

BAB VI

PEMBAHASAN

Banyak faktor dapat mempengaruhi terjadinya diare berulang pasca suplementasi seng. Kejadian diare berulang dapat merupakan suatu infeksi menetap dimana proses penyembuhan tidak berlangsung dengan baik, infeksi baru oleh patogen lain atau intoleransi makanan akibat fungsi usus yang belum kembali sempurna.⁴ Sehingga peran imunitas pada kejadian diare berulang sangatlah penting. Rerata umur saat pertama kali mengikuti penelitian adalah $11,20 \pm 4,02$ bulan dengan umur termuda 6 bulan dan tertua 24 bulan. Rerata umur pada penelitian ini lebih tinggi dibandingkan pada penelitian Agustina R di Indonesia, yaitu sebesar $8,1 \pm 2,6$ bulan.²³ Sesuai hasil survei angka kesakitan diare oleh DEPKES (2000) menunjukkan kelompok umur 5-14 bulan merupakan kelompok tertinggi penderita diare. Hal ini banyak dikaitkan dengan sistem imunologik intestinal dan kemampuan cadangan regenerasi sel epitel usus, selain fungsi organ lain yang masih terbatas pada bayi. Pada umur 6 – 24 bulan, jumlah air susu ibu sudah mulai berkurang dan pemberian makanan sapih yang kurang nilai gizinya serta nilai kebersihannya.⁶⁹ Subyek pada penelitian ini mayoritas adalah kelompok umur 6-12 bulan, hanya 26,7% berusia > 1 tahun.

Pemberian ASI, termasuk didalamnya pemberian secara ASI eksklusif adalah salah satu cara untuk mencegah terjadinya diare. ASI eksklusif dapat melindungi

saluran cerna dari infeksi dan intoleransi. Selain efek imunitas yang dimiliki ASI, pemberian ASI secara tidak langsung membatasi pajanan terhadap makanan/minuman yang terkontaminasi kuman.³⁸ Sebagian besar subyek mendapatkan PASI disamping ASI, hanya 12,1% yang mendapatkan ASI eksklusif selama 6 bulan. Tidak didapatkan perbedaan bermakna antar kelompok berdasarkan riwayat pemberian ASI, sehingga riwayat ASI eksklusif sebagai faktor perancu pada penelitian ini dapat disingkirkan.

Diare anak dengan malnutrisi cenderung lebih berat, lebih lama dan angka kematiannya lebih tinggi dibandingkan dengan diare pada anak dengan gizi baik. Malnutrisi terjadi melalui mekanisme, meliputi penekanan faktor imunitas, perubahan struktur mukosa usus dan defisiensi mikronutrien seng dan vitamin A. Malnutrisi mengakibatkan kerusakan barrier mukosa sehingga meningkatkan kerentanan terhadap infeksi. Malnutrisi mengganggu produksi dan maturasi dari enterosit baru sehingga merubah morfologi intestinal.³¹ Penelitian ini tidak menyertakan subyek dengan status gizi buruk, sehingga faktor gizi buruk sebagai perancu dapat disingkirkan.

Higiene-sanitasi buruk dapat berakibat masuknya bakteri secara berlebihan ke dalam usus, sehingga dapat mengalahkan pertahanan tubuh yang normal dan akan mengakibatkan tumbuh lampau bakteri.³⁰ Adanya keterbatasan dalam sosial ekonomi akan berpengaruh terhadap kepadatan lingkungan tempat tinggal, penyediaan sumber air bersih, keadaan higiene sanitasi lingkungan yang berhubungan dengan proses transmisi infeksi enterik, khususnya pada negara berkembang. Tingkat pendidikan orang tua berpengaruh terhadap perilaku dan pola hidup, dalam hal ini pendidikan

pengasuh lebih berperan^{30,70} Sosial-budaya mempengaruhi perilaku hidup sehat dan kebersihan diri dan kemudian berperan dalam mengurangi masuknya patogen usus.³⁹ Sebuah penelitian di Brazil yang mengamati perilaku hygiene (misalnya minum air matang, cuci tangan, dll.) memberikan hasil anak-anak perilaku hygiene positif berisiko lebih jarang mengalami diare (RR 2,22, CI 95%: 1,75-2,81).⁷¹ Pengelompokan hygiene-sanitasi pada penelitian ini berdasarkan indikator higienitas Departemen Kesehatan RI tahun 2005, dimana dikatakan baik bila memenuhi empat dari 10 indikator kesehatan lingkungan yaitu tersedianya jamban, ventilasi yang cukup, terdapat akses air bersih dan terdapat aliran pembuangan. Berdasarkan hal tersebut, subyek sebagian besar termasuk dalam kelompok hygiene-sanitasi baik. Tidak bermaknanya status hygiene-sanitasi terhadap kejadian diare berulang dimungkinkan dasar pengelompokan yang belum menyentuh aspek hygiene-sanitasi perseorangan, misalnya cara pemakaian botol susu, proses penyiapan makanan, kebiasaan cuci tangan, kebersihan rumah dan hal lain.

Kerusakan mukosa usus terjadi pada diare. Selain disebabkan oleh invasi dan kerusakan oleh bakteri secara langsung, tetapi mungkin karena efek toksin bakteri pada permukaan epitel. Pada infeksi yang disebabkan oleh rotavirus, kesembuhan rata-rata terjadi dalam 2-4 minggu sesudah infeksi, namun dapat pula berlanjut hingga 4-8 minggu pada bayi di bawah usia 6 bulan.⁵ Pada beberapa anak, diare akan menetap disebabkan penyembuhan villi tidak sempurna, terutama pada epitel bayi di mana pemulihan seluler lambat.²⁷ Suplementasi seng maupun probiotik akan mempengaruhi derajat kerusakan mukosa, baik secara langsung atau tidak. Pada

penelitian ini tidak dilakukan pemeriksaan histopatologi mukosa usus untuk menilai derajat kerusakan mukosa yang terjadi.

Pada penelitian ini tidak didapatkan perbedaan bermakna secara statistik pada kejadian diare berulang setelah suplementasi yang dilakukan saat perawatan di rumah sakit pada keempat kelompok. Hal ini berbeda dengan penelitian sebelumnya yang menunjukkan adanya efek positif suplementasi seng. Baqui dkk, di Bangladesh melaporkan insiden diare yang lebih rendah 15% pada kelompok yang diberikan seng.⁵⁶ Penelitian Bhandari,dkk. memberikan suplementasi seng pada anak umur 6 bulan - 3 tahun selama 4 bulan di daerah miskin perkotaan di India didapatkan penurunan kejadian diare.¹⁴ Penelitian di Indramayu, pada 719 bayi dengan suplementasi seng menunjukkan insiden diare selama enam bulan pengamatan lebih rendah dibandingkan kelompok Fe atau Fe dan Seng bersamaan.¹³ Perbedaan ini mungkin disebabkan karena penelitian-penelitian sebelumnya adalah penelitian berbasis komunitas. Penelitian ini melakukan pengamatan pada subyek yang sebelumnya dirawat di rumah sakit karena diare cair akut sehingga memungkinkan adanya perbedaan derajat sakit dibandingkan penelitian berbasis komunitas. Beberapa penelitian yang menunjukkan insiden diare lebih rendah pada kelompok seng adalah penelitian di tingkat komunitas dengan jumlah subyek yang besar. Penelitian ini hanya mengikuti subyek penelitian sebelumnya, dimana subyek dihitung sesuai dengan jumlah sampel minimal, tidak dilakukan penghitungan ulang jumlah sampel.

Kadar seng serum dipengaruhi oleh banyak faktor, antara lain masukan dari diet, suplementasi seng dan kehilangan seng melalui diare. Suplementasi seng akan

memperbaiki fungsi sel imun, termasuk hipersensitivitas tipe lambat dan meningkatkan jumlah limfosit CD4 (*helper*). Suplementasi seng akan bermakna dalam meningkatkan imunitas pada keadaan defisiensi seng sebelumnya. Banyaknya seng yang diabsorpsi berkisar antara 15-40%, tergantung pada status seng. Absorpsi seng akan lebih efisien pada seseorang dengan status seng rendah dibanding pada status seng tinggi.⁴⁴ Semua subyek memiliki kadar seng serum normal pada saat awal pengamatan, tidak didapatkan adanya defisiensi seng. Hal ini dapat menjadi alasan mengapa penelitian ini tidak bermakna, kemungkinan suplementasi seng yang diberikan menjadi kurang efektif pada keadaan tanpa defisiensi seng.

Tubuh mempunyai kemampuan untuk memelihara homeostasis seng dalam keadaan diet dengan kandungan seng rendah maupun tinggi. Normalnya asupan seng manusia berkisar antara 107-231 mol/hari (6-15 mg/hari). Asupan seng kurang dari 10 mg/kg atau lebih dari 15 mg/kg akan membuat mekanisme homeostatik tidak cukup untuk memelihara kandungan seng tubuh, sehingga terjadi zinc loss atau akumulasi seng dalam tubuh.⁷² Pada penelitian ini dilakukan penilaian asupan seng selama pengamatan, didapatkan rerata asupan seng adalah $4,26 \pm 1,71$ mg/hari, di bawah normal. Asupan seng yang rendah dapat mengakibatkan *zinc loss*. Selama diare terjadi pengeluaran seng yang berlebihan. Ruel melaporkan bahwa anak dengan diare akut yang dirawat di rumah sakit terjadi kehilangan seng 6,08 mikrogram/kgBB/jam. Pemberian seng secara oral dapat menggantikan pengeluaran seng selama diare.⁷³ Penelitian Baqui di India mendapatkan hasil peningkatan

konsentrasi seng serum setelah suplementasi sehingga mempertahankan status seng dalam masa penyembuhan.⁴⁷ Penelitian ini melakukan pemeriksaan seng pasca suplementasi untuk mengetahui kadar seng serum pasca suplementasi, namun didapatkan kesulitan dalam pengambilan sampel darah subyek. Sebagian besar orang tua subyek menolak untuk pengambilan darah ulang, sehingga kadar seng pasca suplementasi tidak dapat dianalisa. Diperkirakan *zinc loss* berlebihan akibat asupan rendah dan kehilangan karena diare, sehingga dapat menjadi alasan mengapa penelitian ini tidak bermakna dalam pengaruhnya terhadap kejadian diare berulang.

Pemberian probiotik terbukti bermanfaat pada pengelolaan diare dalam beberapa penelitian terdahulu. Mekanisme probiotik dalam mencegah diare, terutama tampak pada diare karena bakteri. Probiotik memproduksi substansi antimikrobial, berkompetisi dalam mendapatkan nutrisi yang dibutuhkan untuk pertumbuhan patogen, berkompetisi dalam menghambat ikatan patogen dengan mukosa usus, memodifikasi reseptor toksin atau antitoksin dan menstimulasi respon sistem imun spesifik dan non spesifik. McFarland dkk. melakukan studi meta analisis terhadap penelitian-penelitian yang memberikan terapi tambahan probiotik pada pengelolaan diare, menyimpulkan bahwa probiotik efektif dalam mencegah diare (RR 0,39, 95%CI 0,27-0,55).²⁰ Namun pada penelitian ini pemberian probiotik tidak didapatkan perbedaan bermakna dalam mencegah diare berulang, meskipun rerata waktu timbulnya diare berulang relatif lebih lama daripada kelompok yang hanya diberikan terapi baku. Pemilihan subyek dengan usia lebih muda pada penelitian

memungkinkan adanya perbedaan hasil, karena dengan usia muda terdapat perbedaan pada imunitas.

Berdasarkan efek positif pada pemberian seng dan probiotik, dipikirkan untuk pemberiannya secara bersamaan. Penelitian yang pernah ada, dengan pemberian diet susu formula dengan penambahan fortifikasi seng dan probiotik, terbukti menurunkan durasi diare, namun tidak melaporkan tentang insiden diare.^{22,23} Pada penelitian ini seng dan probiotik diberikan dalam bentuk suplementasi, dapat menjadi alasan mengapa tidak terdapat perbedaan rerata survival diare, meskipun didapatkan rerata yang lebih lama dibandingkan kelompok yang lain. Bentuk fortifikasi mungkin lebih mudah diabsorpsi, tidak terjadi interaksi bila dua elemen terdapat pada produk makanan atau dalam keadaan diet *ligand*.¹⁹

Penelitian ini adalah sebuah penelitian observasional. Pengamatan dilakukan oleh beberapa orang petugas yang secara bergantian melakukan kunjungan rumah setiap 2 minggu sekali. Kejadian diare didapatkan berdasarkan laporan orang tua atau pengasuh. Kemungkinan timbulnya diare berulang tidak dilaporkan oleh orang karena lupa atau alasan lain, meskipun telah diberikan lembaran pemantauan harian yang telah diedukasikan sebelumnya. Selain itu, kemungkinan adanya perubahan perilaku pada orang tua dan pengasuh baik sebagai hasil edukasi yang diberikan selama perawatan di rumah sakit atau karena orang tua atau pengasuh mengetahui anak sebagai subyek penelitian, hal ini dapat menurunkan kejadian diare berulang pasca suplementasi.

Berdasarkan tempat tinggalnya, sesuai urutan lima terbanyak, subyek terbanyak tinggal di wilayah Semarang Utara, Gajahmungkur, Semarang timur, Semarang Selatan, dan Semarang Barat. Hal ini berbeda dengan data profil kesehatan tahun 2007 kota Semarang. Kasus diare pada balita berdasarkan urutan terbanyak ditemukan di kecamatan Genuk, Semarang barat, Semarang timur, Tembalang dan Semarang Utara. Perbedaan dengan hasil penelitian ini kemungkinan karena letak RS Dr. Kariadi di kecamatan Gajah mungkur sehingga subyek yang lebih banyak di bawa ke RS Dr. Kariadi adalah berasal dari kecamatan sekitarnya. Selain itu, subyek hanyalah kasus diare yang memerlukan rawat inap. Berdasarkan data, sebagian besar tempat tinggal subyek di daerah Semarang utara berada di kawasan perkampungan nelayan, padat penduduk dan sering terkena rob, sehingga berpengaruh terhadap higiene sanitasi, terutama dalam pengadaan air bersih.

Ada beberapa keterbatasan pada penelitian ini. Kejadian diare berulang dapat merupakan suatu infeksi menetap dimana proses penyembuhan tidak berlangsung dengan baik, infeksi baru oleh patogen lain atau intoleransi makanan akibat fungsi usus yang belum kembali sempurna.⁴ Adanya keterbatasan pada penelitian ini diantaranya adalah tidak dapat memeriksa histopatologi mukosa usus untuk menilai derajat kerusakan mukosa akibat diare. Analisa terhadap kadar seng pasca suplementasi tidak dapat dilakukan karena orang tua menolak untuk pengambilan darah pasca pengamatan. Keterbatasan lain adalah penelitian ini tidak memeriksa fungsi imun secara subyektif. Pemeriksaan fungsi PMN, sel NK, jumlah $INF\gamma$, jumlah komplemen, jumlah limfosit T dan B serta rasio CD4:CD8 dapat

memperkirakan status imunitas. Hal ini perlu dilakukan mengingat baik seng dan probiotik dapat mempengaruhi status imunitas subyek. Pada penelitian ini ditemukan banyak sekali faktor perancu. Perhitungan sampel seharusnya memperhitungkan faktor perancu yang ada, dimana 10 sampel mewakili 1 faktor perancu. Penelitian ini adalah penelitian lanjutan yang hanya mengikuti subyek sesuai perhitungan sampel sesuai perhitungan besar sampel pada studi I. Penelitian ini tidak menghitung ulang besar sampel minimal.