-\beta$ = power, $\beta = 0,2$, $z_\beta = 0,842$

S = simpang baku pada kedua kelompok

(x_1-x_2) = perbedaan klinis yang diinginkan

Pada penelitian suplementasi zink untuk diare didapatkan rata-rata durasi diare 4,5 hari pada kelompok zink dan 7 hari pada kelompok kontrol, dengan simpang baku 3,6 (Baqui, 2006). Bila ketepatan perbedaan lama diare antara kelompok eksperimen dan kontrol sebesar 2,5 hari dengan interval kepercayaan 95% dan power 80% maka jumlah sampel adalah :

$$n_1 = n_2 = 2[(1,96 + 0,842) 3,6/2,5]^2$$

$$n_1 = n_2 = 32$$

total jumlah subyek penelitian adalah 64 orang

G. Identifikasi variabel penelitian

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah terapi zink (skala pengukuran kategorikal). Variabel tergantung dalam penelitian ini adalah lama diare (skala pengukuran kontinu). Variabel perancu dalam penelitian ini adalah diet sebelum diare dan status higiene.

H. Definisi operasional

1. Diare akut

Diare akut adalah buang air besar pada bayi dan anak dengan frekuensi lebih dari 3 kali sehari disertai dengan perubahan konsistensi tinja yang menjadi cair dengan atau tanpa adanya lendir dan atau darah yang berlangsung kurang dari 14 hari dan mendadak (Soebagyo, 2008).

Petugas yang mendiagnosis penyakit dan derajat dehidrasi subyek penelitian adalah residen anak yang bertugas di poliklinik umum dan instalasi gawat darurat.

2. Lama diare

Lama diare didefinisikan sebagai jumlah hari selama penderita mengalami buang air besar dengan konsistensi cair dan atau frekuensinya lebih dari 3 x/hari (Sazawal, 1995; Soebagyo, 2008). Di dalam penelitian ini dikelompokkan menjadi kurang dari 4 hari dan lebih dari 4 hari (Strand, 2004).

3. Zink

Zink adalah salah satu mineral yang penting bagi tubuh, berperan dalam memperbaiki mukosa dan epitel usus. Dosis yang diberikan adalah 20 mg selama 10-14 hari (Walker, 2004; Strand, 2004).

Tablet zink yang diberikan adalah zinkid yang dijadikan puyer pada saat akan diminumkan, dan diberikan selama 10 hari.

4. Probiotik

Probiotik adalah strain flora normal usus yang telah diisolasi dari tinja manusia sehat. Probiotik yang digunakan dalam penelitian ini berisi *multi strain*. Dosis yang diberikan dalam penelitian ini adalah 2×10^9 cfu (Soebagyo, 2008).

Sediaan probiotik yang diberikan adalah L-bio produksi LAPI Laboratories dalam bentuk granul. Setiap subyek penelitian diberikan 2 x 1 sachet per hari selama 10 hari.

5. Plasebo

Plasebo yang diberikan adalah vitamin B kompleks yang dijadikan pulvis pada saat akan diberikan. Vitamin ini digunakan karena warnanya serupa dengan zink dan tidak mempengaruhi kerja zink maupun probiotik. Dosis yang diberikan adalah 1 tablet sehari sekali. Diberikan selama 10 hari.

6. Diet

Diet sebelum diare adalah sejumlah makanan dan atau minuman yang dikonsumsi anak sehari-hari sebelum mengalami diare (Mifflin, 2003).

7. Status higiene

Status higiene adalah pengetahuan tentang kesehatan dan kebersihan serta pelaksanaannya (Mosby, 2005).

8. Status Gizi

Status gizi ditentukan berdasarkan antropometris BB/TB sesuai dengan WHO Anthro 2005. Dibagi menjadi gizi kurang, gizi baik dan gizi lebih. Dimana gizi kurang adalah $z < -2SD$, gizi baik $-2 > z > 2 SD$, dan gizi lebih adalah $> 2 SD$. (WHO Anthro, 2005).

I. Cara kerja

Semua anak yang memenuhi kriteria inklusi dan kriteria eksklusi dilakukan pemeriksaan fisik dan laboratorium. Peneliti mengajukan pertanyaan kepada orangtua atau wali sesuai formulir isian penelitian. Kemudian diberikan suplementasi zink dan probiotik pada kelompok eksperimen, sedangkan pada kelompok kontrol diberikan probiotik dan plasebo. Diikuti perkembangan diare setiap hari.

1. Zink

Setiap anak pada kelompok eksperimental mendapatkan zink tablet sesuai usia yaitu 20 mg per hari, sesuai dengan hasil pertemuan revitalisasi PMPD di bulan Desember 2006.

2. Probiotik

Setiap anak pada penelitian mendapatkan probiotik dengan dosis 2×10^9 cfu, sesuai dengan hasil pertemuan revitalisasi PMPD di bulan Desember 2006.

J. Izin subyek penelitian

Penelitian ini dilakukan atas persetujuan orangtua atau wali dengan cara menandatangani *informed consent* yang diajukan oleh peneliti, setelah sebelumnya mendapat penjelasan mengenai tujuan dan manfaat dari penelitian tersebut. Penelitian dapat dilaksanakan setelah mendapat persetujuan dari Komite Etik yang ada di RSUD Dr. Moewardi Surakarta.

K. Pengolahan data

BAB. IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Hasil Penelitian

Penelitian uji klinis acak terkontrol ini dilakukan selama periode bulan April sampai dengan Juli 2009. Didapatkan 64 anak penderita diare akut yang dirawat di Bagian Ilmu Kesehatan Anak FK UNS/RSUD Dr.Moewardi Surakarta yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi penelitian, jumlah ini memenuhi persyaratan besar sampel yang dibutuhkan. Orang tua setiap pasien tersebut sudah menyetujui untuk mengikuti penelitian ini. Karakteristik dasar subyek penelitian dapat dilihat pada tabel berikut ini

Tabel 4.1. Karakteristik data kategorikal subyek penelitian

Variabel	Zink + Probiotik (%)	Probiotik (%)	X ²	p
Jenis kelamin				
Laki-laki	18 (52,2)	21 (65,6)	0,60	0,442
Perempuan	14 (43,3)	11 (34,4)		
Total	32 (100)	32 (100)		
Derajat dehidrasi				
Ringan	12 (37,5)	9 (28,1)	0,64	0,424
Sedang	20 (62,5)	23 (71,9)		

Total	32 (100)	32 (100)		
Status Gizi				
Kurang	7 (21,9)	6 (18,8)	1,30	0,523
Baik	18 (56,2)	22 (68,8)		
Lebih	7 (21,9)	4 (12,5)		
Total	32 (100)	32 (100)		
Intravenous fluid drugs				
Tidak	6 (18,8)	5 (15,6)	0,11	0,740
Ya	26 (81,2)	27 (84,4)		
Total	32 (100)	32 (100)		

Pada tabel 4.1 menunjukkan karakteristik data kategorikal subyek penelitian dimana jenis kelamin laki-laki pada kelompok perlakuan lebih banyak dibanding perempuan yaitu 52,2% dengan 43,3%, sedangkan pada kelompok kontrol juga didapatkan jenis kelamin laki-laki lebih banyak daripada perempuan yaitu 65,6% dibandingkan 34,4%. Pada penelitian ini hanya subyek yang mengalami diare akut dengan derajat dehidrasi ringan dan sedang saja yang diikutsertakan, dimana pada kelompok perlakuan didapatkan subyek dengan derajat dehidrasi sedang lebih banyak dibandingkan dehidrasi ringan (62,5% dibandingkan 37,5%) demikian juga pada kelompok kontrol yang hanya mendapat probiotik dan placebo didapatkan subyek dengan derajat dehidrasi sedang lebih banyak dibandingkan dehidrasi ringan (71,9% dibandingkan 28,1%), derajat dehidrasi yang terjadi tidak memiliki hubungan yang bermakna dengan lama diare yang terjadi ($\chi^2 = 0,64$, $p = 0,424$).

Status gizi subyek penelitian rata-rata adalah gizi baik baik dalam kelompok perlakuan maupun kelompok kontrol. Pada kelompok perlakuan didapatkan subyek dengan gizi kurang sebesar 21,9% demikian juga dengan status gizi lebih yaitu sebesar 21,9%, sedangkan gizi baik didapatkan pada 56,2% subyek. Pada kelompok kontrol didapatkan subyek dengan status gizi kurang 18,8%, status gizi baik sebesar 68,8% dan yang paling sedikit adalah subyek dengan status gizi lebih yaitu 12,5%. Status gizi dalam penelitian ini tidak memiliki hubungan yang bermakna dengan lama diare pada subyek penelitian ($\chi^2 = 1,30$, $p = 0,523$).

Pada penelitian ini rehidrasi dilakukan dengan pemberian cairan peroral maupun intra vena, pada kelompok perlakuan maupun kelompok kontrol didapatkan lebih banyak subyek penelitian yang menerima cairan per oral maupun intravena daripada yang hanya menerima cairan per oral. Pada kelompok perlakuan didapatkan sebanyak 81,2% subyek penelitian yang menerima cairan secara intra vena dan sebanyak 18,8% yang tidak menerima cairan secara intra vena. Pada kelompok kontrol sebanyak 84,4% subyek penelitian menerima cairan intra vena dan sebesar 15,6% tidak menerima cairan intra vena. Pemberian cairan intra vena pada penelitian ini tidak memiliki hubungan yang bermakna secara statistik terhadap lama diare ($\chi^2 = 0,11$, $p =$

Variabel	Zink + Probiotik			Probiotik			t	p
	n	mean	SD	n	mean	SD		
Umur	32	13,91	6,66	32	13,84	5,43	0,04	0,967

0,740).

Tabel 4.2. Karakteristik data kontinu subyek penelitian

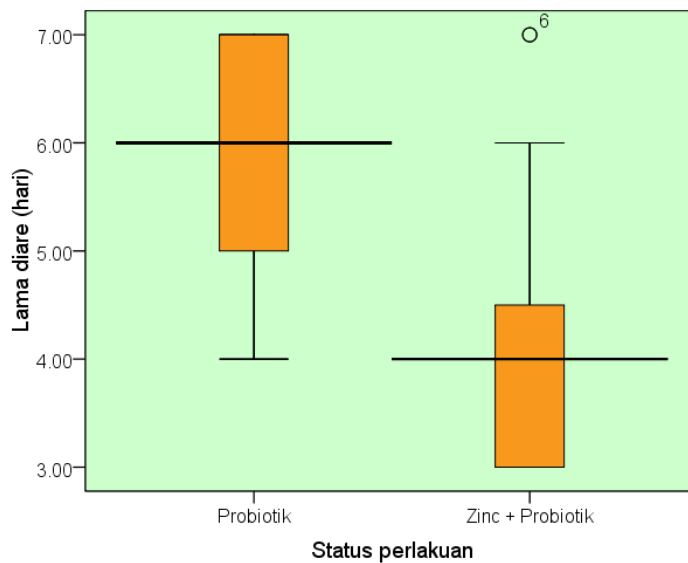
Pada tabel 4.2 didapatkan rata-rata umur subyek penelitian yang mendapatkan terapi zink dan probiotik adalah 13,91 bulan sedangkan pada subyek penelitian yang hanya mendapatkan terapi probiotik rata-rata umurnya adalah 13,84 bulan. Dalam hal ini umur subyek penelitian tidak memiliki hubungan yang bermakna secara statistik antara terapi zink dan probiotik dibanding yang diberikan hanya terapi probiotik ($p = 0,967$).

Tabel 4.3. Hasil analisis regresi linear perbedaan lama diare yang diterapi dengan zink dan probiotik

Variabel	b (koefisien regresi)	t	p	CI 95%	
				Batas bawah	Batas atas
Konstanta	5,94	32,53	<0,001	5,57	6,30
Zink	-1,78	6,90	<0,001	-2,30	-1,27

Pada tabel 4.3 yang menunjukkan hasil analisis penelitian dimana digunakan analisis regresi linear didapatkan bahwa perbedaan lama diare yang terjadi pada kelompok perlakuan dimana subyek penelitian diberikan terapi kombinasi zink dan probiotik mengalami lama diare

yang lebih pendek dibandingkan dengan kelompok kontrol yang mendapatkan terapi probiotik dan placebo, yaitu sebesar 1,78 hari, dan pemberian kombinasi zink dan probiotik untuk penderita diare akut ini mempunyai hubungan yang bermakna secara statistik dimana hal ini ditunjukkan dengan nilai $p < 0,001$.



Gambar 4.1 Perbedaan mean lama diare menurut status pemberian Zinz

Pada gambar 4.1 menunjukkan *boxplot* antara lama diare yang dinyatakan dalam hari dengan status perlakuan yaitu pemberian kombinasi terapi zink dan probiotik, pada kelompok probiotik tampak bahwa lama diare berkisar antara 5 sampai 7 hari dengan median 6 hari. Pada kelompok zink dan probiotik tampak lama diare berkisar antara 3 hari sampai 4,5 hari dengan median 4 hari. Sehingga bisa dilihat bahwa perbedaan lama diare antara kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol kurang lebih 2 hari.

B. Pembahasan

Penelitian uji klinis acak terkontrol ini menggunakan 64 subyek anak yang dirawat di ruang perawatan gastroenterologi anak di RSUD Dr. Moewardi Surakarta. Data yang didapatkan berasal dari data primer berdasarkan anamnesis dan pemeriksaan fisik untuk mengetahui saat dimulainya diare, adanya dehidrasi, penyebab diare dan status gizi. Sumber data primer yang lain didapatkan dari hasil pemeriksaan laboratorium baik dari pemeriksaan darah rutin maupun analisis feses.

Penelitian ini mendapatkan hasil yaitu lama diare yang lebih pendek pada subyek penelitian yang diberikan terapi kombinasi zink dan probiotik dibandingkan hanya probiotik dengan waktu kurang lebih 1,78 hari. Hal ini bisa dilihat dari tabel 4.3. Hasil penelitian ini hampir sama dengan hasil penelitian yang dilakukan terhadap anak-anak Bangladesh yang dilakukan oleh Baqui dkk tahun 2002 yaitu lama diare menjadi lebih singkat selama 1,2 hari maupun penelitian yang dilakukan oleh Roy dkk pada tahun 1999 yaitu 2 hari. Tetapi pada penelitian yang dilakukan Faruque dkk pada tahun 1999 menunjukkan lama diare yang lebih singkat pada penderita diare akut yang diterapi dengan zink dengan perbedaan waktu 22 jam. Pada prinsipnya hasil yang didapatkan pada penelitian ini tidak jauh berbeda dengan penelitian-penelitian yang telah dilakukan sebelumnya, yaitu didapatkannya lama diare yang lebih singkat dengan ditambahkan zink pada terapi. Memendeknya lama diare pada pemberian suplemen zink kemungkinan karena cara kerja zink yang mempengaruhi regenerasi dan fungsi vili usus, sehingga akan mempengaruhi pembentukan enzim disakaridase yaitu laktase, sukrose, dan maltase, selain itu zink juga mempengaruhi transport Na dan glukosa. Sehingga zink dapat mempengaruhi proses penyembuhan diare (Artana, 2005).

Pada tabel 4.1 menunjukkan perbandingan jenis kelamin laki-laki daripada perempuan di kelompok perlakuan adalah 18/14 (1,3/1) sedangkan pada kelompok kontrol adalah 21/11 (1,9/1). Setelah dilakukan analisis statistik diketahui bahwa jenis kelamin tidak mempengaruhi lama diare pada anak. Hasil ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Roy dkk pada tahun 2000 yang menunjukkan jumlah subyek laki-laki lebih banyak daripada perempuan tetapi jenis kelamin tidak memiliki hubungan yang bermakna dengan lama diare pada anak.

Pada tabel 4.1 juga menunjukkan derajat dehidrasi yang dibagi menjadi dua derajat yaitu ringan dan sedang. Pada kelompok perlakuan sebanyak 12 anak (37,5%) mengalami dehidrasi ringan dan 20 anak (62,5%) mengalami dehidrasi sedang, sedangkan pada kelompok kontrol sebanyak 9 anak (28,1%) mengalami dehidrasi ringan dan sebanyak 23 anak (71,9%) mengalami dehidrasi sedang. Setelah dianalisis secara statistik derajat dehidrasi yang terjadi tidak mempunyai hubungan yang bermakna dengan lama diare pada anak. Derajat dehidrasi yang ditentukan dalam penelitian ini berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Bhutta dkk tahun 1999 derajat dehidrasi dibagi menjadi 4 yaitu tanpa dehidrasi, dehidrasi ringan, dehidrasi sedang dan dehidrasi berat. Sedangkan pada penelitian yang dilakukan oleh Roy dkk tahun 2000, dimana pada penelitian tersebut derajat dehidrasi dibagi 2 yaitu dehidrasi sedang dan dehidrasi berat. Pada penelitian tersebut juga memperlihatkan bahwa derajat dehidrasi tidak mempunyai hubungan yang bermakna secara statistik terhadap lama diare.

Penelitian ini juga melakukan analisis statistik mengenai hubungan status gizi dengan lama diare. Status gizi ditentukan berdasarkan klinis dan antropometri, parameter yang digunakan adalah BB/TB sesuai dengan grafik WHO Anthro 2005. Status gizi pada penelitian ini dibagi 3 yaitu gizi kurang, gizi baik dan gizi lebih, pada kelompok perlakuan didapatkan 7 anak (21,9%) dengan gizi kurang, 18 anak (56,2%) dengan status gizi baik, dan 7 anak (21,9%)

dengan gizi lebih. Pada kelompok kontrol terdapat 6 anak (18,8%) dengan gizi kurang, 22 anak (68,8%) dengan gizi baik, dan 4 anak (12,5%) dengan gizi lebih. Status gizi pada penelitian ini tidak mempunyai hubungan yang bermakna secara statistik dengan lama diare. Pada penelitian Sazawal dkk tahun 1995 status gizi dinilai dengan *z score*, dengan parameter berat badan terhadap umur dan tinggi badan terhadap umur. Demikian juga dengan penelitian yang dilakukan oleh Bhutta dkk tahun 1999 dimana parameter yang digunakan adalah berat badan terhadap umur, tinggi badan terhadap umur dan berat badan terhadap tinggi badan. Dari penelitian yang dilakukan tahun 2000 oleh Roy dkk, penilaian status gizi berdasarkan grafik NCHS, dengan parameter berat badan terhadap umur.

Subyek penelitian mendapatkan rehidrasi secara oral, sedangkan cairan pemeliharaannya ada yang diberikan dengan oral maupun ditambahkan dengan cairan intravena. Pada kelompok perlakuan didapatkan bahwa 6 anak (18,8%) tidak mendapatkan cairan intravena dan 26 anak (81,2%) mendapatkan cairan intravena, sedangkan pada kelompok kontrol didapatkan 5 anak (15,6%) tidak mendapatkan cairan intravena dan sebanyak 27 anak (84,4%) mendapatkan cairan intravena. Setelah dilakukan analisis secara statistik tidak terdapat hubungan yang bermakna secara statistik antara pemberian cairan intravena dengan memendeknya lama diare.

Subyek penelitian yang termasuk adalah anak dengan kisaran usia antara 6 bulan sampai dengan 24 bulan. Pada tabel 4.2 dalam kelompok perlakuan didapatkan rata-rata usia subyek penelitian adalah 13,91 bulan, dan pada kelompok kontrol didapatkan usia rata-rata adalah 13,84. Tidak ada hubungan yang bermakna secara statistik antara umur dan lama diare pada anak dengan $p > 0,005$ ($p = 0,967$). Pada penelitian tahun 2000 oleh Roy dkk juga menyatakan tidak ada hubungan yang bermakna antara umur dengan lama diare pada anak ($p = 0,790$). Sazawal dkk pada tahun 1995 mengikutsertakan anak umur 6 bulan sampai dengan 35 bulan sebagai

subyek penelitian, demikian juga dengan Strand dkk pada tahun 2002 mengambil anak umur 6 bulan sampai dengan 35 bulan sebagai subyek penelitian.. Bhutta dkk pada tahun 1999 mengikutsertakan anak umur 6 bulan sampai dengan 36 bulan. Ketiga penelitian tersebut berbeda dengan beberapa penelitian yang lain dimana pada penelitian yang dilakukan oleh Baqui dkk tahun 2002 mengikutsertakan anak mulai umur 3 bulan sampai 59 bulan, demikian juga dengan penelitian oleh Trivedia SS tahun 2008 mengikutsertakan anak umur 6 bulan sampai dengan 59 bulan. Penelitian yang kami lakukan mengambil subyek penelitian yang berusia 6 bulan sampai dengan 24 bulan untuk menyingkirkan penyebab diare akut selain karena rotavirus.

Tabel 4.3 menunjukkan hasil penelitian yang telah dianalisis dengan regresi linear dimana tampak bahwa dengan pemberian kombinasi terapi zink dan probiotik dapat memperpendek lama diare sebesar 1,78 hari dibandingkan dengan pada kelompok kontrol yang hanya mendapat probiotik dan plasebo. Hasil penelitian tersebut secara statistik bermakna dengan nilai $p < 0,001$. Sehingga bisa disimpulkan bahwa pemberian zink dan probiotik pada penderita diare akut dapat memperpendek lama diare, hal ini sesuai dengan penelitian-penelitian yang telah dilakukan sebelumnya, diantaranya adalah penelitian yang dilakukan oleh Faruque dkk pada tahun 1999 yang menunjukkan lama diare berkurang sebanyak 22 jam dengan pemberian zink, Roy dkk pada tahun 1999 juga menunjukkan memendeknya lama diare pada kelompok yang diberikan terapi zink sebanyak 2 hari, demikian juga penelitian yang dilakukan oleh Baqui dkk tahun 2006 menunjukkan penurunan lama diare sebanyak 2,5 hari. Penurunan lama diare pada kelompok yang diterapi dengan kombinasi zink dan probiotik menunjukkan bahwa efek zink dapat bekerja secara sinergi dengan efek probiotik, meskipun mekanisme kerja zink secara pasti dalam memperbaiki diare belum diketahui tetapi diperkirakan karena zink dapat membantu pertumbuhan sel dan sebagai antioksidan (Soebagyo, 2008; Walker, 2004),

dengan kata lain zink dapat melindungi membran sel terhadap kerusakan karena oksidasi (Lukacik M, 2008), selain itu permeabilitas usus pada diare akut dan persisten juga dapat diperbaiki dengan pemberian zink (Roy, 1992). Mekanisme kerja probiotik yang dapat membantu mempercepat penyembuhan diare secara pasti juga belum dapat diketahui, tetapi diperkirakan adanya mekanisme kompetitif antara probiotik dengan bakteri yang merugikan, dikatakan pula bahwa kemungkinan probiotik dapat mencegah terjadinya perlekatan antara mikroorganisme yang merugikan dengan dinding usus. Selain itu probiotik diperkirakan memproduksi substansi yang dapat mencegah terjadinya infeksi dan memperbanyak mukus yang berfungsi sebagai barier atau pertahanan terhadap mikroorganisme yang merugikan tubuh (Hsia K, 2008).

Pada diagram *boxplot* tampak adanya perbedaan lama diare pada kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol. Dimana kelompok perlakuan rata-rata lama diarenya adalah 4 hari sedangkan pada kelompok kontrol rata-rata lama diarenya adalah 6 hari. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian kombinasi terapi zink dan probiotik dapat memperpendek lama diare selama kurang lebih 2 hari dibandingkan dengan yang diberikan terapi probiotik saja.

C. Kelemahan penelitian

Penelitian ini memiliki beberapa kekurangan yaitu menggunakan terlalu banyak metode untuk mengurangi pengaruh dari variabel perancu, dengan cara melakukan randomisasi dan restriksi, dimana seharusnya bisa dilakukan salah satu metode saja dan variabel perancu antara kedua kelompok penelitian akan terdistribusikan sama rata. Kelemahan yang lain adalah tidak mengamati perubahan frekuensi diare yang terjadi sebelum diberikan terapi dan sesudah

diberikan terapi. Untuk pengamatan yang lebih teliti bisa dilakukan evaluasi frekuensi diare, bentuk feses, dan lama diare berdasarkan satuan jam bukan hari.

BAB V

SIMPULAN DAN SARAN

A. Simpulan

Dari penelitian ini dapat diambil kesimpulan bahwa dengan pemberian kombinasi terapi zink dan probiotik lama diare dapat berkurang selama 1,78 hari. Rata-rata lama diare pada kelompok perlakuan adalah 4 hari sedangkan pada kelompok kontrol adalah 6 hari. Hal ini tampak pada hasil pengamatan yang telah dianalisis secara statistik dengan regresi linear, dimana terdapat hubungan yang bermakna secara statistik antara pemberian terapi kombinasi zink dan probiotik dengan memendeknya lama diare pada anak ($b = -1,78$; 95% CI $-1,27$ sd $-2,30$; $p < 0,001$). Dari hal tersebut kombinasi zink dan probiotik dapat dipilih sebagai terapi pada diare akut disamping pemberian cairan rehidrasi oral seperti yang telah direkomendasikan oleh WHO.

Status gizi dalam penelitian ini adalah faktor perancu terjadinya diare akut pada anak, setelah dilakukan analisis statistik menggunakan X^2 menunjukkan bahwa status gizi pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan tidak berbeda secara statistik ($p = 0,523$).

B. Saran

Berdasarkan penelitian ini sebaiknya diberikan kombinasi terapi zink dan probiotik pada anak dengan diare akut, selain diberikannya cairan rehidrasi oral yang direkomendasikan oleh WHO. Dosis preparat zink yang disarankan untuk anak umur 6 bulan sampai dengan 24 bulan

adalah 20 mg perhari, dan dosis probiotik yang disarankan adalah 2×10^9 cfu perhari selama 10 hari.

C. Implikasi Penelitian

1. Bagi bidang akademik

Diare akut pada anak usia 6 bulan sampai dengan 2 tahun biasanya terjadi karena infeksi rotavirus, dimana mukosa usus dapat mengalami kerusakan dan menyebabkan terjadinya maldigesti maupun malabsorpsi, dengan pemberian zink yang mempunyai efek mempercepat perbaikan atau regenerasi sel dan antioksidan maka lama diare akan lebih singkat daripada tidak diberikan preparat zink.

2. Bagi Bidang Pelayanan Kedokteran Keluarga

Seorang dokter anak diharapkan untuk dapat mendiagnosis diare akut, mengetahui penyebab diare, menentukan derajat dehidrasi, memberikan tatalaksana yang tepat sehingga dapat menurunkan angka morbiditas dan mortalitas pada anak karena diare akut.

Selain itu dokter anak juga harus mampu memberikan terapi yang terbaik dalam berbagai penyakit anak, diantaranya adalah memberikan terapi yang tepat pada diare akut sehingga dapat memperpendek lama diare, selanjutnya dapat memperpendek lama rawat inap atau bahkan tidak memerlukan rawat inap. Juga diharapkan untuk bisa mencegah terjadinya komplikasi pada diare akut yang tidak diterapi dengan adekuat, misalnya terjadi diare persisten.

DAFTAR PUSTAKA

Artana WD. 2005. Peran suplementasi mineral mikro seng terhadap kesembuhan diare. Dalam: *Sari Pediatri*. H: 15-18

Bakri A. 2003. Peranan Mikronutrien seng dalam pencegahan dan penanggulangan diare. Dalam: *Kumpulan Makalah Kongres Nasional II Badan Koordinasi Gastroenterologi Anak Indonesia (BKGAI)*. H: 132-39

Baratawidjaja KG. 2006. *Imunologi Dasar*. H: 6-33

Barclay L. 2008. Zinc Supplementation May Be Effective in Childhood Diarrhea. <http://www.medscape.com.....>

Bathia N. 2006. Diarrhea in children. <http://www.maxhealthcare.in/healthca.....>

Baqi A H, Black RE, Arifeen SE, dkk. 2002. Effect of zinc supplementation started during diarrhea on morbidity and mortality in Bangladeshi children: community randomised trial. *BMJ*. Vol 325: 1-7.

Baqi A H. 2006. Zinc Supplementation and Serum Zinc During Diarrhea. *Indian Journal of Pediatrics*, Vol 73; 493-99.

Bhutta Z A, Nizami S Q, Isani Z. 1999. Zinc Supplementation in Malnourished Children With Persistent Diarrhea in Pakistan. *Pediatrics*; Vol 103: 1-9.

Bhutta Z A. 2000. Therapeutic effects of oral zinc in acute and persistent diarrhea in children in developing countries: pooled analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 1516-22.

- Blackwell W. 2008. Childhood diarrhea: Treat with zinc over 6 months of age. <http://esciencenews.com/articles/2008/07/16.....>
- Daniells S,. 2008. Meta-analysis supports zinc for childhood diarrhea. <http://www.nutraingredients-usa.com/Research.....>
- Data penderita diare di RSUD Dr. Moewardi. 2007. Data tidak dipublikasikan
- Diskin A. 2008. Gastroenteritis. <http://www.emedicine.com/emerg/topic2.....>
- Faruque AS, Mahalanabis D, Haque S S, Fuchs G J, Habte D. 1999. [Double-blind, randomized, controlled trial of zinc or vitamin A supplementation in young children with acute diarrhoea.](#) *Acta paediatrica*. 88(2), P :154-60.
- Firmansyah A. 2001. Terapi Probiotik dan Prebiotik pada Saluran Cerna Anak. Dalam:*Sari Pediatri*.H:210-14.
- Fontaine O. 2008. Evidence for the safety and efficacy of zinc supplementation in the management of diarrhea. Dalam:*Sari Pediatri*. H: 14-20
- Fuchs G J.1998. Possibilities for zinc in the treatment of acute diarrhea. *Am J Clin Nutr* 1998; 68.
- Guandalini S. 2004. Acute Diarrhea. Dalam: *Pediatric Gastrointestinal Disease* volume 1. Hamilton: Walker A. H: 166-179
- Guandalini S.2008.Diarrhea. <http://www.emedicine.com/PED.....>
- Guyton A. 1987. *Fisiologi Manusia dan Mekanisme Penyakit*. H: 585-98
- Hoque K, Binder H. 2003. Zinc in the Treatment of Acute Diarrhea: Current Status and Assessment. *Gastroenterology* , Volume 130 , Issue 7 , Pages 2201 - 2205
- Hsia K. 2008. Are probiotics more hype than they are help? . Drugdigest.org: 1-9
- Isolauri E. 2004. Probiotics. Dalam: *Pediatric Gastrointestinal Disease* volume 2. Hamilton: Walker A. H:2052-59.
- Johnston BC, Supina AL, Vohra S. 2006. Probiotics for pediatric antibiotic-associated diarrhea:a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *CMAJ*. P : 377-83
- Long KZ. 2007. Effect of Vitamin A and Zinc Supplementation on Gastrointestinal Parasitic Infections Among Mexican Children. *Pediatrics* 2007;120;846-55.

- Lukacik M, Thomas RL, Aranda JV. 2008. A Meta-analysis of the Effects of Oral Zinc in the Treatment of Acute and Persistent Diarrhea. *Pediatrics* 2008;121;326-336.
- Markwick KJR, Gill HS. 2004. Probiotics and immunomodulation in Hughes DA, Darlington LG, Bendich A. In : *Diet and human immune function*. P: 327-39
- Mcfarland L. 2006. Meta-analysis of probiotics for the prevention and Treatment of acute pediatric diarrhea. *International journal of probiotics and prebiotics* Vol. 1, no.1, H: 63-76.
- MMWR. 2003. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/>..... (21 Mei 2009)
- Mifflin Houghton Company. 2003. *The American Heritage® Dictionary of the English Language*, Fourth Edt.
- Mosby . 2005. Mosby's Dictionary of Complementary and Alternative Medicine.
- O'connor JA. 2004. Protective nutrients. .Dalam: *Pediatric Gastrointestinal Disease* volume 2. Hamilton: Walker A. H:2010-11.
- Pickering LK. 2004. Gastroenteritis. Dalam: Kliegman ed. *Nelson Textbook of Pediatrics* edisi ke-17. Philadelphia: Saunders. H: 1272-73
- Rink L, Kirchner H. 2000. Zinc-altered immune function and cytokine production. In : *J Nutr*; 130. P: 1407-11.
- Rosalina I. 2007. Efikasi pemberian zink pada diare. Dalam: *Naskah lengkap kongres nasional III Badan Koordinasi Gastroenterologi Anak Indonesia*. Surabaya. H: 159-67
- Roy SK, Behrens RH, Haider R, et al. 1992. Impact of zinc supplementation on intestinal permeability in Bangladeshi children with acute diarrhea and persisten diarrhea syndrome. *J Pediatr Gastroenterology Nutr*; 15; 289-96.
- Rundles SC. Zinc and immune function; The Importance of zinc on health. <http://www.zincworld.org/Documents/Communications.....>
- Sazawal S. 1995. Zinc supplementation in young children with acute diarrhea in india. *N Engl J Med* 1995; 333 : 839-44
- Salvatore S. 2007. Probiotics and zinc in acute infectious gastroenteritis in children : are they effective? <http://cat.inist.fr/?aModele=afficheN&.....>
- Scott ME, Koski KG. 2000. Zinc deficiency impairs immune responses against parasitic nematode infections at intestinal and systemic site. *J nutr*; 130; 1412-20

- Shamir R, Makhoul IR, Etzioni A, Shehadeh N. 2005. [Evaluation of a diet containing probiotics and zinc for the treatment of mild diarrheal illness in children younger than one year of age](#). *Journal of the American College of Nutrition* 2005 ;24(5);370-5.
- Shanjar AH, Prasad AS. 1998. Zinc and immune function: the biological basis of altered resistance to infection. *Am J Clin Nutr*. P: 447-57
- Sudarmo SM. 2003. Peranan probiotik dan prebiotik dalam upaya pencegahan dan pengobatan diare pada anak. Dalam: *Kumpulan Makalah konggres nasional II Badan Koordinasi Gastroenterologi Anak Indonesia*. Bandung. H: 115-27.
- Soebagyo B. 2008. Diare akut. Dalam : *Diare akut pada Anak*. Surakarta: Martuti S. H: 1-12.
- Strand T A. 2002. Effectiveness and Efficacy of Zinc for the Treatment of Acute Diarrhea in Young Children. *Pediatrics* 2002; 109; 898-903
- Suraatmaja. 2005. Diare. Dalam: *Kapita selekta Gastroenterologi Anak*. Jakarta: Suryaatmaja. H: 1-24.
- Szajewska H. 2004. Use of probiotics in children with acute diarrhea. <http://www.find-health-articles.com/rec.pub.15871631-use-pro...>
- Trivedia SS, Chudasamab RK, Patela N. 2008. Effect of Zinc Supplementation in Children with Acute Diarrhea: Randomized Double Blind Controlled Trial. *Gastroenterology Research* 2009;2:168-174.
- Van Niel C W. 2002. Lactobacillus Therapy for Acute Infectious Diarrhea in Children: A Meta-analysis. *Pediatrics* 2002; 109; 678-684
- Walker C, Black RE, 2004. [Zinc and the risk for infectious disease](#). *Annual review of nutrition* ; 24; 255-75
- Wapnir RA. 2000. Zinc deficiency, malnutrition and the gastrointestinal tract. *J Nutr*; 130a; 1388-92.
- WHO, 2005. <http://www.who.int/childgrowth/s.....> (7 Februari 2009).
- Wong C. 2008. Acidophilus and Other Probiotics. <http://altmedicine.about.....> (15 November 2008)