



**HUBUNGAN GANGGUAN FUNGSI ENTERAL
DENGAN KEJADIAN DIARE BERULANG PADA ANAK
UMUR 1-24 BULAN**

Mustarim

TESIS

**Disusun untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar
Dokter Spesialis Anak
Program Pendidikan Dokter Spesialis – 1**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS – 1
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG**

2005

*Laporan
Penelitian.....*

Penelitian ini dilakukan di
Bagian Ilmu Kesehatan Anak/SMF Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / RS Dr. Kariadi Semarang
Sebagai salah satu syarat untuk memperoleh sebutan
Dokter Spesialis Anak

HASIL DAN ISI PENELITIAN INI MERUPAKAN HAK MILIK
BAGIAN ILMU KESEHATAN ANAK FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO SEMARANG

Disetujui untuk diajukan
Semarang, September 2005

UPT-PUSTAK-UNDIP	
No. Daft:	4461/7/MK/4
Tgl.	15-8-06

Mengetahui Ketua Bagian
Ilmu Kesehatan Anak FK UNDIP



Dr. Budi Santoso, SpA(K)
NIP : 130 368 062



Mengetahui Ketua Program Studi PPDS-1
Ilmu Kesehatan Anak FK UNDIP



Dr. Hendriani Selina, SpA(K). MARS
NIP : 140 090 543

Laporan

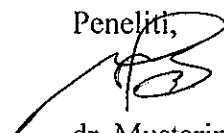
Penelitian

HALAMAN PENGESAHAN

1. Judul penelitian : Hubungan Gangguan Fungsi Enteral dengan Kejadian Diare Berulang pada Anak Umur 1-24 Bulan
2. Ruang lingkup : Ilmu Kesehatan Anak
3. Pelaksana penelitian
 - a. Nama : dr. Mustarim
 - b. NIP : 430 012 465
 - c. Pangkat/Golongan : Penata Muda / III b
 - d. Jabatan : Peserta PPDS-I Ilmu Kesehatan Anak FK UNDIP
4. Subyek penelitian : Penderita diare akut yang dirawat di Bagian IKA/ SMF Kesehatan Anak FK UNDIP / RS Dr. Kariadi Semarang
5. Tempat penelitian : Instalasi Rawat Inap C1L2, SMF Kesehatan Anak RS Dr Kariadi Semarang dan rumah tinggal sampel
6. Pembimbing : - Prof. Dr. dr. I. Sudigbia, SpA(K)
- dr. I.Hartantyo, SpA(K)
7. Lama penelitian : 6 bulan
8. Sumber biaya : biaya sendiri

Semarang, september 2005

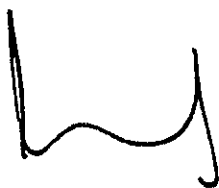
Peneliti,



dr. Mustarim

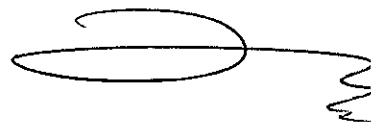
NIP : 430 012 465

Disetujui pembimbing



Prof. Dr. dr. I. Sudigbia, SpA(K)

NIP: 130 205 456



dr. I.Hartantyo, SpA(K)

NIP: 140 891 237

PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan dibawah ini menyatakan bahwa tesis ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan didalamnya tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi dan lembaga pendidikan lainnya. Pengetahuan yang diperoleh dari hasil penerbitan maupun yang belum / tidak diterbitkan, sumbernya dijelaskan dalam tulisan dan daftar pustaka.

Semarang, 13 September 2005

Penulis

Laporan

Peneititca:.....

RIWAYAT HIDUP SINGKAT

A. Identitas

Nama : dr. Mustarim
Tempat / Tgl. Lahir : Kampung laut-Jambi / 12 Juni 1971
Agama : Islam
Jenis Kelamin : Laki-laki
NIP : 430 012 465

B. Riwayat Pendidikan:

1. - SD Negeri Kampung laut Tanjung jabung : Lulus tahun 1985
- MI Nurul Ittihad Tanjung jabung : Lulus tahun 1985
2. - SMP Negeri Kampung laut Tanjung jabung : Lulus tahun 1988
- MTs Nurul Ittihad Tanjung jabung : Lulus tahun 1988
3. SMA Negeri 3 Jambi : Lulus tahun 1991
4. FK. UNDIP : Lulus tahun 1998
5. PPDS-1 Ilmu Kesehatan Anak UNDIP : (2002 – Sekarang)
6. Magister Ilmu Biomedik UNDIP : (2002 – Sekarang)

C. Riwayat Pekerjaan

1. Tahun 1999 : Kepala Puskesmas I Kuala Tungkal Jambi
2. Tahun 2000 – 2001 : Kepala Puskesmas Mendahara Tanjung Jabung Jambi

D. Riwayat Keluarga

1. Nama Orang Tua.
Ayah : HM. Ja'far
Ibu : Hakek
2. Nama Istri : dr. Attiya Rahma M
3. Nama Anak : - Khansa Nabila
- Muhammad Ihsan

Laporan
Penelitian.....

HUBUNGAN GANGGUAN FUNGSI ENTERAL DENGAN KEJADIAN DIARE BERULANG PADA ANAK UMUR 1-24 BULAN

ABSTRAK

Latar belakang: Diare masih merupakan masalah kesehatan masyarakat dan menyebabkan tingginya morbiditas dan mortalitas anak di seluruh dunia. Di negara yang sedang berkembang diperkirakan lebih dari 5 juta anak meninggal setiap tahun akibat diare. Di negara maju pun, diare tetap merupakan masalah kesehatan. Sebagian besar penderita ini (60-80%) adalah anak dibawah usia 5 tahun, insiden tertinggi pada kelompok usia 6-11 bulan. Diperkiraan setiap anak pada kelompok usia ini rata-rata mengalami lebih dari satu kali kejadian diare setiap tahun. Apabila terjadi Gangguan Fungsi Enteral (GFE) diperkirakan kejadian diare akan lebih sering.

Tujuan Penelitian: Untuk mengetahui hubungan GFE terhadap kejadian diare berulang pada anak usia 1-24 bulan.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian kohort. Subjek penelitian adalah anak dengan diare akut yang dirawat di bangsal Anak RS. Dr.Kariadi yang dikelompokkan menjadi dua, kelompok pertama 18 anak dengan faktor GFE berat dan kelompok kedua dengan GFE ringan. Derajat GFE ditentukan berdasarkan derajat intoleransi laktosa, malabsorpsi lemak, kadar IgA dan jumlah feses. Setelah perawatan diikuti selama 3 bulan, kemudian dibandingkan insiden terjadinya diare berulang pada kelompok dengan faktor risiko dengan kelompok tanpa faktor risiko. Kejadian diare berulang pada kedua kelompok dianalisis dengan regresi logistik multivariat.

Hasil: Tidak ada perbedaan bermakna pada umur, berat badan, status gizi, intoleransi laktosa, malabsorpsi lemak, kadar IgA dan jumlah feses terhadap kejadian diare berulang. Dari hasil uji regresi logistik tampak bahwa GFE berat merupakan faktor risiko untuk terjadinya diare berulang dengan RR 17,2 (95% interval kepercayaan 2,5-117,5). Demikian juga dengan kadar IgA normal rendah merupakan faktor risiko terjadinya diare berulang, dengan RR 22,7 (95% interval kepercayaan 3,3-155,3).

Kesimpulan: GFE berat mempunyai risiko 17 kali dan kadar IgA rendah mempunyai risiko 22,7 kali untuk terjadi diare berulang.

Kata kunci: gangguan fungsi enteral, IgA serum, diare berulang

THE RELATION OF ENTERAL DYSFUNCTION WITH THE OCCURRENCE OF RECURRENT DIARRHEA IN CHILDREN AGE 1-24 MONTHS

Abstract

Background. Diarrhea is a problem in developed and developing countries. Diarrhea significantly cause morbidity and mortality in the world. In developing country more than 5 million children died every year caused by diarrhea. Even in developed country, diarrhea is still a significant health problem. Mostly (60-80%) are children less than 5 years old, with the highest incidence in 6-11 months old, and children in this group suffer more than one diarrhea episode every year, and more frequent in enteral dysfunction.

Objectives. The purpose of the study is to investigate the relation of enteral dysfunction due to recurrent diarrhea in children 1 – 24 months of age.

Methods. A cohort study was done, the subjects were children age 1-24 months who were hospitalized in Dr. Kariadi Hospital due to acute diarrhea. 36 patients with acute diarrhea were enrolled consist of 18 with severe enteral dysfunction and 18 with mild enteral dysfunction. Enteral dysfunction was determined by a score consist of the amount of stool, lactose intolerance, fat malabsorption and serum level of IgA. After discharged patients were follow-up until 3 months. The occurrence of recurrent diarrhea on both group were analyzed by multivariate logistic regression.

Results. The occurrence of recurrent diarrhea were not correlated significantly with age, body weight, nutritional status when hospitalized and after 3 months follow-up, severity of diarrhea, lactose intolerance and fat malabsorption. The occurrence of recurrent diarrhea were significantly higher in children with severe enteral dysfunction, having RR 17.2 (95%CI 25-117.5) and they were significantly higher in children with low IgA level, RR 22.7 (95%CI 3.3-155.3).

Conclusion. Severe enteral dysfunction have 17 times probability, and low IgA level have 22.7 times probability to suffer from recurrent diarrhea.

Keywords: enteral dysfunction, serum IgA, recurrent diarrhea.

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT karena hanya dengan izin, rahmat, dan hidayah-Nya laporan penelitian kami yang berjudul “ **Hubungan Gangguan Fungsi Enteral Dengan Kejadian Diare Berulang pada Anak Umur 1-24 Bulan**” dapat terselesaikan, guna memenuhi persyaratan dalam menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis I (PPDS-1) dalam bidang Ilmu Kesehatan Anak (IKA) Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro (FK UNDIP).

Kami menyadari bahwa tulisan ini masih jauh dari sempurna karena ketidakmampuan kami. Namun karena dorongan keluarga, teman dan bimbingan guru-guru kami maka tulisan ini dapat terwujud.

Banyak sekali pihak yang telah berkenan membantu dalam menyelesaikan penulisan ini, jadi kiranya tidaklah berlebihan apabila pada kesempatan ini kami menghaturkan rasa terima kasih dan penghormatan yang setinggi-tingginya.

Pertama kali penulis ucapkan terima kasih kepada Prof. Ir. Eko Budiharjo, MSc selaku Rektor Universitas Diponegoro Semarang beserta jajarannya yang telah memberikan ijin bagi penulis untuk menempuh PPDS-1 IKA FK UNDIP, Semarang.

Ucapan terima kasih penulis sampaikan kepada dr. Anggoro DB Sachro, SpA(K), DTM&H selaku Dekan FK UNDIP periode 1996 – 2002 dan Prof. Dr. Kabulrachman, SpKK selaku Dekan FK UNDIP saat ini beserta jajarannya yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengikuti PPDS-1 IKA FK UNDIP.

Ucapan terima kasih penulis sampaikan kepada dr. Gatot Suharto, MKes, MMR selaku Direktur Utama Rumah Sakit Dr. Kariadi Semarang beserta jajarannya yang telah memberikan ijin bagi penulis untuk menempuh PPDS-1 IKA di Bagian IKA /SMF Kesehatan Anak di Rumah Sakit Dr. Kariadi Semarang.

Ucapan terima kasih penulis sampaikan kepada Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik Program Pascasarjana UNDIP Prof. dr. H. Soebowo, SpPA(K) beserta dr. Edi Dharmana, PhD, SpParK dan dr. Kusmiyati DK, M.Kes atas bimbingan dan sarannya serta sebagai tim penguji Proposal Penelitian dan Tesis.

Ucapan terima kasih penulis sampaikan kepada dr. Kamilah Budhi Rahardjani, SpA(K) selaku Ketua Bagian IKA FK UNDIP/SMF Kesehatan Anak RS Dr. Kariadi Semarang periode 2000-2004 dan dr. Budi Santosos, SpAK selaku Ketua Bagian IKA FK UNDIP/SMF Kesehatan Anak RS Dr. Kariadi Semarang periode 2004 sampai sekarang, sekaligus sebagai Ketua Sub Bagian Gasstroenterologi yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengikuti PPDS-1 dan penelitian di bangsal Gastroenterologi IKA FK UNDIP Semarang.

Kepada yang terhormat dr. Hendriani Selina, SpA(K), MARS selaku Ketua Program Studi PPDS-1 IKA FK UNDIP periode 2000 sampai sekarang, penulis sampaikan ucapan terima kasih dan penghargaan setinggi-tingginya atas kesabaran dan pengertian memberikan wawasan, arahan, dorongan, dan motivasi kepada penulis dalam menyelesaikan penelitian ini.

Kepada yang terhormat **Prof. Dr. dr. I. Sudigbia, SpA(K)**, secara khusus penulis sampaikan ucapan terima kasih dan penghargaan setinggi-tingginya, sebagai Pembimbing utama dalam penelitian ini atas segala ketulusannya, dalam

Laporan

Penelitian:.....

memberikan bimbingan, wawasan, arahan dan meluangkan waktu (*any time and any where*) di kantor, ditempat praktek bahkan di rumah sehingga penulis dapat penyelesaian penelitian ini.

Penulis juga sampaikan ucapan terima kasih dan penghargaan setinggi-tingginya kepada **dr. I.Hartantyo, SpA(K)** sebagai Pembimbing kedua dalam penelitian ini atas segala ketulusannya, dalam memberikan bimbingan, motivasi, wawasan, arahan sehingga penulis dapat penyelesaian penelitian ini.

Kepada Dr.dr. Hertanto Wahyu Subagio, MS,SpGK, Dr.M.Sidhartani Zain MSc, SpAK dan dr. Budi Santosos, SpAK penulis ucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya atas kesediaannya sebagai tim penguji Proposal dan Tesis serta segala bimbingannya untuk perbaikan dan penyelesain tesis ini.

Kepada dr. Alifiani Hikmah Putranti,SpA selaku dosen wali atas segala bimbingan arahan dan dorongannya dalam menyelesaikan penelitian ini.

Kepada para guru besar dan guru-guru kami staf pengajar di Bagian IKA Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / RS Dr. Kariadi Semarang : Prof. dr. Moeljono S Trastotenojo, SpA(K), Prof. Dr. dr. Hariyono Suyitno, SpA(K), Prof. dr. Hardiman Sastrosubroto, SpA(K), Prof. Dr. dr. Ag. Soemantri, SpA(K), Ssi(Stat), Prof. Dr. dr. Lydia Kristanti K,SpA(K), Prof.Dr.dr.Harsoyo N,SpA(K),DTM&H, dr.Anggoro DB Sachro, SpA(K), DTM&H, Dr.dr. Tatty Ermin Setiati, SpA(K), dr. Kamilah Budhi Rahardjani, SpA(K), dr. M. Sidhartani Zain, MSc,SpA(K), dr. R. Rochmanadji Widajat, SpA(K), MARS, dr. Tjipta Bahtera, SpA(K), dr. Soetono, SpA(K)(alm), dr. Soetadji N, SpA(K), dr. Moedrik Tamam, SpA(K), dr. H.M. Sholeh Kosim, SpA(K), dr. Rudy Susanto, SpA(K), dr.Herawati

Laporan

x

Penelitian.....

Juslam,SpA(K), dr.PW Irawan,MSc, SpA(K), dr. JC Susanto, SpA(K), dr. Agus Priyatno, SpA(K), dr. Dwi Wastoro Dadiyanto,SpA(K), dr. Asri Purwanti,SpA, MPd, dr. Bambang Sudarmanto, SpA(K), dr. Elly Deliana, SpA(K), dr. MM DEAH Hapsari, SpA, dr. Alifiani Hikmah Putranti, SpA, dr. Mexitalia Setiawati, SpA(K), dr. M. Herumuryawan, SpA, dr. Gatot Irawan Sarosa, SpA, dr. Anindita S, SpA dan dr. Wistiani,SpA yang telah berperan besar dalam proses pendidikan penulis dan penyelesaian penelitian ini.

Terima kasih untuk kedua kalinya kepada yth. Dr.dr. Hertanto Wahyu Subagio, MS,SpGK dan juga dr. Hardian serta dr. Niken Puruhita, M.medSc, SpGK sebagai pembimbing metodologi dan statistik atas bimbingan dan arahnya.

Kepada seluruh teman sejawat peserta PPDS-1, atas kerjasama, saling membantu dan memotivasi, penulis sampaikan terima kasih. Khususnya kepada teman sejawat anggota Tim Penelitian Diare: dr. Baiq FatimatuZZahra dan dr. Wisnu Barlianto penulis sampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya atas kerjasama yang telah terjalin selama ini, tidak lupa pula kepada TS satu angkatan PPDS-1 Januari 2002 dr.Sulistiyo Suharto, dr.Wisnu Barlianto, dr.Ariadne Tiara Hapsari, dr.Marini Sartika D dan dr.Susi Natalia Hasibuan atas segala bantuan dan kerjasama yang baik.

Kepada rekan-rekan perawat, mbak Budi unggul dkk / TU / karyawan /karyawati Bagian IKA penulis sampaikan terima kasih atas kerjasama dan bantuannya.

Untuk istriku tercinta dr. Attiya Rahma M, dan anak-anakku tersayang Khansa Nabila dan Muhammad Ihsan, terima kasih yang tidak terhingga untukmu semua atas segala keikhlasan, kesabaran, pengertian, dorongan semangat, curahan

kasih sayang dan doa tulusnya untuk penulis sehingga penelitian ini selesai.

Kepada ibunda tercinta Hakek dan ayahanda HM. Ja'far penulis ucapkan terima kasih tiada terhingga atas bantuan moril materil, curahan kasih sayang, didikan dan do'a tulus yang ananda rasakan sejak kecil hingga sekarang. Kepada Ibunda mertua dr. Hj. Zuhaidah Zein dan ayahanda mertua Ir.H.Mahfud Djamaah penulis ucapkan terima kasih atas segala bantuan moril dan materil, pengertian, motivasi dan keikhlasan do'a nya hingga selesainya penelitian ini.

Penulis menyampaikan terima kasih kepada semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu yang telah mendukung dan membantu penulis dalam menyelesaikan penelitian ini. Kiranya Allah SWT, Tuhan Yang Maha Kuasa berkenan memberikan balasan kebaikan yang tiada terhingga, Amin.

Tiada gading yang tak retak, penulis memohon kepada semua pihak untuk memberikan masukan dan sumbang saran atas penelitian ini sehingga dapat meningkatkan kualitas penelitian ini dan memberikan bekal bagi penulis untuk penelitian ilmiah di masa yang akan datang.

Akhirnya dari lubuk hati yang paling dalam, penulis juga menyampaikan permintaan maaf kepada semua pihak yang mungkin telah mengalami hal yang kurang berkenan dalam berinteraksi dengan penulis selama kegiatan penelitian ini. Semoga Allah SWT senantiasa melimpahkan rahmat dan petunjuk-Nya kepada kita sekalian. Amin.

Semarang, 13 September 2005

Penulis.

DAFTAR ISI

	Halaman
Halaman Judul	-
Lembar Pengesahan	ii
Riwayat hidup	V
Abstrak	Vi
Kata Pengantar	Viii
Daftar Isi	Xiii
Daftar Tabel	xv
BAB 1. PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah.....	3
1.3. Tujuan Penelitian.....	3
1.4. Mamfaat Penelitian.....	3
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA.....	4
2.1. DEFINISI DIARE.....	4
2.2. ANATOMI DAN FUNGSI MUKOSA.....	5
2.3. PERUBAHAN MUKOSA USUS DIARE.....	10
2.4. FAKTOR-FAKTOR YANG MEMPENGARUHI DIARE...	17
2.5. PENGARUH DIARE TERHADAP STATUS GIZI.....	21
2.6. DIARE PASCA INFEKSI.....	22
2.7. KERANGKA TEORI.....	23
2.8. KERANGKA KONSEP.....	24
2.9. HIPOTESIS.....	24
BAB 3. METODE PENELITIAN.....	25
3.1. Ruang Lingkup.....	25
3.2. Rancangan Penelitian.....	25
3.3. Populasi dan sampel Penelitian.....	26
3.4. Identifikasi Variabel.....	28
<i>Laporan Penelitian.....</i>	<i>xiii</i>

3.5. Alur Penelitian.....	29
3.6. Cara Kerja.....	29
3.7. Pengolahan dan Analisa Data.....	30
3.8. Definisi Operasional.....	31
3.9. Jadwal penelitian.....	33
3.10. Etika Penelitian.....	33
BAB 4. HASIL PENELITIAN.....	34
4.1. Umur.....	34
4.2. Status Gizi.....	35
4.3. Variabel Komponen Gangguan Fungsi Enteral (GFE).....	35
4.3.1. Intoleransi laktosa.....	36
4.3.2. Malabsorpsi lemak.....	36
4.3.3. Kadar IgA serum.....	37
4.3.4. Gangguan fungsi Enteral.....	37
BAB 5. PEMBAHASAN.....	38
BAB 6. SIMPULAN DAN SARAN.....	45
Daftar Pustaka	46
Lampiran	51

DAFTAR TABEL

Tabel	Judul	Halaman
1	Flora enterik komensal dari saluran intestinal normal	16
2	Karakteristik umum penderita	34
3	Variabel komponen gangguan fungsi enteral pada penderita tanpa diare berulang dan yang menderita diare berulang	35

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar belakang

Diare masih merupakan masalah kesehatan yang menyebabkan morbiditas dan mortalitas anak di seluruh dunia. Diperkirakan lebih dari 5 juta anak meninggal setiap tahun akibat diare di negara yang sedang berkembang.¹ Diare tetap merupakan masalah kesehatan yang bermakna meskipun di negara maju. Sebagai contoh, di Amerika Serikat, 10% balita yang dirawat di rumah sakit disebabkan diare dan kematian terjadi pada 1 dari 500 bayi yang dirawat karena diare.² Di Indonesia diperkirakan terdapat sekitar 200-400 kejadian diare diantara 1.000 penduduk setiap tahun, atau 60 juta kejadian diare setiap tahun. Sebagian besar penderita ini (60-80%) adalah anak dibawah usia 5 tahun, dimana anak pada kelompok usia ini diperkirakan mengalami lebih dari satu kali kejadian diare setiap tahun. Sekitar 1-25% akan jatuh dalam keadaan dehidrasi dan 50-60% diantaranya akan meninggal bila tidak segera mendapatkan pertolongan.^{1,2}

Episode diare terbanyak pada 2 tahun pertama kehidupan dengan insiden tertinggi pada kelompok usia 6-11 bulan. Keadaan tersebut diperkirakan karena pada usia dibawah 2 tahun integritas mukosa usus belum baik dan pada usia 6-24 bulan jumlah ASI sudah mulai berkurang sedangkan pemberian makanan pendamping ASI masih kurang nilai gizi dan kebersihannya.^{3,4}

Berdasarkan distribusi penyebabnya dilaporkan 50-70% kasus diare disebabkan karena virus, 15% karena bakteri dan 10-15% disebabkan oleh parasit.^{5,6} Diare dapat menyebabkan terjadinya malnutrisi dan menurunnya imunitas.^{7,8} Diare mempengaruhi status gizi akibat beberapa faktor seperti berkurangnya asupan makanan, meningkatnya

katabolisme, gangguan fungsi metabolik, kehilangan langsung cairan dan elektrolit dan menurunnya absorpsi. Diet yang tidak terserap selama diare sekitar 15-35%.^{5,9,10} Diare menyebabkan kehilangan berat badan akibat substansi diet yang berkurang, penghamburan nutrisi dan penghentian pemberian diet. Diare juga menyebabkan gangguan imunitas dan terjadinya diare berulang.^{11,12}

Dampak interaksi diare, gizi dan infeksi sangat berpengaruh terhadap tumbuh kembang anak, keadaan tersebut diperburuk dengan masih kurang baiknya keadaan lingkungan, sosial ekonomi dan tingkat pendidikan.¹³ Sejak tahun 1968, telah diteliti dampak diare terhadap status gizi, faktor risiko terhadap kejadian diare pada status gizi yang berbeda serta terapi diet pada penderita diare.¹⁴ Tetapi belum dilaporkan dampak gangguan fungsi enteral (fungsi digesti, absorpsi dan ketahanan mukosa) terhadap kejadian diare berulang dan gangguan peningkatan berat badan. Diare berulang adalah apabila diare terjadi kembali setelah sembuh atau bebas diare 2 minggu atau lebih. Semakin berat gangguan fungsi enteral (GFE) semakin besar kemungkinan kejadian diare berulang. Diare berulang berhubungan dengan penyembuhan mukosa usus, dimana penyembuhan mukosa bisa terjadi beberapa hari, tetapi penyembuhan sempurna memerlukan waktu sekitar 4 minggu.

Derajat gangguan fungsi enteral dapat dilihat dari intoleransi laktosa, malabsorpsi lemak, penurunan IgA dan jumlah feses. Berdasarkan hal tersebut di atas peneliti ingin mengetahui besarnya dampak tersebut karena hal ini erat hubungannya dengan aspek klinis dan pengelolaan diare selama perawatan dan setelah perawatan.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang masalah tersebut di atas, maka dirumuskan masalah penelitian sebagai berikut: apakah gangguan fungsi enteral (intoleransi laktosa, malabsorpsi lemak dan ketahanan mukosa) pada anak usia 1-24 bulan yang mengalami diare akut merupakan faktor risiko terjadinya diare berulang?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum :

untuk mengetahui apakah gangguan fungsi enteral pada anak usia 1-24 bulan yang mengalami diare akut merupakan faktor risiko terjadinya diare berulang .

1.3.2. Tujuan Khusus :

untuk mengetahui apakah intoleransi laktosa, malabsorpsi lemak dan IgA merupakan faktor risiko terjadinya diare berulang pada anak pasca diare akut.

1.4. Manfaat penelitian

1. Pengembangan ilmu

Menambah wawasan keilmuan tentang hubungan gangguan fungsi enteral yang terjadi pada anak pasca diare akut terhadap kejadian diare berulang selama 3 bulan pasca perawatan .

2. Penelitian

Sebagai titik tolak penelitian lebih lanjut khususnya yang berhubungan dengan bidang Gastroenterologi, gizi dan imunologi.

3. Aspek Pelayanan Kesehatan

Pengendalian faktor risiko dan faktor lain yang terkait.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. DEFINISI DIARE

Diare adalah terjadinya perubahan konsistensi tinja (lembek/cair) disertai/tanpa disertai darah/lendir dan frekuensi buang air besar lebih dari 3 kali setiap hari. Diare akut adalah diare yang timbul secara mendadak pada anak yang sebelumnya sehat dan berlangsung kurang dari 14 hari (bahkan kebanyakan kurang dari 7 hari). Sedangkan diare kronis adalah diare yang berlangsung terus menerus selama lebih dari 2 minggu. Kebanyakan kasus diare akut dengan pengelolaan yang tepat akan sembuh, namun sebagian kecil akan mengalami diare kronik atau diare berulang. Beberapa penyebab diare antara lain infeksi (bakteri, virus, protozoa dan parasit), alergi, malabsorpsi, keracunan bahan makanan dan defisiensi imun.¹⁵⁻¹⁸

Penyebab diare berupa infeksi masih merupakan masalah yang cukup serius di negara yang sedang berkembang, baik berupa infeksi parenteral (infeksi saluran nafas, saluran kemih dan sistemik) maupun infeksi enteral (bakteri, virus, jamur dan parasit). Faktor-faktor penyebab diare tersebut dipengaruhi oleh berbagai faktor yang sangat berkaitan satu dengan yang lainnya, antara lain gizi, keadaan sanitasi lingkungan, keadaan sosial ekonomi dan sosial budaya.¹⁸ Diare, Kekurangan Energi Protein (KEP) dan infeksi, merupakan lingkaran setan yang berperan sebagai salah satu mekanisme utama gagal tumbuh anak.¹⁹

Diare dapat menyebabkan dehidrasi, gangguan keseimbangan asam basa, gangguan elektrolit, hipoglikemia dan gangguan gizi. Kejadian hipoglikemia 2-3% pada anak diare. Hipoglikemia sering terjadi pada anak yang sebelumnya menderita

KEP. Hal ini disebabkan oleh karena gangguan persiapan/persediaan glikogen dalam hati, adanya gangguan absorpsi glukosa karena atropi jonjot-jonjot usus, hipoksia dan kelaparan. Diare juga dapat menyebabkan gangguan gizi karena masukan makanan yang berkurang karena anoreksia, muntah, gangguan penyerapan mikronutrien dan makronutrien, katabolisme yang meningkat serta kehilangan langsung. Defisiensi SIgA ini akan menyebabkan penyakit-penyakit traktus digestivus yang pengobatannya tidak mudah, diantaranya diare kronik^{3,20-23}

2.2. ANATOMI DAN FUNGSI MUKOSA USUS

Usus merupakan salah satu organ tubuh dengan permukaan yang sangat luas, pada bayi dengan berat badan 7.000 kg seluas lapangan tenis yang selalu kontak dengan dunia luar sebagai perubahan ekologi kimiawi, mikroba dan mekanik. Usus terletak intraperitoneal dalam *cavum abdominis*, tergantung pada mesentrium sehingga merupakan salah satu organ paling mobil. Lapisan usus terdiri dari peritoneum serosa, tunika muskularis longitudinalis dan sirkularis dan lamina mukosa. Topangan peredaran darah terdiri dari arteri dan vena yang langsung menuju ke hepar merupakan saluran utama untuk proses penyerapan makanan serta saluran limfe ke arah *ductus thoracicus* yang penting untuk peredaran limfe. Tunika muskularis baik longitudinal maupun sirkularer penting untuk fungsi peristaltik usus yang diperlukan untuk tugas digesti secara mekanik. Tunika mukosa merupakan susunan yang unik dari usus yang berfungsi digesti, absorpsi, fungsi ketahanan usus dan sekresi hormonal saluran cerna.¹³

Usus berfungsi sebagai digesti, absorpsi dan ketahanan.

2.2.1 Digesti

Digesti atau pencernaan terjadi secara mekanik dan kimiawi. Secara mekanik

berupa mastikasi, gerakan peristaltik usus, sebagai gerakan longitudinal dan sirkular, sedangkan secara kimiawi oleh enzim dari vili mikro, pankreas dan empedu.

Pencernaan terdiri dari:

1. pencernaan karbohidrat
2. pencernaan lemak
3. pencernaan protein

2.2.2. Absorpsi

Absorpsi karbohidrat umumnya sebagai monosakarida secara aktif dilakukan oleh enterosit dengan menggandengkan molekul glukosa dengan ion natrium masuk ke dalam lamina propria. Sedangkan lemak menjadi asam lemak dan betamonogliserida menembus vili mikro dan intra sel membentuk trigliserida sebagai kilomikron menembus ke dalam lamina propria masuk ke dalam sirkulasi limfonodi, sedangkan asam lemak rantai sedang atau *medium chain triglycerida* (MCT) masuk ke sistem portal.^{6,20,21,24,25,26}

Penelitian yang dilakukan di Guatemala melihat hubungan antara diare sebagai penyebab terjadinya gagal tumbuh yang difokuskan terhadap masukan makanan dan malabsorpsi usus. Dilaporkan bahwa masukan energi dari diet berkurang 30% selama infeksi akut.¹² Sebaliknya malabsorpsi dapat menyebabkan diare. Bila keadaan ini berlangsung lama akan menyebabkan malnutrisi dan gagal tumbuh yang disertai defisiensi mikronutrien, ditandai dengan munculnya gejala edem, anemia, hematoma, xeroptalmia, dermatitis dan imunitas yang menurun.^{6,12,21,27}

Malabsorpsi dapat mempengaruhi fungsi kekebalan eksokrin pankreas dan usus yang berdampak buruk pada keadaan diare dan malabsorpsi. Malabsorpsi juga dapat mengakibatkan suatu lingkaran setan (diare berulang).²⁸

2.2.3. Ketahanan

Ketahanan atau imunitas adalah mekanisme fisiologis tubuh untuk mampu mengingat, mengenal zat (protein) asing bagi tubuh untuk kemudian mampu menetralkan, memetabolisasi dan memusnahkannya, tanpa menimbulkan kerusakan pada jaringan tubuh itu sendiri. Secara garis besar ketahanan/kekebalan tubuh dibagi atas kekebalan alamiah dan didapat, aktif dan pasif, serta spesifik dan non spesifik.³⁵

Kekebalan spesifik dibagi lagi atas kekebalan seluler dan humoral. Ketahanan seluler berupa proliferasi dan diferensiasi dari sel T (*Thymus*) dan ketahanan humoral berupa pembentukan antibodi (imunoglobulin) yang dihasilkan oleh sel B (*Bursa*). Pada manusia dikenal ada 5 macam imunoglobulin (Ig) yaitu IgG, IgA, IgM, IgD dan IgE yang masing-masing mempunyai fungsi dan khasiat yang berbeda-beda.³⁵

Ketahanan non spesifik saluran pencernaan pada bayi dan anak diantaranya berupa ludah (*saliva*) yang mengandung lisosim, keasaman lambung, motilitas (peristaltik) usus, lapisan lendir, epitel usus, flora usus dan diare (merupakan reaksi pertahanan tubuh untuk mengeluarkan zat-zat dan mikroorganisme yang tidak berguna atau berbahaya bagi tubuh).³⁵

Ketahanan spesifik saluran pencernaan berupa antibodi yang berasal dari ASI. IgA sekretorik (*secretory IgA=SIgA*), antibodi sirkulasi yang berasal dari *Plaque Peyer*, CMI (*Cell Mediated Immunity*) dan sel-sel fagositosis terutama sel-sel leukosit yang berada di dalam saluran pencernaan.^{11,13,16}

Antibodi yang pertama kali ada di dalam usus bayi baru lahir adalah IgG yang secara pasif didapat dari ibunya melalui plasenta. Antibodi spesifik kedua yang terpenting dan terbanyak dari ASI, terutama dalam 5 hari pertama yang berasal dari kolostrum.

Selanjutnya setelah bayi mulai menerima makanan dari luar, melalui susu formula atau lainnya, bersama makanan tersebut tertelan pula antigen-antigen, mulailah usus bayi tersebut mengadakan respon terhadap antigen tersebut dengan jalan membentuk antibodi. Antibodi yang terbanyak dan terpenting pada saluran pencernaan adalah SIgA, yang merupakan 85% dari seluruh antibodi yang ada di dalam usus (jadi kebalikannya dengan antibodi yang berada di dalam darah/serum, yang 70-80% terdiri dari IgG).³⁵

SIgA merupakan hasil produksi dari sel limfosit B yang telah berubah menjadi sel plasma yang banyak terdapat di dalam kelenjar limfe seluruh lapisan usus halus, terutama lapisan lamina propria khususnya *Plaque Peyer* yang disebut GALT (*Gut Associated Lymphoid Tissue*). Berbeda dengan IgA serum yang berbentuk monomer (7sIgA), SIgA berbentuk dimer (11sIgA) yang terdiri dari 2 molekul IgA yang terikat dengan rantai alfa dan komponen sekretorik.³⁵

Sifat-sifat SIgA adalah terbentuk lokal di selaput lendir (mukosa) usus halus, berat molekulnya 390.000 dalton, resisten terhadap enzim proteolitik, tidak mengikat komplemen, mempunyai aktivitas antibodi dan terbentuk sebagai respon terhadap rangsangan lokal. Fungsi SIgA adalah 1) mampu mengadakan aglutinasi terhadap antigen sehingga dapat mencegah perlekatan (adhesi), pergerakan dan penetrasi dari antigen, 2) bakterisid dan 3) antivirus. Mudahlah dimengerti bahwa defisiensi SIgA ini

akan menyebabkan penyakit-penyakit traktus digestivus yang pengobatannya tidak mudah, diantaranya diare kronik, Giardiasis, dan kolitis ulserativa.³⁵

Struktur dan Fungsi IgA

Peran sentral IgA dalam respon imun merupakan salah satu karakteristik respon imun tersebut. IgA terdiri dari 2 subkelas yaitu IgA1 (93%) dan IgA2 (7%). Sedangkan berdasarkan struktur dan fungsinya IgA terdiri atas :

- a. polimer IgA (pIgA), berfungsi meningkatkan kemampuan untuk mengikat antigen.
- b. dimer IgA, yang berikatan dengan komponen sekretori (SIgA), berfungsi meningkatkan kemampuan mengikat patogen dan mencegah perlekatan patogen dengan permukaan epitel.
- c. Fc Region (FcR), dapat berikatan dengan *lactoferrin* dan *lactoperoxidase* serta dapat meningkatkan ketahanan tubuh nonspesifik.^{29,30,31}

Selain fungsi tersebut di atas, SIgA juga berperan untuk mencegah absorpsi antigen dengan cara menggabung dan imobilisasi antigen sehingga meningkatkan aktifitas pencernaan protease usus. Dalam kondisi berkurangnya SIgA, maka antigen dapat masuk melalui mukosa usus ke dalam peredaran darah sistemik.^{30,31,32} IgA 50-60% berada dalam ekstrasvaskuler dan sisanya dalam darah. IgA sangat efektif dalam mengikat mikroorganisme patogen.^{30,33,34} Baik IgA dalam serum maupun dalam sekresi dapat menetralkan toxin atau virus dan mencegah terjadinya kontak dengan sel alat sasaran. IgA dalam serum dapat mengaglutinasi dan mengganggu motilitas kuman sehingga memudahkan fagositosis. IgA dapat pula meningkatkan fungsi sel polimorfonuklear oleh karena sel tersebut memiliki reseptor untuk Fc dari IgA.³⁴

Defisiensi IgA biasanya memberikan gambaran diare cair, kadang-kadang *steitore* dan bisa terjadi infeksi kulit dan pernafasan yang berulang.³⁶

2.3. PERUBAHAN MUKOSA USUS PADA DIARE ANAK

Kejadian diare akut pada umumnya disertai dengan kerusakan mukosa usus, keadaan ini diikuti dengan gangguan pencernaan karena deplesi enzim. Hidrolisis nutrien yang kurang tercerna dapat menimbulkan peningkatan hasil metabolik berupa substansi karbohidrat dan asam hidrolisat. Keadaan ini akan merubah ekologi kimiawi isi lumen usus sehingga dapat menimbulkan *overgrowth* bakteri (bakter tumbuh lampau), yang berarti merubah ekologi mikroba usus. Bakteri tumbuh lampau akan memberikan kemungkinan terjadinya dekonjugasi garam empedu sehingga terjadi peningkatan jumlah asam empedu yang dapat menyebabkan timbulnya kerusakan mukosa usus lebih lanjut. Keadaan tersebut dapat pula disertai gangguan mekanisme ketahanan lokal pada usus, baik oleh karena kerusakan mukosa maupun perubahan ekologi isi usus.¹⁸

2.3.1. Mikroflora usus

Tubuh manusia diperkirakan terdiri dari 10^{13} (10.000 bilion) sel, sedangkan jumlah mikroba dalam saluran cerna sebanyak 10 kali lipatnya (10^{14}) yang terdiri dari lebih dari 400 spesies. Mikroba yang banyak dalam saluran cerna tidak selalu diartikan negatif, diduga banyak pengaruh positif yang belum diketahui secara pasti. Isi usus perinatal sudah mengandung mikroba dan meningkat secara drastis seiring dengan umur anak dan masuknya makanan cair. Dalam periode penyapihan terjadi kontaminasi dan

penyebab meningkatnya jumlah mikroba secara bermakna. Macam mikroba terjadi pergeseran dari pengaruh *acidophyllus* (karena pengaruh air susu ibu) menjadi bakteriodes dominan. Keadaan ini sesuai dengan penelitian terdahulu bahwa periode umur penyapihan kejadian diare pada anak mencapai puncaknya pada umur 6-11 bulan.¹³

Kejadian diare selain dipengaruhi oleh ketahanan mukosa usus juga sangat dipengaruhi oleh peran mikroflora isi usus, bahkan dapat pula sebagai reaksi lebih lanjut dari kejadian diare yang terjadi sebelumnya. *Dysbiosis intestinalis* adalah ketidakseimbangan mikroflora usus yang pada umumnya juga disertai dengan aktivitas flora usus yang merugikan, keadaan ini dapat terjadi pada diare, konstipasi, gastritis dan alergi. Perubahan keseimbangan flora usus (*dysbiosis*) sangat dipengaruhi oleh lingkungan, sebagai hasil kumulatif karena iklim, diet, mikroorganisme, stress dan obat-obatan medis. Sedangkan intestinal flora dapat mempengaruhi sistem imun pada infeksi dan alergi.¹³

2.3.2. Ketahanan mukosa usus

Ketahanan mukosa merupakan faktor yang penting dalam perjalanan penyakit gastrointestinal anak, termasuk diare. Gangguan peristaltik yang terjadi pada *stagnant loop syndrom* serta megakolon sering diikuti dengan timbulnya diare kronis yang serius. Kerusakan mukosa usus karena bakteri tumbuh lampau sering diikuti dengan perkembangan diare berlanjut. Kurangnya ketahanan mukosa usus pada bayi muda atau bayi berat lahir rendah disebabkan oleh ketahanan permukaan mukosa masih kurang, kurangnya SIgA, apalagi bila tidak mendapatkan ASI (bayi akan kehilangan SIgA dari kolostrum dan ASI). Didalam ASI ditemukan SIgA, disamping laktoferin, transferin,

lisozim, lipid, *lactobacillus promoting factor*, fagosit dan limfosit.³⁴ Di sisi lain masuknya protein asing yang berasal dari formula pengganti air susu ibu juga menyebabkan apabila terjadi diare akan cepat meluas prosesnya menjadi diare berkepanjangan, diare kronik, *intractable* dan kondisi alergi karena masuknya protein asing serta migrasi molekul makro sebagai mikroba yang menyebabkan sepsis.¹³

2.3.3. Kerusakan usus berlanjut

Pada beberapa macam diare akut dapat terjadi kerusakan mukosa usus yang sering menimbulkan lingkaran setan, yang mengakibatkan diare berulang dan menimbulkan kerusakan berlanjut mukosa usus serta kerusakan anatomi mukosa usus tadi akan mempengaruhi fungsi enteral yang kemudian fase lebih lanjut akan disertai perubahan ekologi usus serta gangguan ketahanan usus. Pada infeksi *vibrio cholerae* dan *E. Coli* patogen pada permulaan tidak terjadi kerusakan anatomi, tetapi primer terjadi gangguan siklus AMP oleh rangsangan endotoksin sehingga terjadi sekresi air dan elektrolit yang berlebihan.¹³

Pada infeksi rotavirus memberikan perubahan pada sistem vili mikro sehingga timbul depletis enzim laktase (terletak di ujung vili mikro) yang diikuti dengan gagalnya pencernaan laktosa. Epitel yang mengalami kerusakan tersebut pada umumnya terletak di ujung vili intestinal dan kemudian diganti dengan sel enterosit yang bergerak dari daerah kripte yang belum sempurna yang akan berdampak menimbulkan gangguan transport natrium dan menurunnya aktivitas ATP-ase. Sehingga laktosa yang tidak tercerna dengan baik akan turun ke daerah kaudal dan akan terfermentasi oleh bakteri sehingga menjadi molekul asam laktat, air dan CO₂ sehingga meningkatkan jumlah

tekanan osmotik intrainestinal yang akibatnya akan lebih menarik air ke dalam intralumen sehingga terjadi diare cair, asam dan berbau.

Kerusakan mukosa usus oleh shigella terjadi di daerah kolon yang bersifat invasif menerobos enterosit serta melepas enterotoksin melekat di ribosom dan merusak jaringan sehingga tinja dapat disertai lendir dan darah.¹³

2.3.4. Intoleransi Laktosa

Kerusakan mukosa usus bila tidak mendapat pengelolaan yang tepat akan mengakibatkan malabsorpsi nutrisi. Kerusakan vili mikro akan menyebabkan intoleransi laktosa. Intoleransi laktosa menyebabkan timbunan laktosa dalam rongga usus. Keadaan ini akan menimbulkan bakteri tumbuh lampau sehingga merusak konjugasi garam empedu yang menyebabkan maldigesti dan malabsorpsi lemak. Timbulnya asam laktat dan asam empedu lebih lanjut akan merusak mukosa usus sehingga terjadi gangguan absorpsi bahkan gangguan penyaringan nutrien (migrasi makro molekul). Selain terjadi gangguan absorpsi protein, protein asing juga masuk ke dalam tubuh yang akan menimbulkan gangguan serius berupa diare *intractable*.^{13,21}

Intoleransi laktosa terjadi karena adanya defisiensi laktase. Sebagian besar anak dengan malnutrisi menunjukkan defisiensi laktase, meskipun defisiensi sukrase dan maltase juga dapat terjadi. Umumnya makin rendah aktivitas laktase makin rendah pula aktivitas sukrase dan maltase. Defisiensi disakaridase disebabkan oleh produksinya yang berkurang akibat defisiensi protein dan kerusakan mukosa usus halus.^{37,38}

Defisiensi laktase dapat terjadi secara primer atau sekunder. Defisiensi laktase kongenital merupakan kasus yang jarang. Sedangkan defisiensi laktase sekunder dapat

terjadi karena infeksi (paling sering karena Rota virus), infeksi parasit yang berat (giardiasis), penyakit celiac, enteritis akibat radiasi atau akibat obat. Pada infeksi Rota virus terjadi kerusakan enterosit sehingga merangsang peningkatan enterosit imatur. Enterosit imatur ini menyebabkan gangguan digesti dan absorpsi laktosa. Penyembuhan intoleransi sekunder ini tergantung dari regenerasi epitel yang berkisar antara dua sampai empat minggu setelah infeksi dan dapat memanjang pada bayi kurang dari enam bulan hingga empat sampai delapan minggu.³⁹⁻⁴²

Keparahan malabsorpsi laktosa tidak hanya ditentukan oleh jumlah laktase di usus tetapi dipengaruhi juga oleh faktor-faktor lain, misalnya jumlah laktosa yang masuk, waktu pengosongan lambung yang lama, waktu transit laktosa di usus (semakin lama semakin menurunkan gejala malabsorpsi laktosa) dan flora normal. Malabsorpsi karbohidrat bervariasi dan meliputi diare cair yang eksplosif, muntah, dehidrasi, distensi perut, sakit perut dan kegagalan tumbuh kembang.²⁸

Fungsi absorpsi dipengaruhi oleh faktor usia, status gizi dan penyakit infeksi. Pada kwashiorkor mukosa usus rata, vili-vili usus tumpul, bahkan tidak muncul. Hal ini berbeda dengan marasmus yang mukosa ususnya menjadi tipis, struktur vili-vilinya tinggi tetapi terdapat kerusakan brush border sehingga aktivitas enzim menurun. Keadaan ini menyebabkan kemampuan absorpsi yang rendah sehingga terjadi malabsorpsi.^{20,29,38}

Pemeriksaan tinja merupakan petunjuk penting dalam mendiagnosis intoleransi laktosa seperti PH tinja yang rendah ($\text{PH} < 5,5$) dan hasil test reduksi atau *clini test* yang positif. Sedangkan untuk malabsorpsi lemak secara makroskopis tampak lemak pada tinja dan hasil tes sudan III positif.^{10,12,20}

2.3.5. Bakteri tumbuh lampau

Malabsorpsi makanan akan menyebabkan timbunan intrainestinal, sehingga memberi kesempatan mikroba tumbuh secara maksimal sehingga terjadi bakteri tumbuh lampau. Akibat bakteri tumbuh lampau akan membentuk koloni dan melekat pada mukosa usus sehingga mengganggu permukaan mukosa dan menimbulkan kerusakan mukosa serta mengganggu fungsi enterosit. Dalam keadaan seperti ini tidaklah cukup hanya dengan antibiotik saja, tetapi yang tidak kalah pentingnya adalah mengeliminasi dampak melimpahnya nutrisi yang tidak dicerna. Karena gangguan ekologi intrainestinal mungkin akan disertai dengan tumbuh lampau jamur (*candida*) serta kerusakan mukosa usus. Kerusakan tadi akan diikuti pula dengan berkurangnya ketahanan mekanik (*tight junction*, mikro vili dan peristaltik), kimiawi (sIgA, lysozim, laktoferin dan *glycocalyx*) dan seluler (makrofag). Populasi bakteri baik komensal maupun patogen disertai dengan penurunan ketahanan lokal mukosa usus maka mudah terjadi masuknya mikroba ke dalam sublamina propria dan mengikuti aliran darah sehingga akan menimbulkan sepsis.¹³

Seperti diketahui pada saat lahir usus adalah relatif steril, tetapi segera setelah lahir, organisme-organisme yang masuk secara oral mulai mengkolonisasi usus. Dalam usus kecil bagian atas kebanyakan adalah bakteri aerob yang khas dari rongga oral dengan jumlah yang tidak lebih dari 10^6 organisme per ml. Di dalam kolon terutama didapatkan bakteri-bakteri yang bersifat anaerob ketat dan fakultatif, yang teradaptasi untuk pertumbuhan di dalam masa tinja dimana metabolisme bakteri dengan cepat menghabiskan O_2 lingkungan.⁴³

Tabel 1. Flora enterik komensal dari saluran intestinal normal

Usus kecil bagian proksimal:

- * $< 10^6$ organisme per ml.
- * Kebanyakan flora oral aerobik
- * Streptococcus, Lactobacillus, Neisseria

Usus kecil bagian distal

- * 10^9 organisme per ml.
- * Kebanyakan bakteri anaerob dan anaerob fakultatif.
- * Bacteriodes, Eschirichia Coli, Bifidobacterium

Kolon

- * $>10^{10}$ organisme per ml.
 - * Kebanyakan bakteri anaerob dan anaerob fakultatif.
 - * Bacteriodes, Eschirichia Coli, Bifidobacterium, Clostridium.
-

*Sherman PM, 1996*⁴⁴

Faktor-faktor predisposisi terjadinya bakteri tumbuh lampau usus kecil, yang dalam tatanan klinik sering tumpang tindih adalah:⁴³

- a. kalianan-kelainan anatomis
- b. gangguan motilitas usus
- c. beban bakteri yang berlebihan
- d. pertahanan tubuh yang abnormal

2.3.6. Penggantian jonjot yang kurang efektif

Kerusakan enterosit mikro vili dan badan sel lebih-lebih daerah apeks vili intestinal sebagai daerah aktif absorpsi akan diganti dengan pergeseran sel kript ke arah distal yang akan tumbuh menjadi enterosit dewasa. Penggantian ini dipengaruhi oleh ekologi intestinal dan kecukupan nutrisi sebagai bahan perbaikan dan pertumbuhan

sel. Kebutuhan nutrisi akan bertambah sedangkan kondisi seluler absorpsi masih kurang memadai. Hal ini menjelaskan bahwa diet pada diare harus cukup kalori dan protein dan menghindari sindrom malabsorpsi. Keterlambatan penggantian enterosit ini akan menimbulkan dampak peningkatan migrasi molekul makro dan penurunan produksi hormon enteral yang akan memberikan gangguan lebih lanjut pada diare. Menghindari malabsorpsi tidak identik dengan perbaikan tinja, akan tetapi lebih berorientasi pada pulihnya pertumbuhan badan atau kenaikan berat badan yang sesuai dengan perbaikan vili intestinalis yang berlangsung sekitar 3 - 9 minggu pasca diare akut.¹³

2.3.7. Peningkatan absorpsi protein asing

Kerusakan mukosa usus baik yang disebabkan oleh timbulnya koloni bakteri maupun oleh pengaruh toksin bakteri serta ekologi kimiawi intrainestinal karena gangguan digesti dan absorpsi (sebagai asam laktat, asam empedu) melukai dinding enterosit, sistem rekatan enterosit dan barier mukosa usus serta lamina propria. Bahkan kerusakan akan menurunkan ketahanan usus lainnya dengan berkurangnya sel bulat, berkurangnya kualitas makrofag sehingga akan meningkatkan migrasi molekul makro. Masuknya molekul asing akan sangat mengganggu imunologi usus dan masuknya mikroba komensal dan patogen ke dalam saluran darah akan menimbulkan kondisi sepsis.^{13,26}

2.4. FAKTOR-FAKTOR YANG MEMPENGARUHI DIARE

2.4.1. Faktor Infeksi

Faktor penyebab diare dapat dibagi dalam infeksi parenteral dan infeksi enteral. Di negara berkembang, campak yang disertai dengan diare merupakan faktor yang

sangat penting pada morbiditas dan mortalitas anak. Walaupun mekanisme sinergik antara campak dan diare pada anak belum diketahui, diperkirakan kemungkinan virus campak sebagai penyebab diare secara enteropatogen.³

Sampai beberapa tahun yang lalu kuman-kuman patogen hanya dapat diidentifikasi 25% dari tinja penderita diare akut. Pada saat ini dengan menggunakan teknik yang baru, tenaga laboratorium yang berpengalaman dapat mengidentifikasi sekitar 75% kasus yang datang ke sarana kesehatan dan pada sekitar kasus-kasus ringan di masyarakat⁴

Penyebab infeksi utama timbulnya diare adalah golongan virus, bakteri, dan parasit. Rotavirus merupakan penyebab utama diare akut pada anak. Sedangkan bakteri penyebab diare tersering antara lain ETEC, Shigella, Campylobacter^{4,22}

2.4.2. Faktor Umur

Pengaruh usia tampak jelas pada manifestasi diare. Komplikasi lebih banyak terjadi pada umur di bawah 2 bulan secara bermakna, dan makin muda usia bayi makin lama kesembuhan klinik diarenya. Kerusakan mukosa usus yang menimbulkan diare dapat terjadi karena gangguan integritas mukosa usus yang banyak dipengaruhi dan dipertahankan oleh sistem imunologik intestinal serta regenerasi epitel usus yang pada masa bayi muda masih terbatas kemampuannya^{1,3}

Kebanyakan episode diare terjadi pada 2 tahun pertama kehidupan dengan insiden tertinggi pada kelompok usia 6-11 bulan. Keadaan tersebut diperkirakan karena pada usia dibawah 2 tahun integritas mukosa usus belum baik dan pada usia 6-24 bulan jumlah ASI sudah mulai berkurang sedangkan pemberian makanan pendamping ASI masih kurang nilai gizi dan kebersihannya.^{3,4}

2.4.3. Faktor Status Gizi

Dari beberapa penelitian ditemukan adanya hubungan antara lama diare, berat diare dan angka kesakitan diare dengan status gizi. Pada penderita malnutrisi serangan diare terjadi lebih sering dan lebih lama. Malnutrisi walaupun ringan berpengaruh negatif terhadap daya tahan tubuh terhadap infeksi. Semakin buruk keadaan gizi anak semakin sering dan berat diare yang dideritanya. Diduga bahwa mukosa penderita malnutrisi sangat peka terhadap infeksi, bahkan pada malnutrisi berat akan terjadi perubahan sistem gastrointestinal dan imunitas. Akan tetapi konsep ini tidak seluhnya diketahui benar, patogenesis yang terperinci belum dapat diketahui.^{3,10,24}

Malnutrisi menimbulkan efek buruk terhadap struktur usus halus yaitu menyebabkan dinding usus menjadi tipis dan atropi mukosa. Selain itu terdapat penurunan mitosis serta infiltrasi limfosit dan sel plasma pada mukosa dan submukosa. Pemeriksaan dengan mikroskop elektron mendapatkan perubahan sel epitel yang nyata yaitu *brush border* yang jarang, pemendekan mikrovilus, nukleus yang ireguler, disorganisasi organel sitosplasma dan kelainan mitokondria. Hal ini erat hubungannya dengan gangguan fungsi enteral dengan kejadian diare.^{25,26}

Malnutrisi mengakibatkan kerusakan mukosa yang bervariasi sesuai dengan defisiensi nutrien. Pada malnutrisi terdapat pula atrofi atau mengecilnya timus dan jaringan limfoid lainnya, jumlah sel yang memproduksi IgA di dalam lamina propria berkurang dan jumlah limfosit intra epitel juga menurun. Mukosa anak dengan malnutrisis kurang tanggap terhadap adanya antigen sehingga beresiko terjadinya absorpsi antigen yang berlebihan dari lumen usus dan meningkatkan terjadinya infeksi mukosa.⁴⁵

Di negara maju dengan tingkat pendidikan dan tingkat kesehatan yang tinggi, kelompok bayi yang mendapat air susu ibu lebih jarang menderita diare karena infeksi enteral dan parenteral. Hal ini disebabkan karena kurangnya kontaminasi bakteri serta terdapatnya zat-zat anti infeksi dalam air susu ibu.³

Air susu ibu tetap diberikan selama diare dan dapat mengurangi keparahan dari diare. Oleh karena itu air susu ibu sebaiknya tidak dihentikan pada saat diare disamping larutan elektrolit oral lainnya. Makin cepat pemberian diet makin cepat pula tercapainya rehidrasi dan berhenti muntah serta mencegah terjadinya malnutrisi.²³

2.4.4. Faktor Lingkungan

Sebagian besar penularan penyakit diare melalui dubur, kotoran dan mulut. Dalam mengukur kemampuan penularan penyakit di samping tergantung jumlah dan kekuatan penyebab penyakit, juga tergantung dari kemampuan lingkungan untuk menghidupinya dan mengembangkan kuman penyebab penyakit diare.³

Penularan penyakit diare merupakan hasil dari hubungan antara faktor jumlah kuman yang disekresi (penderita atau carrier) dan kemampuan kuman untuk hidup dilingkungan serta dosis kuman untuk menimbulkan infeksi disamping ketahanan pejamu untuk menghadapi mikroba tadi

Perubahan atau perbaikan jamban dan air minum secara fisik tidak menjamin hilangnya penyakit diare, tetapi perubahan sikap dan tingkah laku manusia yang memanfaatkan sarana tersebut di atas sangat menentukan keberhasilan perbaikan sanitasi dalam mengurangi masalah diare.³

2.4.5. Faktor Susunan Makanan

Faktor susunan makanan terhadap terjadinya diare tampak sebagai kemampuan usus untuk menghadapi kendala yang berupa:³

a. antigen

Susunan makanan mengandung protein yang tidak homolog, sehingga dapat berlaku sebagai antigen. Lebih-lebih pada bayi dimana kondisi ketahanan lokal usus belum sempurna sehingga terjadi migrasi molekul makro.

b. osmolaritas

Susunan makanan baik berupa formula susu maupun makanan padat yang memberikan osmolaritas yang tinggi sehingga dapat menimbulkan diare misalnya *Neonatal Entero Colitis Necroticans* pada bayi.

c. malabsorpsi

Kandungan nutrisi makanan berupa karbohidarat, lemak dan protein dapat menimbulkan intoleransi, malabsorpsi dan alergi sehingga terjadi diare.

d. mekanik

Kandungan serat yang berlebihan dalam susunan makanan secara mekanik dapat merusak fungsi mukosa usus sehingga timbul diare.

2.5. PENGARUH DIARE TERHADAP STATUS GIZI

Penderita diare dapat mengalami penurunan berat badan karena mekanisme sebagai berikut:

- a. berkurangnya masukan makanan karena anoreksi dan muntah atau dikurangnya / dihentikannya pemberian makanan oleh orang tua.

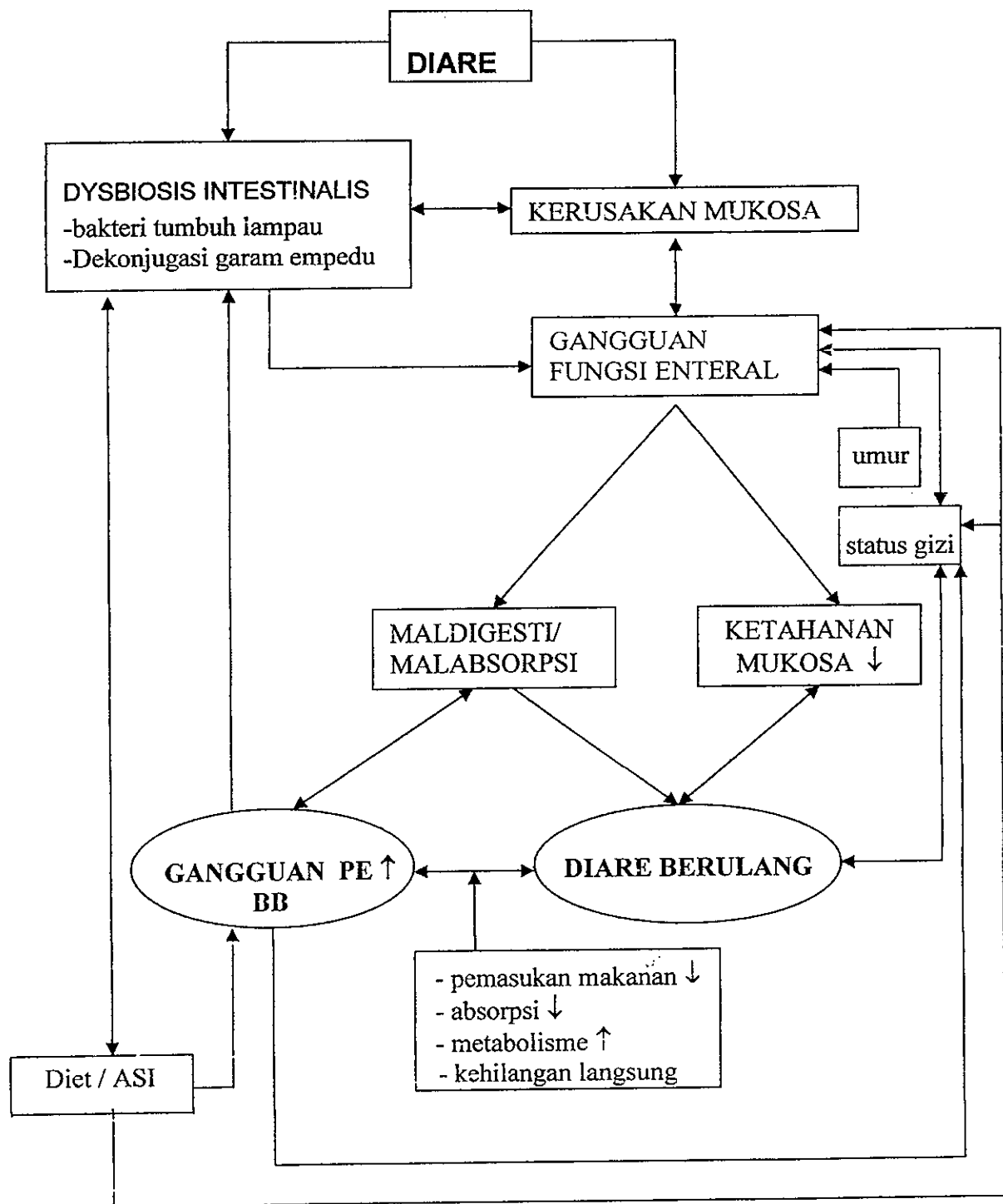
- b. gangguan absorpsi, gangguan metabolisme dan infeksi sistemik akan mempengaruhi metabolisme dan fungsi endokrin, kenaikan suhu tubuh juga akan memberikan dampak peningkatan glikogenesis dan glikolisis. Kehilangan nitrogen dan elektrolit intra seluler melalui tinja , air kencing dan keringat juga bertambah.
- c. kehilangan cairan dan elektrolit secara langsung, mengakibatkan suatu keadaan *fluid electrolyte malnutrition* (FEM), sehingga timbul dehidrasi, gangguan keseimbangan asam basa dan pemborosan/penghamburan diet sehingga menyebabkan gangguan pertumbuhan.^{9,46-49}

2.6. DIARE PASCA INFEKSI

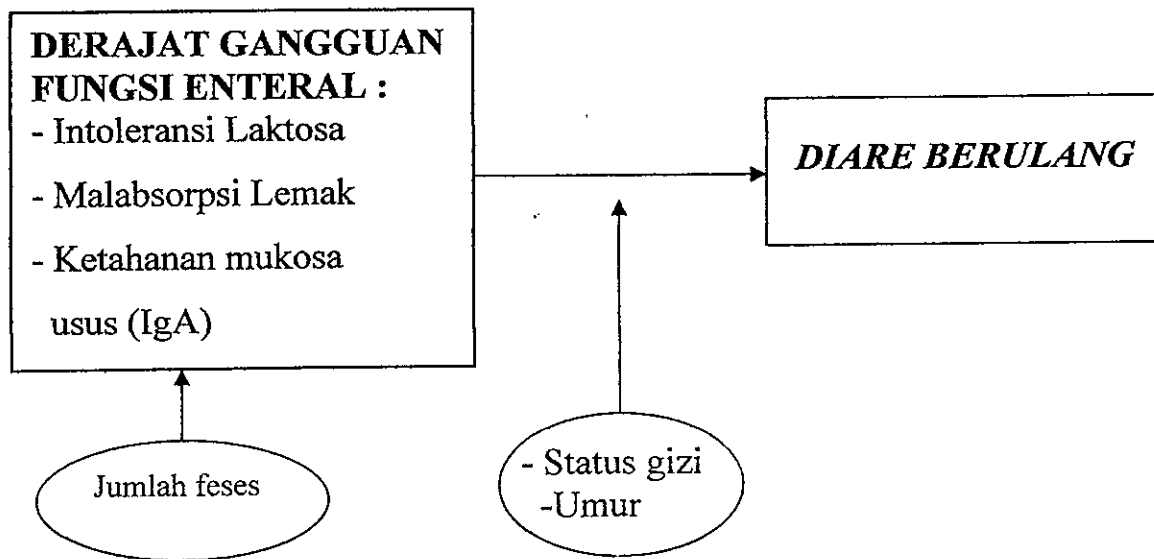
Penderita yang mempunyai risiko tinggi atau potensial mengalami diare berulang pasca infeksi adalah sebagai berikut:

- a. intoleransi atau malabsorpsi
- b. usia yang sangat muda
- c. mengalami diare berkepanjangan sebelum dirawat di Rumah Sakit
- d. diare yang sejak awal sudah berat (*previous*)
- e. penderita malnutrisi
- f. menggunakan antibiotik dan anti diare sebelum dirawat.^{28,42}
- g. penderita dengan defisiensi SIgA.³⁵

2.7. Kerangka teori



2.8. Kerangka Konsep



Faktor-faktor yang berpengaruh terhadap kejadian diare berulang dan gangguan peningkatan berat badan sebagaimana dalam tinjauan pustaka cukup banyak, akan tetapi yang diperkirakan berperan besar adalah gangguan fungsi enteral. Adapun faktor-faktor lain, seperti pengaruh lingkungan, mendapatkan ASI atau tidak dll, karena keterbatasan waktu, dana dan lain lain sehingga tidak dapat dimasukkan dalam kerangka konsep yang akan diteliti.

2.9. Hipotesis

Gangguan fungsi enteral berat merupakan faktor risiko kejadian diare berulang.

BAB 3 METODE PENELITIAN

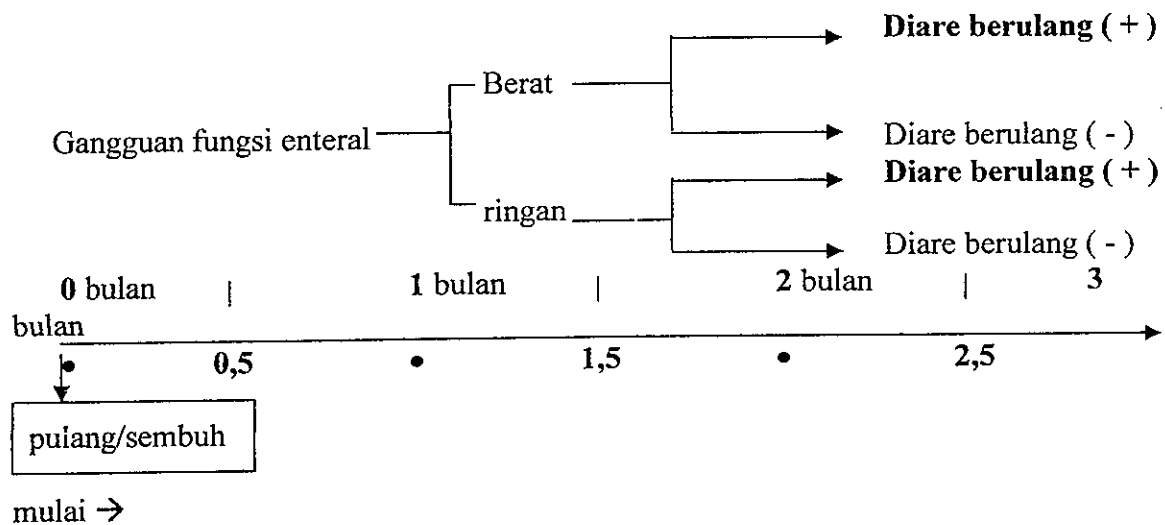
3.1. Ruang Lingkup

Penelitian dilakukan di ruang perawatan gastroenterologi anak, Bagian Ilmu Kesehatan Anak FK UNDIP/ RSUP Dr.Kariadi Semarang dan dilanjutkan dengan kunjungan rumah selama tiga bulan.

3.2. Rancangan penelitian

Rancangan penelitian ini merupakan penelitian **kohort**. Penderita (subjek penelitian) dikelompokkan menjadi dua, kelompok dengan faktor gangguan fungsi enteral (GFE) berat dan kelompok faktor GFE ringan, diikuti selama 3 bulan, kemudian dibandingkan insiden terjadinya diare berulang pada kelompok dengan faktor risiko dengan kelompok tanpa faktor risiko.

3.2.1. Rancangan penelitian GFE enteral terhadap kejadian diare berulang:



3.3. Populasi dan Sampel Penelitian

3.3.1. Populasi penelitian

(1) Populasi target : anak usia 1- 24 bulan dengan pasca diare akut

(2) Populasi terjangkau : anak usia 1- 24 bulan dengan pasca diare akut yang dirawat di bangsal gastroenterologi RSUP Dr. Kariadi Semarang dan diikuti dengan kunjungan rumah.

3.3.2. Sampel Penelitian

(1) Sampel penelitian

Anak usia 1-24 bulan dengan pasca diare akut yang dirawat di bangsal gastroenterologi RSUP Dr. Kariadi yang memenuhi kriteria penelitian sebagai berikut:

Kriteria Inklusi :

1. Semua anak berumur 1-24 bulan pasca diare akut yang dirawat di bangsal gastroenterologi anak.
2. Tidak ada kelainan kongenital pada saluran cerna
3. Tidak menderita penyakit penyerta yang berat atau gizi buruk
4. Anak tidak dalam kondisi imunodefisiensi (penderita penyakit keganasan, dalam terapi sitostatika dan penderita yang sedang mendapat terapi kortikosteroid)
5. Bersedia mentaati prosedur penelitian dan menandatangani *informed consent*

Kriteria Eksklusi :

1. meninggal selama pengamatan
2. pindah alamat tanpa diketahui alamat yang jalan

(2) Besar Sampel

Untuk estimasi besar sampel ditentukan dengan rumus besar sampel untuk studi kohort: :

$$n_1 = n_2 = \frac{[Z_{1-\alpha/2} \sqrt{2P(1-P)} + Z_{1-\beta} \sqrt{P(1-P_1)+P_2(1-P_2)}]^2}{(P_1 - P_2)^2}$$

$$\alpha = 0,05$$

$$\beta = 0,90$$

P_1 = proporsi efek pada kelompok dengan faktor risiko 0,8

P_2 = proporsi efek pada kelompok tanpa faktor risiko 0,2

RR = risiko relatif yang bermakna secara klinis 2,0

$$P = (P_1 + P_2) / 2 = P_2 (RR+1) / 2$$

Maka didapatkan besar sampel (n) = 15 orang

Dengan perkiraan drop out 10%, (n) = 18 orang per kelompok

(2) Cara pengambilan sampel

Pengambilan sampel secara konsekutif. Penderita yang memenuhi kriteria inklusi dimasukkan dalam penelitian.

3.4. Identifikasi variabel

Varabel yang diteliti:

(1) Variabel bebas : Derajat gangguan fungsi enteral (intoleransi laktosa, malabsorpsi lemak dan IgA).

Skala ordinal : - ringan

- berat

(2) Variabel tergantung: kejadian diare berulang.

skala nominal:- diare berulang

- tidak diare

(3) Variabel perancu: a. Umur

Skala rasio: - 1-6 bulan

- 6-11 bulan

- \geq 12 bulan

b. Status gizi

Skala rasio : - gizi kurang

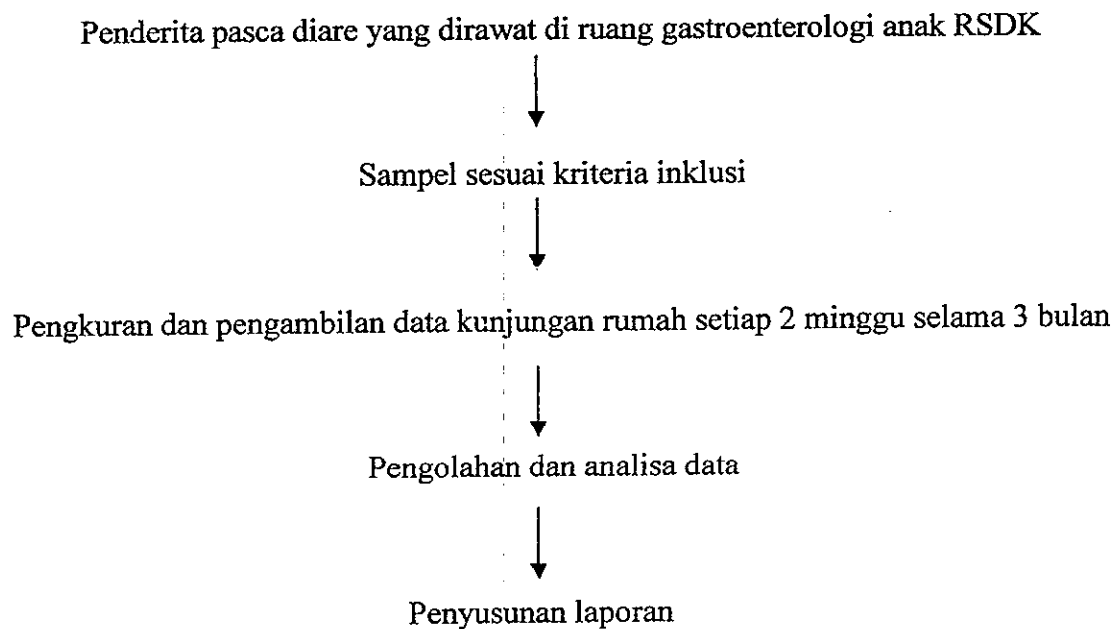
- gizi baik

c. Perubahan IgA

Skala rasio : - turun (normal rendah)

- normal (normal tinggi)

3.5. Alur penelitian



3.6. Cara kerja

- a. Pengumpulan data identitas penderita: nama, umur, jenis kelamin dan alamat
- b. Pengumpulan data identitas orang tua, umur, pendidikan, pekerjaan dan penghasilan
- c. Pemeriksaan yang dilakukan sebelum penderita pulang: pemeriksaan fisik , penimbangan berat badan dan penentuan status gizi
- d. Pencatatan data diagnosis penyakit utama dan penyakit penyerta
- e. Pemantauan kejadian diare berulang, gangguan peningkatan berat badan, status gizi dan penyakit penyerta setiap 2 minggu selama 3 bulan
- f. Pengolahan dan analisa data dilakukan setelah pengamatan selesai terhadap semua sampel.

3.7. Pengolahan dan analisa data

Persiapan data sebelum analisis meliputi data *cleaning*, *coding*, tabulasi dan selanjutnya data akan *dientry* kedalam komputer.

Pada analisis deskriptif data dengan skala numerik seperti umur, BB, kadar IgA, dan sebagainya akan dideskripsikan sebagai rerata dan simpang baku. Sedangkan data yang berskala kategorial seperti jenis kelamin, kategori kelainan fungsi enteral, kejadian diare berulang dan sebagainya akan dinyatakan sebagai distribusi frekuensi dan persen.

Hubungan (asosiasi) antara terhadap kejadian diare berulang dinyatakan sebagai nilai risiko relatif. Pengaruh variabel perancu umur, status gizi, perubahan IgA terhadap kejadian diare berulang akan dianalisis dengan uji regresi logistik. Batas derajat kemaknaan adalah apabila $p \leq 0,05$ dengan 95% interval kepercayaan.

Analisis data dilakukan dengan program statistik *Statistics Program For Social Science (SPSS) for Windows v. 11.5*.

3.8. Definisi Operasional

No	Variabel	Definisi Operasional	Satuan	Skala
1	Diare berulang	Diare yang timbul setelah dinyatakan sembuh atau bebas diare selama 2 minggu <ul style="list-style-type: none"> - diare berulang (+) - diare berulang (-) 	-	nominal
2	Gangguan fungsi enteral (GFE)	Intoleransi laktosa, malabsorpsi lemak dan gangguan ketahanan mukosa (IgA)	-	-
3.	Derajat GFE	Sesuai tabel skor derajat GFE.	-berat: skor 3-4 -ringan: skor 0-2	Ordinal
4.	Ketahanan mukosa usus (IgA)	Imunitas humoral yang dapat diukur untuk mengetahui fungsi ketahanan mukosa usus	mg/dl	rasio
5	Intoleransi laktosa	Gangguan pencernaan dan penyerapan karbohidrat akibat gangguan fungsi mukosa usus yang dapat diketahui dengan pemeriksaan <i>Clini test</i> .	-	nominal

		Penilaiannya berdasarkan perubahan warna tinja setelah tablet <i>Clini test</i> dimasukkan. - Intoleransi (+): <i>clini test</i> \geq ++ - Intoleransi (-): <i>clini test</i> \leq +		
6.	Malabsorpsi lemak	Gangguan penyerapan lemak pada usus akibat gangguan fungsi mukosa usus yang dapat diketahui dengan pemeriksaan mikroskopis, dengan pengecatan sudan III. (+): ditemukan butiran lemak 3-4/LP dengan pembesaran:40 (-) : tidak ditemukan butiran lemak	-	nominal
7.	Status gizi	Diukur dengan skor - Z. Status gizi baik bila <i>WHZ</i> <i>Score</i> : -2 SD s/d +2 SD	SD	rasio
8.	Umur	Usia sejak lahir s/d hari wawancara	bulan	rasio

3.9. Jadwal Penelitian

Lama penelitian 10 bulan atau setelah sampel terpenuhi ,yang terdiri dari 5 tahap sebagai berikut :

No	Jenis kegiatan	Waktu pelaksanaan (bulan ke)									
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	Persiapan: pengajuan,persetujuan usulan dan ijin penelitian	X									
2.	Pengumpulan data		X	X	X	X	X				
3.	Analisa data							X	X	X	
4.	Penyusunan laporan							X	X	X	
5	Seminar/laporan akhir										X

3.10. Etika Penelitian

- (1) Ijin disetujui ole Ketua Bagian Ilmu Kesehatan Anak FK UNDIP /RS.Dr.Kariadi, Direktur RS.Dr. Kariadi dan Komisi Etik Fakultas Kedokteran UNDIP.
- (2) Setiap sampel yang diteliti dimintakan persetujuan orang tua (*informed consent*).
- (3) Kepentingan penderita tetap diutamakan.

BAB 4

HASIL PENELITIAN

Pada penelitian ini dilibatkan 21 anak dengan Gangguan fungsi enteral (GFE) ringan dan 22 anak dengan GFE berat. Dari total 43 anak tersebut, dijumpai 19 anak (44,2%) menderita diare berulang. Karakteristik penderita ditampilkan pada tabel 2.

Tabel 2. Karakteristik subyek penelitian pada kelompok tanpa diare berulang (n=24) dan dengan diare berulang (n=19). Umur (bl), berat badan (g).

Karakteristik	Diare berulang		P
	Negatif	Positif	
Umur; rerata (SB)	11.5 (5.33)	9.0 (4.64)	0.1
Berat badan saat masuk RS; rerata (SB)	7093.9 (1947.34)	7356.6 (1580.16)	0.9
Berat badan saat <i>follow-up</i> ; rerata (SB)	8678.3 (2598.29)	8732.9 (1320.04)	0.7
Status gizi ; n (%)			
• Baik	18 (54,5)	15 (45,5)	
• Kurang	6 (60,0)	4 (40,0)	0,8

Data pada tabel diatas menunjukkan bahwa rerata umur penderita diare berulang adalah lebih muda dibanding yang tidak mengalami diare berulang. Sebagian besar penderita dengan status gizi.

4.1. Umur

Rerata umur penderita adalah 10,4 (5.14) bulan, dengan umur termuda adalah 3 bulan dan umur tertua 21 bulan. Usia anak diare berulang adalah lebih muda dibanding

dengan yang tanpa diare berulang, dengan insiden tertinggi pada usia 6-12 bulan (44,2%). Meskipun demikian secara statistik perbedaan tersebut adalah tidak bermakna.

4.2. Status gizi

Status gizi penderita sebagian besar (76,7%) adalah gizi baik. Akan tetapi tidak ada perbedaan bermakna antara gizi baik atau gizi kurang dengan kejadian diare berulang, baik saat dirawat maupun saat *follow-up*.

4.3. Variabel komponen GFE

Variabel komponen GFE pada penderita tanpa diare berulang dan yang menderita diare berulang, yang merupakan faktor-faktor risiko kejadian diare berulang ditampilkan pada tabel 3.

Tabel 3. Variabel komponen GFE pada penderita tanpa diare berulang (n=24) dan yang menderita diare berulang (n=19)

Variabel	Diare berulang		RR*	95% interval kepercayaan	p
	Positif	Negatif			
Intoleransi laktosa; n(%)					
• Positif	5 (26,3)	5 (20,8)			
• Negatif	14 (73,7)	19 (79,2)	1,2	0,6 – 2,5	0,5
Malabsorpsi lemak; n(%)					
• Positif	18 (94,7)	18 (75,0)			
• Negatif	1 (5,3)	6 (25,0)	3,5	0,6 -22,1	0,08
Kadar Ig A; n (%)					
• Normal rendah	18 (94,7)	1 (4,2)			
• Normal tinggi	1 (5,3)	23 (95,8)	22,7	3,3 - 155,3	<0,001
GFE					
• Berat	18 (94,7)	4 (16,7)			
• Ringan	1 (4,2)	20 (83,3)	17,2	2,5- 117,5	<0,001

* Uji regresi logistik

Data pada tabel 3 menunjukkan bahwa, kadar IgA dan GFE mempunyai hubungan yang bermakna dengan kejadian diare berulang.

4.3.1. Intoleransi laktosa

Dari 19 kejadian diare berulang hanya 5 (26,3%) anak yang mengalami intoleransi laktosa, 14 (73,7%) lainnya tanpa intoleransi laktosa. Pada penelitian ini didapatkan RR 1,2 dengan interval kepercayaan yang melingkupi angka satu (95% interval kepercayaan 0,6-2,5). Tidak didapatkan hubungan yang bermakna antara intoleransi laktosa dengan kejadian diare berulang .

4.3.2. Malabsorpsi lemak

Berdasarkan hasil pemeriksaan malabsorpsi lemak, dari 43 anak didapatkan 7 (16,3%) anak dengan hasil negatif, 36 (83,7%) lainnya positif. Dari 19 anak yang mengalami diare berulang, 18 (94,7%) anak mengalami malabsorpsi dan hanya 1 (5,3%) anak yang tidak mengalami malabsorpsi. Demikian juga 24 anak tanpa diare berulang, 6 (25%) anak tanpa malabsorpsi dan 18 (75%) lainnya dengan malabsorpsi. Meskipun penderita dengan diare berulang mengalami malabsorpsi lemak lebih berat dibandingkan dengan yang tidak mengalami diare berulang dengan RR 3,5 akan tetapi dengan interval kepercayaan yang melingkupi angka satu (95% interval kepercayaan 0,6-22,1), maka secara statistik hubungan malabsorpsi lemak dengan kejadian diare berulang dinyatakan tidak bermakna.

4.3.3. Kadar IgA serum

Rerata kadar IgA penderita adalah 46,51 (18,17) mmol/L, dengan kadar IgA terendah 15 mmol/L dan tertinggi 109 mmol/L (*Out lier*). Dari 19 kejadian diare berulang terdapat 18 (94,7%) anak dengan kadar IgA normal rendah, hanya 1 (5,3%) dengan kadar IgA normal tinggi. Sebaliknya dari 24 anak tanpa diare berulang didapatkan 23 (95,8%) anak dengan kadar IgA normal tinggi. Pada penelitian ini didapatkan RR 22,7 (95% interval kepercayaan 3,3-155,3), sehingga didapatkan hubungan yang bermakna antara kadar IgA dengan kejadian diare berulang.

4.3.4. Gangguan Fungsi Enteral (GFE)

Pada penelitian ini didapatkan, dari 19 diare berulang hampir semua anak yang mengalami GFE berat, hanya 1 anak yang dengan GFE ringan. Dari 24 anak tanpa diare berulang, 4 (16,7%) anak dengan GFE berat, sedangkan 20 (95,2%) anak lainnya dengan GFE ringan. Dari tabel ditunjukkan hubungan GFE terhadap kejadian diare berulang dengan RR 17,2 (95% interval kepercayaan 2,5-117,5), sehingga didapatkan hubungan yang sangat bermakna.

BAB 5

PEMBAHASAN

Diare masih merupakan masalah kesehatan yang menyebabkan morbiditas dan mortalitas anak di seluruh dunia, bahkan di Indonesia menunjukkan peningkatan dengan adanya krisis ekonomi. Gangguan kesehatan dan penyakit yang berhubungan dengan diare seperti gangguan gizi dan ISPA di Jawa Tengah menunjukkan kenaikan yang nyata. Keadaan ini ditunjukkan dari hasil survei oleh Tim CHN-RL (*Community Health and Nutrition Research Laboratory III*), FK UGM.⁴

Sebagian besar penderita diare akut (60-80%) adalah anak dibawah usia 5 tahun, dengan episode diare terbanyak pada 2 tahun pertama kehidupan dengan insiden tertinggi pada kelompok usia 6-11 bulan dimana anak pada kelompok usia ini diperkirakan mengalami lebih dari satu kali kejadian diare setiap tahun.^{1,2} Bahkan anak dengan sistem imun yang baik pun rata-rata pernah 2 kali mengalami gastroenteritis pertahun sebelum berusia 2-3 tahun.⁵⁰ Diare akut tersebut 1-5% akan mengalami diare kronis.¹⁵

Pada penelitian ini, penulis ingin mengetahui sejauh mana hubungan antara GFE terhadap kejadian diare berulang pada anak usia 1-24 bulan, karena hal ini erat kaitannya dengan aspek klinis dan pengelolaan diare selama perawatan dan setelah perawatan.

Dari 43 sampel penelitian penderita diare akut yang dirawat di Bagian Ilmu Kesehatan Anak RS Dr. Kariadi Semarang selama kurun waktu penelitian, didapatkan 21 anak dengan GFE ringan dan 22 anak dengan GFE berat. Dari total 43 anak tersebut, dijumpai 19 anak (44,2%) menderita diare berulang.

Pada tabel 2 tampak hubungan berbagai karakteristik sampel dengan kelompok diare berulang dan tanpa diare berulang, didapatkan hubungan bermakna pada **GFE berat** dengan kejadian diare berulang. Pada penelitian ini tidak didapatkan hubungan bermakna antara karakteristik umur, berat badan saat masuk RS dan berat badan saat *follow up*, dan status gizi.

Meskipun rerata umur penderita diare berulang adalah lebih muda dibanding yang tidak mengalami diare berulang, akan tetapi secara statistik perbedaan tersebut adalah tidak bermakna ($p=0,1$). Hal ini masih mungkin dikarenakan umur mudah bukan semata-mata faktor risiko diare. Faktor lingkungan, perhatian keluarga, cara pemberian makanan pasca diare (dengan tidak membiarkan penderita setengah lapar saat dan pasca diare) dan sosial ekonomi juga ikut berperan untuk terjadinya diare.^{18,43} Data pada tabel diatas menunjukkan rerata umur penderita adalah 10,4 dengan SD 5.14 bulan, umur termuda adalah 3 bulan dan umur tertua 21 bulan. Hal ini sesuai dengan hasil penelitian Sudigbia (1990) bahwa angka kejadian diare tertinggi pada usia 6-11 bulan,³ data ini didukung oleh Widaya IW (2003), proporsi tertinggi diare pada usia 6-12 bulan, hal ini berkaitan dengan mulai diberikan makanan pendamping ASI/makanan sapihan.²³ Menurut Soeprapto P(1997) intoleransi laktosa lebih sering terjadi pada anak dibawah usia 3 bulan dan malabsorpsi lemak banyak terjadi pada bayi dengan malnutrisi dan usia muda. Hal ini dapat diterangkan karena belum matangnya sistem saluran gastro intestinal dan proses imunologis pada bayi muda. Dengan semakin besarnya anak maka sistem tersebut menjadi lebih matang dan gejala-gejala kepekaan terhadap makanan akan menjadi hilang.³¹ Sedangkan laporan Ditjen PPM dan PLP DepKes RI (1999) menunjukkan angka kejadian diare tertinggi pada 2 tahun pertama kehidupan.⁴

Tidak ada perbedaan yang bermakna pada berat badan anak saat masuk dirawat di rumah sakit ($p=0,9$) dan pada saat *follow-up* ($p=0,7$). Secara statistik tidak dijumpai adanya perbedaan yang bermakna ($p=0,7$) pada delta perubahan berat badan saat masuk rumah sakit antara kelompok tanpa diare berulang (+1580,3 gram; SD=2986.75) dengan yang menderita diare berulang (+1200,0 gram; SD=986.95). Selain itu juga tidak dijumpai adanya perbedaan yang bermakna pada status gizi ($p=0,8$). Sebagian besar penderita dengan status gizi baik (76,7%).

Hal ini berbeda dengan Ahmad yang menjelaskan bahwa diare mempengaruhi status gizi akibat beberapa faktor seperti berkurangnya asupan makanan, meningkatnya katabolisme, gangguan fungsi metabolik, kehilangan langsung cairan dan elektrolit dan menurunnya absorpsi.⁹ Penelitian Mittal menyatakan diet yang tidak terserap selama diare sekitar 15-35%.⁵ Sedangkan menurut Barry dan Burkhat, diare menyebabkan kehilangan berat badan akibat substansi diet yang berkurang, penghamburan nutrisi dan penghentian pemberian diet. Diare juga menyebabkan gangguan imunitas dan terjadinya diare berulang.^{10,12}

Penelitian Scrimshaw menyatakan bahwa, terdapat hubungan antara kejadian diare yang sering dengan status nutrisi dan infeksi, yang memiliki saling keterkaitan dan menjadi suatu lingkaran setan.⁴⁶ Soeprapto, mengatakan bahwa malnutrisi mengakibatkan kerusakan mukosa yang bervariasi sesuai dengan defisiensi nutrisi. Mukosa anak dengan malnutrisi kurang tanggap terhadap adanya antigen sehingga beresiko terjadinya absorpsi antigen yang berlebihan dari lumen usus dan meningkatkan terjadinya infeksi mukosa.⁴⁵

Akan tetapi diare memang bisa terjadi pada semua anak meskipun dengan status gizi baik, bahkan anak dengan sistem imun yang baik pun rata-rata pernah 2 kali mengalami gastroenteritis pertahun sebelum berusia 2-3 tahun.⁵⁰ Hal lain yang mungkin berpengaruh adalah lingkungan yang sehat, sosial ekonomi yang baik dan perhatian orang tua terhadap kesehatan anaknya, seperti *refeeding* yang baik pasca diare memungkinkan anak dengan gizi kurang terhindar dari kejadian diare berulang.^{18,50}

Pada penelitian ini dilibatkan 21 anak dengan GFE ringan dan 22 anak dengan GFE berat. Dari 43 anak tersebut, didapatkan 19 anak (44,2%) menderita diare berulang, 18 (94,7%) orang diantaranya mengalami GFE berat dan hanya 1 (4,8%) anak dengan GFE ringan. Dari 24 anak tanpa diare berulang, 4 (16,7%) anak dengan GFE berat, sedangkan 20 (95,2%) anak lainnya dengan GFE ringan. Sebagian besar anak dengan GFE berat mengalami diare berulang dengan hasil statistik yang sangat bermakna ($p < 0,001$).

Variabel komponen GFE pada penderita tanpa diare berulang dan yang menderita diare berulang ditampilkan pada tabel 3. Data tersebut apabila dianalisis secara terpisah menunjukkan tidak ada perbedaan yang bermakna pada intoleransi laktosa ($p=0,5$) dan malabsorpsi lemak ($p=0,08$) antara kelompok tanpa diare berulang dengan yang menderita diare berulang. Yang bermakna dari variabel komponen GFE tersebut hanyalah kadar IgA. Akan tetapi apabila dianalisis secara bersama-sama maka GFE berat secara bermakna mempengaruhi diare berulang, hal ini disebabkan karena adanya saling kontrol antar variabel.

Rerata kadar IgA penderita adalah 46,51 (18,17) mmol/L, dengan kadar IgA terendah 15 mmol/L dan tertinggi 109 mmol/L (*Out lier*). Dari 19 kejadian diare

berulang terdapat 18 (94,7%) anak dengan kadar IgA normal rendah, hanya 1 (5,3%) dengan kadar IgA normal tinggi. Sebaliknya dari 24 anak tanpa diare berulang didapatkan 23 (95,8%) anak dengan kadar IgA normal tinggi. Pada penelitian ini didapatkan bahwa, kadar IgA yang normal rendah mempunyai risiko 22 kali untuk terjadi diare berulang dibandingkan dengan IgA normal tinggi.

Dalam kondisi berkurangnya IgA, maka antigen dapat masuk melalui mukosa usus ke dalam peredaran darah sistemik.^{30,31,32} Menurut Bratawijaya, IgA sangat efektif dalam mengikat mikroorganisme patogen. Baik IgA dalam serum maupun dalam sekresi dapat menetralkan toxin atau virus dan mencegah terjadinya kontak dengan sel alat sasaran. Berat molekulnya adalah 165.000 dalton. IgA dalam serum dapat mengaglutinasi dan mengganggu motilitas kuman sehingga memudahkan fagositosis. IgA dapat pula meningkatkan fungsi sel polimorfonuklear oleh karena sel tersebut memiliki reseptor untuk Fc dari IgA.³⁴ IgA merupakan antibodi terbanyak (85%) dari seluruh antibodi yang ada dalam usus, bersifat bakterisid dan antivirus. Defisiensi IgA akan menyebabkan penyakit traktus digestivus yang pengobatannya tidak mudah, seperti diare kronis.³⁵ Siregar menyatakan bahwa, salah satu tanda penting defisiensi imun adalah mudahnya seorang anak terkena infeksi. Infeksi ini kebanyakan lebih bersifat kronis atau berulang.⁵⁰ Saat ini kita kenal bakteri probiotik yang akan memicu respon imun mukosa usus yang akan memproduksi SIgA yang sangat berperan dalam imunitas humoral lokal mukosa usus (*local humoral mucosal immunity*) dan *mucosal cell mediated immunity* (CMI).⁵¹⁻⁵³ Soeparto menyatakan, SIgA berfungsi meningkatkan kemampuan mengikat patogen dan mencegah perlekatan patogen dengan permukaan epitel. Peran utama IgA pada respon imun mukosa adalah gambaran yang khusus pada

sistem imun mukosa. Hal ini didasarkan pada suatu kenyataan bahwa IgA mempunyai sifat-sifat yang dapat berfungsi lebih efisien dibandingkan dengan Ig yang lain dilingkungan mukosa.⁵⁴ Kresno mengatakan, SIgA juga berperan untuk mencegah absorpsi antigen dengan cara menggabung dan imobilisasi antigen sehingga meningkatkan aktifitas pencernaan protease usus.⁵⁵ Sudaryat menjelaskan, defisiensi SIgA dan CMI akan menyebabkan tubuh tidak mampu mengatasi infeksi dan infestasi parasit dalam usus dan berkembangbiak dengan leluasa sehingga terjadi *overgrowth* dengan akibat lebih lanjut berupa diare kronik dan malabsorpsi makanan.⁵⁶

Berdasarkan hasil pemeriksaan malabsorpsi lemak, dari 43 anak didapatkan 7 (16,3%) anak dengan hasil negatif, 36 (83,7%) lainnya positif. Dari 19 anak yang mengalami diare berulang, 18 (94,7%) anak mengalami malabsorpsi dan hanya 1 (5,3%) anak yang tidak mengalami malabsorpsi. Akan tetapi hal yang hampir sama juga terjadi pada sebagian besar anak tanpa diare berulang, yaitu 18 (75%) dengan malabsorpsi dan hanya 6 (25%) anak tanpa malabsorpsi. Meskipun penderita dengan diare berulang mengalami malabsorpsi lemak lebih berat dibandingkan dengan yang tidak mengalami diare berulang dengan RR 3,5 akan tetapi dengan interval kepercayaan yang melingkupi angka satu (95% interval kepercayaan=0,6-22,1), maka secara statistik hubungan malabsorpsi lemak dengan kejadian diare berulang dinyatakan tidak bermakna ($p=0,08$).

Menurut Lebenthal, malabsorpsi dapat mengakibatkan suatu lingkaran setan (diare berulang). Menurut Sudarmo, salah satu akibat diare adalah kerusakan mukosa usus yang mengakibatkan malabsorpsi karbohidrat dan lemak. Penyembuhan mukosa usus dapat terjadi beberapa hari, tetapi penyembuhan sempurna memerlukan waktu 4 minggu atau lebih. Dalam kondisi demikian usus masih dalam keadaan rentan sehingga

dimungkinkan untuk terjadi infeksi atau diare berulang.⁵¹ Penelitian Barry ,Wershil yang dilakukan di Guatemala melihat hubungan antara diare sebagai penyebab terjadinya gagal tumbuh yang difokuskan terhadap masukan makanan dan malabsorpsi usus. Dilaporkan bahwa masukan energi dari diet berkurang 30% selama infeksi akut.¹² Penelitian Policastro, menunjukkan bahwa malabsorpsi dapat menyebabkan diare. Bila keadaan ini berlangsung lama akan menyebabkan malnutrisi dan gagal tumbuh yang disertai defisiensi mikronutrien, ditandai dengan munculnya gejala edem, anemia, hematoma, xeroptalmia, dermatitis dan imunitas yang menurun.^{6,27}

Faktor-faktor risiko terjadinya diare berulang dari hasil uji regresi logistik ditampilkan pada tabel 4. Tampak bahwa **GFE berat** mempunyai risiko 17 kali terjadi diare berulang dibandingkan dengan GFE ringan. Penelitian Branski dan Lebenthal menjelaskan, penderita yang mempunyai risiko tinggi atau potensial mengalami diare kronis atau berulang pasca infeksi adalah penderita yang mengalami intoleransi atau malabsorpsi, diare yang *previous*, diare berkepanjangan sebelum perawatan di rumah sakit, usia yang sangat mudah, defisiensi SIgA, menggunakan antibiotik dan anti diare sebelum dirawat, dan malnutrisi.²⁸ Penelitian Scrimshaw (2003), bahwa terdapat hubungan antara kejadian diare/infeksi yang sering dengan status gizi dan imunitas.

Faktor risiko diare berulang lainnya adalah kadar IgA. Pada penelitian ini didapatkan kadar IgA yang normal rendah mempunyai risiko 22 kali terjadi diare berulang. Hal ini sesuai dengan peneliti-peneliti terdahulu yang menyatakan adanya hubungan antara imunitas (IgA) yang merupakan salah satu komponen GFE terhadap kejadian diare.

BAB 6

SIMPULAN DAN SARAN

6.1. Simpulan

1. Gangguan fungsi enteral berat mempunyai risiko 14 kali terjadi diare berulang.
2. IgA yang normal rendah mempunyai risiko 22 kali terjadi diare berulang.
3. Intoleransi laktosa bukan faktor risiko kejadian diare berulang
4. Malabsorpsi lemak bukan faktor risiko kejadian diare berulang.

6.2. Saran

1. Mencegah kejadian diare dengan menjaga kebersihan makanan dan minuman, memperbaiki kondisi biosis agar tidak mudah terjadi maldigesti dan malabsorpsi dan penurunan imunitas yang mengakibatkan diare, bahkan diare berulang.
2. Perlunya penelitian lebih lanjut mengenai hubungan malabsorpsi lemak dengan diare bermasalah (*complicated diarrhea*), dalam hal ini: diare berulang, diare persisten, disentri dan diare dengan penyakit penyerta seperti KEP.
3. Penderita dengan GFE perlu mendapat perhatian khusus untuk mencegah kejadian diare berulang dengan cara meningkatkan imunitas dan memperbaiki biosis intestinal.

DAFTAR PUSTAKA

1. Soeparto P. Sumbang dan Peran Kaum Propesional dalam Mendukung Program Penyakit Saluran cerna di Era Otonomi. Dalam: Kongres Nasional II BKGAI.Bandung: BKGAI; 2003:17-27
2. Firmansyah A. Cairan Rehidrasi Oral : Mamfaat dan Pengembangannya. Dalam: Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan IKA XLV.Jakarta : FK UI; 2002 : 141-5
3. Sudigbia I.Pengantar Diare Akut dan Diare Kronik Anak. Dalam: Penatalaksanaan Dietetik Penderita Diare Anak. Semarang :BP UNDIP;1991 : 1-40
4. Anonim . Buku Ajar Diare. Jakarta: Departemen Kesehatan RI; 1999 : 3-14
5. Mittal SK. Management of acute diarrhea in clinical practice. New Delhi:Departement of Pediatrics, Maulana Azad Medical Colege Delhi; 1998; 124: 1-24
6. Policastro DC. Diarrhea and malabsorbtion. Philadelphia: University of Pennsylvania; 2004: 1-2.
7. Soeparto P. Jupri LS, Sudarmo SM, Ranuh RG. Perjalanan Klinis Diare Akut. Dalam : Gangguan Absorpsi-Sekresi Sindoma Diare. Surabaya: FK UNAIR; 1999: 83-90.
8. Prescilla RP, Gastroenteritis. eMedicine Journal, Volume 3,no:4 April,2002.
9. Ahmad MP. Dalam : Suharyono, Boediarso A, Halimun EM, Editor. Gagal Tumbuh Akibat Penyakit Gastrointestinal. Gastrointestinal Anak Praktis. Edisi keempat. Jakarta: BP FK UI : 2003: 97-100
10. Burkhat DM. Management of acute Gastroenteritis in Children (citation May 12th ,2005) Available from: [http:// www.aafp.org/afp/991201 ap/2555.html](http://www.aafp.org/afp/991201ap/2555.html).
11. Sudigbia I. Prebiotik membantu meningkatkan kekebalan tubuh secara alami. Dalam: Ceramah Ilmiah untuk dokter dan bidan . 9 Februari.Tegal: 2000.
12. Barry K, Wershil D. Gastric function in Pediatric Gastrointestinal Disease. Dalam: Pathophysiology, diagnosis and management. Edisi kedua. 71-79
13. Sudigbia I. Gambaran Perubahan Mukosa Usus pada Diare Anak. Dalam: Makalah pada pertemuan ilmiah IDI Cabang Magelang, 2000: 1-11

14. Brown KH. Diarrhea and malnutrition. Dalam : Nutrition and Infection. J.Nutr; 2003: 328-32
15. Noerasid H, Suratmadja S, Asnil PO. Gastroenteritis (Diare) Akut . Dalam: Suharyono, Boediono A, Halimun EM, Editor. Gastroenterologi Anak Praktis. Edisi Keempat. Jakarta : BP FKUI ; 2003: 51-76
16. Kandun IN. Upaya Penegakan Diare Ditinjau dari Aspek Kesehatan Masyarakat. Dalam : Kongres Nasional II BKGAI. Bandung : BKGAI; 2003: 40-1
17. Santoso B. Beberapa Faktor yang Berpengaruh Terhadap Perjalanan Penyakit Diare Anak. Dalam : Penatalaksanaan Dietetik Penderita Diare Anak. Semarang : BP UNDIP; 1991 : 1-3
18. Sudigbia I. Pengaruh Suplementasi Tempe Terhadap Kecepatan Tumbuh Pada Penderita Diare Anak Umur 6 - 24 Bulan. Universitas Diponegoro; 1990 : 7-37 .
Disertasi
19. Ismail R. Diare Bermasalah . Dalam: Kongres Nasional II BKGAI .Bandung: BKGAI; : 55 - 71
20. Achirul B, Malabsorption Syndrome. Dalam Proceeding Book 12th National Congress of Child Health and 11th Asian Pediatric Federation Conference: Department of Child Health. Sanglah Hospital. Bali: School of Medicine Udayana University; 2002 : 312-20.
21. Schmitz J. Malabsorption. Pediatric Gastrointestinal Disease Dalam : Pathophysiology, Diagnosis and Management. Edisi kedua. Philadelphia: WB Saunders; 1983: 83-93
22. Widaya IW, Gandi. Konsistensi Pelaksanaan Program serta Morbiditas dan Mortalitas Diare di Era Otonomi dan Krisis. Dalam: Kongres Nasional II BKGAI. Bandung: BKGAI; 2003: 45-54
23. Zlatkin S. Other Issues in Infant Nutrition. Dalam : Nutrition for Healthy Term Infants : Toronto: Departement of Pediatrics, University of Toronto; 1998: 33-40
24. Sunil S, Robert E Black, Maharaj K B, Nita B, Anuraj S, Sanja J: Zinc supplementation in young children with acute diarrhea in India: [http:// content.Nejm.org/cgi/content /full/333/23839/](http://content.Nejm.org/cgi/content/full/333/23839/).

25. MacDonald TT, Spencer J. The Ontogeny of the Mucosal Immune System. *Pediatric Gastrointestinal Disease*. Dalam : Pathophysiology, Diagnosis, and Management. Edisi ketiga. Philadelphia: WB Saunders ; 1983:115-23.
26. Randall M G, Lars A H, Peter B. The Mucosal Defense System. Dalam: *Immunologic Disorders in Infant & Child*. Edisi keempat. Philadelphia : WB Saunders; 1996:159-86.
27. American Academy of Pediatrics: The Management of Acute Gastroenteritis in Young Children; 1996 :<http://www.vihealthcare.com/News/Currents/vol1issue1/GastroenteritisinYoung.html>
28. Branski D, Lerner A, Lebenthal E. Chronic Diarrhea and Malabsorption. Dalam : *The Pediatric Clinics of North America. Pediatric Gastroenterology II*. Philadelphia: WB Saunders; 1996: 307-27
29. Putra ST. Konsep Patobiologi dan Imun Mukosa. Dalam : Pitono S, Judajana FM, Suhartono TP, Subiyanto MS. *Penyunting. Immunologi Mukosal Kedokteran*. Surabaya: FK UNAIR; 1997: 27-41.
30. Akib AA. Perjalanan Alamiah Penyakit Alergi dan Upaya pencegahannya. Dalam : *Naskah Lengkap Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan Ilmu Kesehatan Anak XLIV Pendekatan Immunologi Berbagai Penyakit Alergi & Infeksi*. Jakarta : FKUI ; 2001: 126-36
31. Soeparto P. Immunologi Intestinal. Dalam : Pitono S, Judajana FM, Suhartono TP, Subiyanto MS. *Penyunting. Immunologi Mukosal Kedokteran*. Surabaya: FK UNAIR; 1997: 49-101.
32. Matondang CS. Aspek Immunologi Air Susu Ibu. Dalam: *Buku Ajar Alergi Immunologi Anak*. Jakarta: IDAI; 1996:125-26
33. John CJ. Mucosal Immune System. Basic concepts in Immunology. Dalam: *a student's survival guide*. Mc Graw Hill. 1998:115-16
34. Baratawidjaja KG. Antigen dan Antibodi. Dalam : *Imunologi Dasar*. Edisi keempat. Jakarta: FKUI; 2001: 28 – 9
35. Sunoto. Kekebalan dan Pengembangan Imunisasi Penyakit Saluran Pencernaan Makanan. Dalam: *Gastroenterologi Anak Praktis*. Edisi keempat. Jakarta: FKUI; 2003: 43 - 9

36. Merenstein GB, Kaplan DW, Rosemberg AA. Diarrhea. In: Hand Book of Pediatrics. 17th ed. 1994: 556-63.
37. Soeparto P. Sistem Immunologi Intestinal. Dalam: Gastroenterologi Anak Praktis. Edisi keempat. Jakarta: FKUI; 2003:17-34.
38. Claude R, Arnold S, Daniel A. Diarrheal Disorder. Dalam: Walker WA. Pediatric Clinical Gastroenterology. St. Louis: Mosby ;1994:216-33
39. Riedel BD, Ghishan FK. Acute Diarrhea. Dalam: Walker WA. Pediatric Gastrointestinal Disease. St. Louis: Mosby; 1996: 251-60
40. Davidson GP. Viral Causes of Acute Diarrhea During Infancy and Childhood. Dalam : Lebenthal E. Textbook of Gastroenterology and Nutrition in Infancy. 2nd ed. New york: Raven Press, 1989: 1107-116
41. Buller HA. Lactase-phlorizin Hydrolase: An Intestinal Disaccaridase, Biosynthesis, Structure, and processing. Universiteit Van Amsterdam, 1990: 2-48. Disertasi
42. Roy CC, Silvetman AS, Alagille D. Carbohydrate Intolerance. In: Pediatric Clinical Gastroenterology. 4th ed. St Louis: Mosby 1996: 277-88
43. Soeparto P. Jupri LS, Sudarmo SM, Ranuh RG. Diare. Dalam : Gangguan Absorpsi-Sekresi Sindoma Diare. Surabaya: FK UNAIR; 1999: 1-36.
44. Sherman PM. Bacterial overgroth In: M. Allan Walker, PR Durie, Hamilton JR, Walker Smith JA, Watkins JB eds. Pediatric Gastrointestinal Desease. Pathophysiology, Diagnosis, Management, vol I, 2nd ed. St Louis: Mosby 1996: 816-29.
45. Soeparto P. Saluran Cerna pada Keadaan Defisiensi Imun. Dalam : Pitono S, Judajana FM, Suhartono TP, Subiyanto MS. Penyunting. Immunologi Mukosal Kedokteran. Surabaya: FK UNAIR; 1997: 135-53
46. Olson RE. Nutrition and Genetics: An Expanding Frontier. Am J Clin Nutr. 2003; (8): 201-8.
47. Ismail R, Nur BM, dan Harjadi FJ. Fisiologi Traktus Gastrointestinal. Dalam : Gastroenterologi Anak Praktis. Edisi ketiga. Jakarta: FKUI ;2003:1-16.
48. Rosado JL. Separate and Joint Effects of Micronutrient Deficiencies on Linear Growth. J Nutr. 1999: (29) : 531-33

49. Scrimshaw NS. Interactions, Synergism and Antagonism between Nutrition and Infection. *J Nutr.* 2003. (133): 316-21
50. Siregar SP. Pendekatan Immunologis Infeksi Berulang pada Anak. Dalam: *Current Management of Pediatrics Problems*. Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan Ilmu Kesehatan Anak XLVI. Jakarta: FKUI; 2004: 50-6
51. Sudarmo SM. Peranan Probiotik dan Prebiotik dalam Upaya Pencegahan dan Pengobatan Diare pada Anak. Dalam: Kongres Nasional II BKGAI. Bandung: BKGAI; 2003:115-27.
52. Meyer L. Mucosal immunity. New York: American Academy of Pediatrics, Department of Medicine and Immunobiology, Mount Sinai School of Medicine; 2003: 1595-9.
53. Bourlioux P, Braesco V. The Intestine and its are partners for the protection of the host. *Am J Clin Nutr* 2003;78: 675-83.
54. Sudarmo SM. Aspek gastrointestinal pada imunodefisiensi. Dalam: Pitono S, Judajana FM, Suhartono TP, Subiyanto MS. Penyunting. *Imunologi Mukosal Kedokteran*. Surabaya: FK UNAIR; 1997: 171-80.
55. Kresno SB. Unsur-unsur yang Berperan dalam Reaksi imunologik. Dalam: *Imunologi: Diagnosis dan Prosedur Laboratorium*. Edisi ketiga. Jakarta: FKUI; 1996: 10-32.
56. Sudaryat S. Diare. Dalam: *Kapita Selekt Gastroenterologi Anak*. Denpasar: SMF IKA FK UNUD/RS Sanglah; 2005: 1-21