



**UNIVERSITAS INDONESIA**

**PERAN FAKTOR GENETIK ROTAVIRUS TERHADAP  
KEPARAHAN DIARE INFEKSI AKUT PADA BAYI DAN  
ANAK BALITA DI INDONESIA**

**DISERTASI**

**ERLIN LISTIYANINGSIH  
NPM: 0706223021**

**FAKULTAS KESEHATAN MASYARAKAT  
PROGRAM STUDI ILMU EPIDEMIOLOGI  
UNIVERSITAS INDONESIA  
DEPOK, JULI 2012**



**UNIVERSITAS INDONESIA**

**PERAN FAKTOR GENETIK ROTAVIRUS TERHADAP  
KEPARAHAN DIARE INFEKSI AKUT PADA BAYI DAN  
ANAK BALITA DI INDONESIA**

**DISERTASI**

**Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Doktor  
dalam ilmu Epidemiologi Klinik pada Universitas Indonesia  
di bawah pimpinan Rektor Universitas Indonesia  
Prof. Dr. Der Soz. Gumilar Rusliwa Sumantri  
Untuk dipertahankan di hadapan Senat Akademik Universitas Indonesia  
Pada hari Selasa, tanggal 3 Juli 2012, pukul 10.00 WIB**

**ERLIN LISTIYANINGSIH  
NPM: 0706223021**

**FAKULTAS KESEHATAN MASYARAKAT  
PROGRAM STUDI ILMU EPIDEMIOLOGI  
KEKHUSUSAN EPIDEMIOLOGI KLINIK  
UNIVERSITAS INDONESIA  
DEPOK, JULI 2012**

## SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan dibawah ini, saya:

Nama : ERLIN LISTIYANINGSIH  
NPM : 0706223021  
Mahasiswa Program : ILMU EPIDEMIOLOGI  
Tahun Akademik : 2007/2008

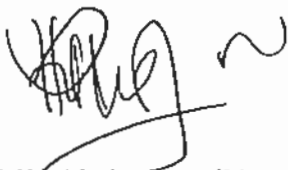
Menyatakan bahwa saya tidak melakukan kegiatan plagiat dalam penulisan disertasi saya yang berjudul:

**'Peran faktor genetik rotavirus terhadap keparahan diare infeksi akut pada bayi dan balita di Indonesia'**

Apabila suatu saat nanti terbukti saya melakukan plagiat maka saya akan menerima sanksi yang telah ditetapkan

Demikian surat pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya.

Depok, 3 Juli 2012



(Erlin Listiyaningsih)

## HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Disertasi ini adalah hasil karya saya sendiri,  
dan semua sumber baik yang dikutip maupun dirujuk  
telah saya nyatakan dengan benar.

Nama : ERLIN LISTIYANINGSIH  
NPM : 0706223021  
Tanda Taugan



Tanggal : 3 Juli 2012

## HALAMAN PENGESAHAN

Disertasi ini diajukan oleh

Nama : ERLIN LISTIYANINGSIH

NPM : 0706223021


Program Studi : Ilmu Epidemiologi

Judul Disertasi : **PERAN FAKTOR GENETIK ROTAVIRUS TERHADAP  
KEPARAHAN DIARE INFEKSI AKUT PADA BAYI DAN  
ANAK BALITA DI INDONESIA**

Telah berhasil dipertahankan di hadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Doktor pada Program Studi Epidemiologi Klinik, Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Indonesia.

### DEWAN PENGUJI

Tanda tangan

Promotor : **Prof. Nuning MK Masjkuri, dr, MPH, DrPH** (  )

Kopromotor 1 : **Mondastri K. Sudaryo, dr, MS, DSc.** (  )

Kopromotor 2 : **Dr. Pramita G. Dwipoerwantoro, dr.SpA (K)** (  )

Ketua Tim : **Prof. Dr. Soedarto Ronoatmodjo, dr, MSc** (  )

Anggota : **Prof. Dr. Adi Hidayat, dr, MS.** (  )

: **Asri C. Adisasmita, dr, MPH, PhD.** (  )

: **Anis Karuniawati, dr, SpMK, PhD.** (  )

: **Dr. Julitasari Sundoro, dr, MSc,** (  )

Ditetapkan di : Depok

Tanggal : 3 Juli 2012

## KATA PENGANTAR

Alhamdulillah, puji syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT, karena atas izin, dan limpahan berkah serta rahmat-Nya, penulis dapat menyelesaikan disertasi ini.

Penulisan menyadari bahwa, selesainya disertasi ini adalah karena adanya kesempatan, bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, ijin penulis dengan kerendahan hati mengucapkan penghargaan dan terimakasih yang tak terhingga kepada:

Yang terhormat Prof. Dr. der Soz. Gumilar Rusliwa Sumantri, Rektor Universitas Indonesia, yang telah berkenan memberi kesempatan kepada penulis untuk mengajukan disertasi ini.

Yang terhormat Drs. Bambang Wispriyono, Apt. PhD., Dekan Fakultas Kesehatan Masyarakat atas kesempatan yang telah beliau berikan kepada penulis untuk mengikuti program studi Doktor ini.

Yang terhormat Prof. Nuning MK Masjkuri, dr, MPH, DrPH yang telah berkenan menjadi promotor. Beliau telah menyediakan waktu, tenaga, dan pikiran, dan dengan sabar mengarahkan dan membimbing penulis dalam penyusunan disertasi ini.

Yang terhormat Mondastri K. Sudaryo, dr, MS, DSc yang telah berkenan menjadi pembimbing akademik sekaligus Kopromotor, serta memberikan bimbingan dan asupan yang berharga terutama dari sisi substansi metodologi.

Yang terhormat Dr. Pramita G. Dwipoerwantoro, dr. SpA (K) yang telah berkenan menjadi Kopromotor. Ditengah kesibukan beliau sebagai klinisi di RSCM dan pengajar di FKUI, beliau selalu memberikan semangat dan menyediakan waktu untuk memberikan bimbingan, dan asupan dengan cermat terutama dari substansi klinis pediatrik yang amat berharga dalam memperkaya penulisan disertasi ini.

Yang terhormat Prof. Dr. Soedarto Ronoatmodjo, dr, MSc., yang telah berkenan menjadi Ketua tim Penguji dan selalu dengan sabar dan bijaksana memberikan jalan keluar atau kesimpulan dari beragam koreksi dan masukan, serta memberikan asupan yang cermat mulai dari tahap persiapan sampai tahap akhir penulisan disertasi ini.

Yang terhormat Prof. Dr. Adi Hidayat, dr, MS.; ditengah kesibukan beliau sebagai Guru besar di Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti, masih menyempatkan dan bersedia menjadi penguji, memberikan masukan dengan detail serta bimbingan yang amat berharga untuk pengkayaan disertasi ini.

Yang terhormat Asri C. Adisasmita, dr, MPH, PhD., yang telah berkenan menjadi penguji. Dengan berbagai aktifitas tanggung jawab, dan banyaknya mahasiswa

bimbingan beliau, namun beliau tetap intens, detail, cermat, dan sabar memberikan masukan yang sangat berharga, khususnya dalam hal metodologi dan substansi epidemiologi untuk meningkatkan kualitas disertasi ini.

Yang terhormat Anis Karuniawati, dr, SpMK, PhD. Yang telah bersedia menjadi penguji meskipun kesibukan beliau sebagai Kepala Departemen Mikrobiologi sangat tinggi. Beliau juga sangat detail dan cermat memberikan asupan khususnya dari sisi mikrobiologi.

Yang terhormat Dr. Julitasari Sundoro, dr, MPH, sekretaris eksekutif Komite Aksi Penasehat Imunisasi (*Indonesia Technical Advisory Group on Immunization*) yang telah bersedia menjadi penguji, dan memberikan asupan detail yang berharga.

Badan Litbang KemenKes; Dr. drg. Magdarina D. Agtini (dan almarhumah dr. Endang R. Sedyaningsih, MPH. DrPH.), dan CDR. Shanon D. Ptnam dari United States Naval Medical research Unit No.2 (US NAMRU-2) yang telah mengizinkan penulis memakai data penelitian berjudul 'Patogen-patogen enterik penyebab diare infeksi akut pada bayi dan anak-anak di Indonesia' (*Enteric pathogen causing acute diarrhea among children in Indonesia*) untuk penulis olah sebagai penelitian ini.

Yang penulis hormati sahabat Dr Besral yang telah bersedia membimbing penulis dalam analisa data, serta sahabat-sahabat peserta program Doktor lainnya; Curie, MPH. yang selalu memberi inspirasi, Dr Evi Martha, Dr dr Sandy, Dr Jusuf, Dr Prita, Joko I, Mkes. dan sahabat-sahabat semua yang tidak bisa saya sebut satu persatu, sungguh sahabat seperjuangan yang telah banyak melewati suka dan berjuang bersama dalam menyelesaikan program doktor, terimakasih banyak inspirasi, semangat dan keakraban kekeluargaan yang tidak akan pernah terlupakan.

Sembah sujud penulis haturkan kepada bapak Soedarno (Almarhum) dan Ibu Tri soedarmo, ayahanda dan Ibunda tercinta yang selalu mendoakan keberhasilan penulis dan putra putrinya, dan selalu memberi kasih sayang dan tauladan terbaik. Kakak-kakak dan adik-adik tersayang (mba Ety & mas Gunawan, mas Tono & mba Kenis, mas Didik & mba Ade, Yudi & Nur, Erlis & Gembong, Fery & Asni), terimakasih untuk kehangatan keluarga, dukungan semangat, dan doa yang diberikan sehingga penulis dapat menyelesaikan pendidikan dan disertasi ini. Anak-anakku, belahan jiwaku tercinta; Rucita Nur Shadrina, Bramastio Putra Utama dan Inayati Suryani, karena kalianlah semua mimpi dan kekuatan itu datang, dan dengan ridho dan rahmat Alloh SWT semua perjuangan ini sampai pada akhir.

Akhir kata, semoga Tuhan Yang Maha Esa berkenan membalas dengan berlipat segala kebaikan semua pihak yang telah membantu. Dan semoga disertasi ini membawa manfaat bagi pengembangan ilmu.

Depok, 3 Juli 2012  
Erlin Listiyaningsih

**HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI  
KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

---

Sebagai sivitas akademik Universitas Indonesia, saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : ERLIN LISTIYANINGSIH

NPM : 0706223021

Program Studi : Doktor Epidemiologi Klinik

Departemen : Epidemiologi

Fakultas : Kesehatan Masyarakat

Jenis karya : Disertasi

demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Indonesia **Hak Bebas Royalti Noneksklusif (*Non-exclusive Royalty-Free Right*)** atas karya ilmiah saya yang berjudul :

“Peran Faktor Genetik Rotavirus Terhadap Keparahan Diare Infeksi Akut Pada Bayi Dan Anak Balita Di Indonesia”

beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini Universitas Indonesia berhak menyimpan, mengalihmedia/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan mempublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Depok

Pada tanggal : 3 juli, 2012

Yang menyatakan



( Erlin Listiyaningsih)



## ABSTRAK

Nama : Erlin Listiyaningsih  
Program Studi : Epidemiologi Klinik  
Judul : Peran Faktor Genetik Rotavirus Terhadap Keparahan Diare Infeksi Akut Pada Bayi Dan Anak Balita Di Indonesia

Penelitian ini menilai peran genetik rotavirus terhadap keparahan diare pada populasi bayi dan balita di rumah sakit dan puskesmas, pada 2005–2008. Keanekaragaman genotipe rotavirus sangat tinggi; 7 variasi genotipe umum (didominasi G1P[8]) dan 52 genotipe tidak umum (didominasi G4G9P[8]). Rotavirus genotipe tidak umum terdistribusi merata di rumah sakit dan puskesmas. Terhadap genotipe umum, genotipe tidak umum mempunyai PR 1,2 pada keparahan diare. Karakter gen VP7 berperan penting/menentukan peran genotipe GP pada keparahan. Status nutrisi memodifikasi efek peran genotipe pada keparahan diare. Faktor umur dan faktor pemberian sendiri antibiotik secara independen berperan menentukan keparahan. Koinfeksi tidak signifikan merubah derajat keparahan diare infeksi yang diakibatkannya.

Kata kunci:  
Genetik rotavirus, diare infeksi parah

## ABSTRACT

Name : Erlin Listiyaningsih  
Study Program : Clinical Epidemiology  
Title : Rotavirus genotypes and severity of acute infectious diarrhea of Indonesia babies and children under five year of age

This study assessed the rotavirus genetic role on diarrhea severity in infants and young children population in hospitals and primary health centers, at 2005-2008. Genotype diversity of rotavirus is very high; 7 variations common genotype (dominated by G1P[8]) and 52 uncommon genotypes (predominantly G4G9P[8]). Rotavirus uncommon genotypes are distributed equally in both health centers. Against common genotypes, uncommon genotypes have a PR 1.2 in the severity of diarrhea. VP7 genes play an important character and define the role of GP genotype. Nutritional status modify the effects of genotype on the severity of diarrhea. Age and antibiotic are risk factors for severity of diarrhea, independently. Coinfection did not significantly alter the degree of severity of acute infectious diarrhea.

Key words: rotavirus genotypes, severe infectious diarrhea

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL .....	i
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS .....	ii
LEMBAR PENGESAHAN .....	iii
UCAPAN TERIMA KASIH .....	iv
LEMBAR PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH .....	vi
ABSTRAK .....	vii
DAFTAR ISI .....	viii
DAFTAR TABEL .....	xi
DAFTAR GAMBAR .....	xiv
DAFTAR SINGKATAN.....	xv
<b>1.PENDAHULUAN .....</b>	<b>1</b>
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	6
1.3 Pertanyaan Penelitian .....	7
1.4 Tujuan Penelitian .....	7
1.4.1 Tujuan Umum .....	7
1.4.2 Tujuan Khusus .....	8
1.5 Manfaat Penelitian .....	8
1.5.1 Manfaat untuk Pengetahuan .....	8
1.5.2 Manfaat untuk Praktisi Kesehatan dan Ilmuwan .....	9
1.5.3 Manfaat untuk Masyarakat .....	9
1.5.4 Manfaat untuk Penelitian Berikutnya .....	9
<b>2.TINJAUAN PUSTAKA .....</b>	<b>10</b>
2.1 Diare Infeksi dan Kejadian Keparahan.....	10
2.2 Rotavirus .....	13
2.2.1 Infeksi Rotavirus di Indonesia .....	13
2.2.2 Karakter genom Rotavirus .....	14
2.2.3 Keanekaragaman Rotavirus dan keparahan diare .....	18
2.2.4 Penularan, siklus hidup dan infeksi Rotavirus .....	20
2.2.5 Identifikasi dan karakterisasi Rotavirus .....	22
2.3 Sistim Imunitas Tubuh .....	23
2.3.1 Sistem Imun – Nutrisi .....	26
2.3.2 Sistem Imun – ASI .....	30
2.3.3 Sistem Imun – Probiotik .....	32
2.3.4 Vaksinasi .....	35
2.4 Lingkungan Fisik .....	39
2.5 Kehidupan Sosial .....	40

2.6 Penatalaksanaan Kasus dan Pelayanan Kesehatan .....	41
2.6.1 Pendidikan Ibu .....	42
2.6.2 Pemberian Cairan Rehidrasi melalui Oral .....	43
2.6.3 Pemberian Antibiotik .....	45
2.6.4. Penatalaksanaan Diare .....	47
2.7 Koinfeksi .....	50
<b>3. KERANGKA KONSEP, HIPOTESA, DEFINISI OPERASIONAL</b> .....	<b>53</b>
3.1 Kerangka Teori .....	53
3.2 Konsep Penelitian.....	57
3.3 Hipotesis Penelitian .....	59
3.4 Definisi Operasional .....	59
3.4.1 Variabel Dependen: Keparahan Penyakit Diare Infeksi Akut .....	60
3.4.2 Variabel Independen: Faktor Genetik Rotavirus .....	67
3.4.3 Faktor-faktor Risiko Penyerta .....	68
3.4.3.1 Faktor Status Imunitas .....	68
3.4.3.2 Faktor Perawatan di rumah .....	69
3.4.3.3 Koinfeksi .....	70
<b>4. METODOLOGI</b> .....	<b>72</b>
4.1 Desain Penelitian .....	72
4.2 Populasi dan Sampel .....	72
4.3 Waktu dan Tempat Penelitian.....	76
4.4 Etika Penelitian .....	77
4.5 Pengolahan dan Analisa Data .....	78
<b>5. HASIL</b> .....	<b>80</b>
5.1 Subyek Penelitian .....	80
5.2 Karakteristik Subyek Penelitian Berdasarkan Jenis kelamin, Umur, Status Gizi, ASI, Pendidikan Ibu, Pemberian ORS dan Antibiotik Awal .....	82
5.3 Gambaran Klinis Subyek Penelitian .....	84
5.4 Gambaran Nilai Skor pada tiap Variabel Penyusun Sistem Skor untuk Menilai Keparahan .....	86
5.5 Tipe Genetik (Genotipe) Rotavirus .....	87
5.6 Karakter Skor terhadap Genotipe Rotavirus .....	92
5.7 Menentukan Status Keparahan .....	93
5.8 Hubungan antara Genotipe Rotavirus dan Keparahan Diare pada Kelompok yang Terinfeksi Rotavirus saja .....	96
5.9 Hubungan antara Genotipe Rotavirus dan Keparahan Diare pada Kelompok yang Terinfeksi Rotavirus dan Koinfeksi dengan Patogen lain .....	106
5.10 Pemodelan Hubungan antara Genotipe Rotavirus dan Keparahan Diare .....	118

<b>6.PEMBAHASAN .....</b>	<b>131</b>
6.1 Keterbatasan Penelitian .....	131
6.1.1 Desain Penelitian .....	131
6.1.2 Bias Seleksi .....	133
6.1.3 Bias Informasi .....	135
6.1.3.1 <i>Recall bias</i> .....	135
6.1.3.2 Bias Klasifikasi .....	136
6.2 Populasi Penelitian .....	138
6.3 Variasi Genotipe Rotavirus .....	141
6.4 Kejadian Keparahan Diare .....	150
6.5 Hubungan Genotipe Rotavirus dan Keparahan Diare .....	151
6.6 Pengaruh Faktor Risiko Penyerta Lain pada Hubungan Genotipe Rotavirus dan Keparahan Diare .....	155
<b>7.KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>161</b>
7.1 Kesimpulan .....	161
7.2 Saran .....	163
<b>DAFTAR ACUAN .....</b>	<b>165</b>
<b>LAMPIRAN .....</b>	<b>178</b>

## DAFTAR TABEL

Tabel 3.1	Tabel perhitungan Sistem Skoring .....	61
Tabel 4.1	Distribusi sampel pada <i>penelitian payung</i> .....	73
Tabel 4.2	Daftar Rumah sakit dan Puskesmas tempat penelitian.....	77
Tabel 5.1	Distribusi Perolehan Sampel Selama Periode September 2005 – April 2008 .....	81
Tabel 5.2	Gambaran Karakter Subyek Penelitian (Dengan Variabel Katagorik) .....	83
Tabel 5.3	Gambaran Karakter Subyek Penelitian (Dengan Variabel Numerik) .....	83
Tabel 5.4	Gambaran Karakter Klinis Subyek penelitian .....	85
Tabel 5.5	Gambaran Nilai Skor pada tiap Variabel penyusun sistem skoring .....	86
Tabel 5.6	Variasi tipe gen VP7 (Tipe G) yang ditemukan .....	88
Tabel 5.7	Variasi tipe gen VP4 (Tipe P) yang ditemukan .....	89
Tabel 5.8.a	Variasi Genotipe (Kombinasi tipe G dan tipe P) Umum Rotavirus .....	90
Tabel 5.8.b	Variasi Genotipe (Kombinasi tipe G dan tipe P) Tidak Umum Rotavirus .....	90
Tabel 5.9	Prevalensi Genotipe GP, Tipe G dan Tipe P Tidak umum dan Umum di Rumah Sakit dan Puskesmas .....	91
Tabel 5.10	Prevalensi Genotipe GP, Tipe G dan Tipe P Tidak umum dan Umum pada setiap kota .....	92
Tabel 5.11	Karakter Total skor pada Genotipe-genotipe Rotavirus .....	93
Tabel 5.12	Hasil Analisis Besarnya Area Diskriminasi .....	94
Tabel 5.13	Koordinat Kurva ROC .....	95
Tabel 5.14	Hubungan Genotipe Rotavirus dengan Keparahan Diare pada kelompok yang terinfeksi rotavirus saja .....	96
Tabel 5.15	Faktor Jenis Kelamin pada Hubungan Genotipe Rotavirus dengan Keparahan Diare pada kelompok yang terinfeksi rotavirus saja .....	98
Tabel 5.16	Faktor Umur pada Hubungan Genotipe Rotavirus dengan Keparahan Diare pada kelompok yang terinfeksi rotavirus saja .....	99
Tabel 5.17	Faktor Status Nutrisi pada Hubungan Genotipe Rotavirus dengan Keparahan Diare pada kelompok yang terinfeksi rotavirus saja .....	100

Tabel 5.18	Faktor Status ASI pada Hubungan Genotipe Rotavirus dengan Keparahan Diare pada kelompok yang terinfeksi rotavirus saja .....	102
Tabel 5.19	Faktor Pendidikan Ibu pada Hubungan Genotipe Rotavirus dengan Keparahan Diare pada kelompok yang terinfeksi rotavirus saja .....	103
Tabel 5.20	Faktor Terapi Awal Dirumah pada Hubungan Genotipe Rotavirus dengan Keparahan Diare pada kelompok yang terinfeksi rotavirus saja .....	105
Tabel 5.21	Hubungan Genotipe Rotavirus dengan Keparahan Diare pada kelompok terinfeksi rotavirus dan patogen lain .....	106
Tabel 5.22	Faktor Jenis Kelamin pada Hubungan Genotipe Rotavirus dengan Keparahan Diare pada Kelompok yang terinfeksi rotavirus dan Koinfeksi dengan Patogen lain .....	106
Tabel 5.23	Faktor Umur pada Hubungan Genotipe Rotavirus dengan Keparahan Diare pada Kelompok yang terinfeksi rotavirus dan Koinfeksi dengan Patogen lain .....	109
Tabel 5.24	Faktor Status Nutrisi pada Hubungan Genotipe Rotavirus dan Keparahan Diare pada Kelompok terinfeksi rotavirus dan Koinfeksi dengan Patogen lain .....	110
Tabel 5.25	Faktor Status ASI pada Hubungan Genotipe Rotavirus dengan Keparahan Diare pada Kelompok yang terinfeksi rotavirus dan Koinfeksi dengan Patogen lain .....	112
Tabel 5.26	Faktor Pendidikan Ibu pada Hubungan Genotipe Rotavirus dengan Keparahan Diare pada Kelompok yang terinfeksi rotavirus dan Koinfeksi dengan Patogen lain .....	114
Tabel 5.27	Faktor Terapi Awal pada Hubungan Genotipe Rotavirus dengan Keparahan Diare pada Kelompok yang terinfeksi rotavirus dan Koinfeksi dengan Patogen lain .....	115
Tabel 5.28	Perbedaan Nilai <i>crude</i> , <i>adjusted</i> , dan PR pada setiap strata dari hubungan antara Genotipe GP dan Kejadian Keparahan .....	116
Tabel 5.29	Perbedaan Nilai <i>crude</i> , <i>adjusted</i> , dan <i>stratififed</i> PR dari hubungan antara Tipe G dan Kejadian Keparahan .....	117
Tabel 5.30	Perbedaan Nilai <i>crude</i> , <i>adjusted</i> , dan <i>stratififed</i> PR dari hubungan antara Tipe P dan Kejadian Keparahan .....	117
Tabel 5.31	Analisa bivariat pada hubungan antara Genotipe rotavirus dan Kejadian keparahan diare, Secara umum dan Stratifikasi pada jenis infeksi .....	119
Tabel 5.32	<i>Gold Cox-proportional hazard model</i> untuk Kejadian Keparahan dan hubungannya dengan Genotipe GP.....	120
Tabel 5.33	<i>Gold Cox-proportional hazard model</i> untuk Kejadian Keparahan dan hubungannya dengan Tipe G.....	121

Tabel 5.34	<i>Gold Cox-proportional hazard model</i> untuk Kejadian Keparahan dan hubungannya dengan Tipe P.....	122
Tabel 5.35	Perubahan Nilai PR dari hubungan antara Genotipe GP dan Kejadian Keparahan pada proses penentuan variabel konfounding.....	123
Tabel 5.36	Perubahan Nilai PR dari hubungan antara Tipe G dan Kejadian Keparahan pada proses penentuan variabel konfounding .....	123
Tabel 5.37	Perubahan Nilai PR dari hubungan antara Tipe P dan Kejadian Keparahan pada proses penentuan variabel konfounding .....	124
Tabel 5.38	Uji <i>Breslow-Day</i> pada Variabel-variabel yang diduga dapat memodifikasi hubungan genotipe GP rotavirus dan kejadian keparahan diare .....	125
Tabel 5.39	Uji <i>Breslow-Day</i> pada Variabel-variabel yang diduga dapat memodifikasi hubungan tipe G rotavirus dan kejadian keparahan diare .....	125
Tabel 5.40	Uji <i>Breslow-Day</i> pada Variabel-variabel yang diduga dapat memodifikasi hubungan tipe P rotavirus dan kejadian keparahan diare .....	126
Tabel 5.41	Model akhir dari <i>Cox-proportional hazard model</i> untuk Hubungan antara Genotipe GP Rotavirus dan Kejadian Keparahan Diare.....	127
Tabel 5.42	Model akhir dari <i>Cox-proportional hazard model</i> untuk Hubungan antara Tipe G Rotavirus dan Kejadian Keparahan Diare.....	128
Tabel 5.43	Hubungan antara Genotipe GP Rotavirus dan Kejadian Keparahan Diare dengan adanya interaksi antara genotipe GP dan status nutrisi .....	129
Tabel 5.44	Hubungan antara Tipe G Rotavirus dan Kejadian Keparahan Diare dengan adanya interaksi antara tipe G dan status nutrisi.....	130

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Bagan skematis rotavirus .....	15
Gambar 2.2	Mapping <i>Reassortment</i> Rotavirus dari <i>ts mutants</i> ke segmen-segmen pada genom .....	19
Gambar 3.1	Kerangka Teori tentang Faktor-faktor yang mempengaruhi kejadian keparahan diare infeksi akut.....	56
Gambar 3.2	Kerangka Konsep penelitian .....	58
Gambar 5.1	Alur Diperoleh Sampel Penelitian dari Penelitian Payung	80
Gambar 5.2	Kurva ROC dari 'Jumlah Total Skor' dan 'Genotipe Rotavirus' .....	94





## DAFTAR SINGKATAN

RISKESDAS	: Riset Kesehatan Dasar
SKRT	: Survey Kesehatan Rumah Tangga
BAB	: Buang Air Besar
UNICEF	: United Nations Children's Fund
WHO	: World Health Organization
dsRNA	: <i>double stranded Riobonucleic Acid</i>
VP	: Viral Protein
CDC	: Central Disease Control
DHSS	: Demograpric Health and Social Survey
ASI	: Air Susu Ibu
RRV-S1	: <i>Rhesus-Human Reassortant Rotavirus Vaccine – Serotype 1</i>
RRV-TV	: <i>Rhesus-Human Reassortant Rotavirus Vaccine – Tetravalen</i>
ELISA	: <i>enzyme-linked immunosorbent assays</i>
RT-PCR	: <i>reverse transcription-polymerase chain reaction</i>
NSP	: <i>nonstructural protein</i>
mRNA	: <i>Messenger Riobonucleic Acid</i>
ENS	: <i>enteric nervous system</i>
EM	: <i>electron microscopy</i>
IgG	: <i>Imunoglobulin G</i>
IgA	: <i>Imunoglobulin A</i>
PEM	: <i>Protein energy malmnutrition</i>
IFN- $\gamma$	: <i>Interferon-<math>\gamma</math></i>
NF-kB	: <i>Necrosis Factor –B</i>
NK	: <i>Natural Killer</i>
MMP-7	: <i>matix metalloprotease7</i>
hBD-2	: <i>human beta defensin 2</i>
USFDA	: <i>United States Food and Drug Administration</i>
ORS	: <i>Oral rehydration solution</i>
AB	: <i>Antibiotik</i>
IBS	: <i>Iritabowel syndrome</i>
US NAMRU-2	: <i>United States Naval Medical Research Unit No.2</i>
POR	: <i>Prevalence Odd Ratio</i>

## **BAB 1**

### **PENDAHULUAN**

#### **1.1 LATAR BELAKANG**

Secara global, diperkirakan lebih dari 10 juta anak-anak berusia kurang dan sama dengan 5 tahun (balita) meninggal setiap tahunnya, dan sekitar 20% dari jumlah tersebut meninggal karena diare infeksi (Black *dkk*, 2003 ; Kosek *dkk*, 2003 ; Parashar *dkk*, 2003). Diare merupakan salah satu penyakit infeksi yang mempunyai angka kesakitan tinggi dan bahkan menjadi salah satu penyebab kematian utama kedua setelah pneumonia pada anak-anak di dunia (UNICEF/WHO, 2009). Dengan berbagai usaha yang telah dilakukan badan kesehatan dunia (WHO) dalam kurun waktu lebih dari 50 tahun terakhir ini, kasus kematian yang disebabkan oleh diare infeksi di antara anak-anak sudah menurun; hingga saat ini angka kematiannya adalah 3.8 per 1000 per tahun (Kosek *dkk.*, 2003), dan median incidence secara keseluruhan pada anak-anak balita adalah 3.2 episode per anak per tahun (Kosek *dkk*, 2003), meskipun terdapat adanya perbedaan yang signifikan diantara kelompok umur yang berbeda dan daerah atau negara yang berbeda.

Di Indonesia, berdasarkan data RISKESDAS 2007 (Balitbangkes, 2008); diketahui bahwa penyebab utama kematian bayi (umur 29 hari – 11 bulan) dan balita (anak usia 1 - 4 tahun) adalah diare dan pneumonia. Pada bayi, proporsi penyebab kematian oleh kedua penyakit tersebut mencapai 55,2 %, dimana proporsi tertinggi 31,4% disebabkan oleh diare. Demikian juga yang terjadi pada balita, proporsi penyebab kematian tertinggi adalah diare, sebesar 25,2%, dan sebesar 15,5% disebabkan oleh pneumonia. Jika dibandingkan dengan data Survey Kesehatan Rumah Tangga yang dilakukan pada tahun 2004 (SKRT 2004), besarnya angka proporsi penyebab kematian bayi dan balita tidak mengalami penurunan; data tahun 2004 ini menunjukkan bahwa diare merupakan 28% dari penyebab kematian pada bayi dan balita, dengan angka kematian 75 kasus tiap

100.000 populasi setiap tahun, dan rata-rata kejadian diare adalah 1,6 hingga 2 kali per tahun.

Diare adalah suatu gejala yang kompleks, yang ditandai dengan peningkatan frekuensi buang air besar (BAB) dan penurunan konsistensi feses (Black, 2001). Menurut UNICEF/WHO (2009); disebut diare apabila frekuensi BAB dalam kurun waktu 24 jam sebanyak  $\geq 3$  kali dengan konsistensi lembek sampai dengan cair. Diare akan disebut sebagai diare akut apabila kondisi diare tersebut berlangsung kurang dari 14 hari, dan sebaliknya apabila sudah berlangsung  $\geq 14$  hari maka disebut sebagai diare persisten atau kronis (Nure & Asharf, 2003; UNICEF/WHO, 2009). Diare yang disebabkan oleh adanya infeksi mikroorganisme di dalam saluran pencernaan disebut sebagai diare infeksi.

Beberapa spesies bakteri, virus dan parasit merupakan mikroorganisme yang sering menjadi penyebab diare infeksi. Rotavirus adalah jenis mikroorganisme penyebab utama diare pada bayi dan anak-anak di dunia, baik negara-negara yang sedang berkembang maupun negara-negara maju. Rotavirus juga sering dihubungkan dengan diare infeksi akut dengan keparahan tinggi dan menyebabkan kematian (Kosek *dkk*, 2003; Mota-Hernandez *dkk*, 2003; Parashar *dkk*, 2006; Rahman *dkk*, 2007). Metaanalisis terhadap hasil-hasil penelitian tahun 2000-2004 oleh Parashar *dkk* (2006) mengatakan bahwa di negara-negara dengan kriteria Bank Dunia berpendapatan per kapita rendah; rotavirus menjadi 39% penyebab diare bayi dan balita dirawat di rumah sakit. Sebaliknya di negara-negara dengan kriteria Bank Dunia berpendapatan per capita tinggi; rotavirus menjadi 44% penyebab diare bayi dan balita dirawat di rumah sakit. Angka-angka tersebut bahkan lebih rendah jika dibandingkan dengan hasil metaanalisis dari penelitian-penelitian tahun 1986-1999. Di Indonesia, hampir separoh (45.5%) diare infeksi pada populasi anak-anak berumur kurang atau sama dengan 60 bulan yang datang berobat ke klinik layanan kesehatan disebabkan oleh rotavirus (Putnam *dkk*, 2007). Pada populasi bayi dan balita diare yang dirawat di rumah sakit, 60% disebabkan oleh rotavirus (Soenarto *dkk*, 2009).

Rotavirus termasuk keluarga *Reoviridae*. Genom rotavirus berupa asam ribonukleat beruntai ganda (dsRNA), dan tersusun oleh sebelas segmen protein yang membentuk tiga bagian besar melingkar. Bagian terdalam berupa inti (*inner core*), terbentuk oleh tiga lapisan protein virus (*viral protein* atau VP) yaitu VP1 – VP3. Bagian selanjutnya adalah bagian tengah, berupa lapisan terbesar virus dan menyelubungi inti disebut kapsid dalam (*inner capsid*) terbentuk oleh VP6. Bagian terluar adalah protein selubung luar (*outer capsid*) terbentuk oleh VP4 dan VP7. Berdasarkan karakter genom secara keseluruhan dan komposisi asam amino pada VP6, rotavirus dapat terbagi menjadi 7 kelompok yaitu rotavirus grup A-G. Rotavirus grup A merupakan kelompok rotavirus yang umum menginfeksi manusia. Protein VP4 dan VP7 bersifat antigenik, dan dianggap sebagai protein terpenting karena keduanya merupakan target netralisasi antibodi.

Menurut Kobayashi *dkk* (2007), berdasarkan karakter asam amino penyusun VP4 dan VP7, terdapat dua puluh delapan P-genotipe (P[1] – P[28]) dan enambelas G-genotipe (G1-G16). Dari kesemua genotipe tersebut hanya 12 P-genotipe dan 11 G-genotipe yang telah ditemukan menginfeksi manusia juga hewan, namun ada 5 G-genotipe dan 13 P-genotipe lain yang hanya menginfeksi hewan. Kombinasi genotipe yang umum ditemukan menginfeksi manusia adalah G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8], G1P[6], G2P[6], G3P[6], dan G4P[6]. Namun demikian, adanya peristiwa mutasi pada proses evolusi alami, proses *reassortment* dan rekombinasi di alam dan *invivo* pada kejadian dua atau lebih genotipe rotavirus menginfeksi sel yang sama akan menyebabkan terbentuknya variasi kombinasi genotipe baru.

Keanekaragaman genotipe rotavirus terus berkembang dilihat dari tipe-tipe genetik yang sudah ditentukan sebelumnya (Kobayashi *dkk.*, 2007). Rotavirus galur baru atau genotipe varian baru tersebut dapat mempunyai sifat antigenik dan virulensi yang berbeda, sehingga dapat menimbulkan tingkat keparahan penyakit yang berbeda atau lebih tinggi (Bern *dkk*, 1992; Cascio *dkk*, 2001; Mota-

Hernandez *dkk*, 2003; Linhares *dkk*, 2006). Galur baru atau genotipe varian baru rotavirus tersebut dapat diidentifikasi berkat kemajuan teknologi biomolekuler.

Diare infeksi akut dengan keparahan tinggi karena rotavirus biasanya juga ditandai dengan adanya tanda-tanda klinis lain seperti; kenaikan suhu badan, muntah, dehidrasi, dan sakit perut yang hebat hingga diperlukan perawatan di rumah sakit (Schiller, 2007). Semakin tinggi frekuensi episode diare yang terjadi dalam 24 jam dan semakin lama waktu (hari) yang dialami penderita diare, dikatakan keparahan diare yang diderita adalah lebih tinggi (Bhandari *dkk*, 2002). Dehidrasi merupakan dampak terberat dari diare, dan terjadi karena kehilangan cairan dan elektrolit tubuh (sodium, chloride, potassium dan bicarbonate) melalui feses cair, muntah, keringat, urin, dan bernafas yang tidak segera digantikan (WHO, 2009). Selain faktor genetik (genotipe) rotavirus, faktor lain yang diprediksi berkaitan erat dengan derajat keparahan diare infeksi adalah kondisi imunitas dari penderita, dan kualitas perawatan penderita dirumah atau tata laksana penanganannya di tempat pelayanan kesehatan. Bayi atau balita penderita diare dengan konsekuensi klinis parah ini dapat berakibat fatal jika tidak ditangani dengan benar dan sebaik-baiknya.

Tingkat imunitas bayi dan balita berhubungan erat dengan umur, status ASI, status vaksinasi, dan status nutrisi mereka. Bayi mendapat imunitas dari ibu sejak dalam kandungan dan berangsur hilang dalam 6 (enam) atau 8 (delapan) bulan usianya. Namun akan tetap mendapat imunitas ibu jika mendapat ASI. Sistem imunitas bayi akan terus berkembang seiring dengan usianya, dan pada usia 1 (satu) tahun akan mencapai kesempurnaan seperti sistem imunitas dewasa dalam merespon beberapa penyakit. Status nutrisi bayi dan balita dengan diare mempunyai hubungan reversibel; saling mempengaruhi satu dengan lainnya. Bayi atau anak-anak penderita diare akan mengalami tahap malnutrisi apabila penyakitnya berkepanjangan dan tidak diimbangi dengan pemasukan makanan sebagai pengganti berat badannya yang berkurang. Sebaliknya, dalam kondisi malnutrisi, baik kekurangan unsur makronutrien maupun unsur mikronutrien akan

berpengaruh besar pada imunitas bayi dan anak-anak, sehingga mudah terserang penyakit termasuk diare, serta progresifitas penyakit diare (Guerrant *dkk*, 1992). Daya imunitas juga dapat diperoleh dari ibu melalui ASI (Butte *dkk*, 2002), atau dibuat/ ditingkatkan dengan pemberian vaksinasi.

Kualitas perawatan dirumah diduga kuat berhubungan dengan tingkat pengetahuan atau latar belakang pendidikan ibu. Pemahaman yang benar tentang pemberian awal cairan rehidrasi di rumah jika anaknya terkena diare, dan tidak sembarangan memberikan obat (antibiotik) adalah sangat penting. Unsur ketidaktahuan orang tua terutama ibu untuk merawat bayi dan anak-anaknya yang sakit diare dengan benar di rumah dapat menjadi sumbangan besar pada progresifitas penyakitnya menuju ke tingkat keparahan yang lebih tinggi. Pengetahuan para medis dan klinisi di klinik layanan kesehatan pertama seperti puskesmas, klinik kesehatan non pemerintah, ataupun praktek pribadi dokter, bidan atau mantri di daerah-daerah akan metode-metode atau pedoman-pedoman penatalaksanaan terkini atau terapi pasien-pasien penderita penyakit (terutama) infeksi termasuk diare infeksi merupakan unsur lain yang tidak kalah penting dalam usaha mencegah pasien mengalami progresi penyakit lebih lanjut dan berakibat kematian (CDC/DHSS, 2003).

Untuk itu penelitian ini dilaksanakan sebagai usaha dalam memberikan bukti terbaru berbasis kejadian mengenai peran faktor genetik rotavirus penyebab diare infeksi pada bayi dan anak balita di Indonesia terhadap keparahan penyakit yang ditimbulkannya. Untuk lebih dapat memahami hubungan yang sebenarnya, dalam penelitian ini juga diperhitungkan faktor risiko lainnya yaitu faktor status imunitas penderita dan faktor kualitas perawatan dirumah.

## 1.2 RUMUSAN MASALAH

Rotavirus galur baru atau varian genotipe baru hasil peristiwa mutasi, *reassortment* dan rekombinasi akan meningkatkan keanekaragaman rotavirus, begitu juga rotavirus yang bersirkulasi di Indonesia. Perubahan karakter VP4 dan VP7 satu galur rotavirus atau persilangan materi genetik dari dua atau lebih rotavirus galur induk menjadi rotavirus galur baru dengan genotipe yang berbeda dari genotipe induknya seringkali berhubungan erat dengan adanya perubahan sifat antigenik, virulensi dan reaksi imunogenik. Adanya perubahan tersebut akan dapat berakibat pada keanasannya atau kemampuan menghindar dari imunitas tubuh penderita (*escape host immunity*) sehingga dapat menimbulkan tingkat keparahan penyakit yang berbeda atau lebih tinggi. Namun demikian, terdapat faktor-faktor risiko penyerta lain yang patut diperhitungkan juga dalam perjalanan penyakit sampai dengan terjadinya keparahan dan kematian, yaitu faktor imunitas penderita, faktor perawatan awal dirumah, dan adanya koinfeksi dengan patogen lain. Umur dan status nutrisi yang merupakan faktor-faktor yang mempengaruhi status imunitas penderita, serta pemberian antibiotik sendiri dirumah, dan adanya koinfeksi dengan enteropatogen lain dapat memodifikasi efek genotipe baru yang tidak umum rotavirus terhadap keparahan diare yang diakibatkannya. Sementara itu, hubungan antara faktor genetik rotavirus dan keparahan diare akan terganggu oleh status ASI, faktor pendidikan ibu penderita dan faktor pemberian ORS dirumah.

Pengetahuan tentang peran faktor genetik rotavirus dalam kejadian keparahan penyakit yang diakibatkannya, serta karakter genetik dan distribusi galur-galur baru rotavirus yang ditemukan (*emergence*) masih sangat terbatas sehingga perlu terus diteliti. Informasi terkini akan karakter genetik rotavirus dan hubungannya dengan keparahan diare yang ditimbulkannya sangat diperlukan para klinisi untuk meningkatkan tatalaksana perawatan penderita, dan diperlukan para ilmuwan untuk pengembangan vaksin terkait. Selain itu, informasi tersebut juga sangat penting sebagai dasar ilmiah dalam menentukan kebijakan dan penyusunan

program pemerintah dalam penanggulangan dan penanganan penyakit diare infeksi di Indonesia.

### 1.3 PERTANYAAN PENELITIAN

1.3.1 Bagaimana hubungan antara genotipe-genotipe rotavirus yang terdeteksi bersirkulasi di Indonesia; genotipe yang tidak biasa ditemukan di dunia (genotipe tidak umum / baru) dan genotipe yang sudah biasa ditemukan (genotipe umum), dengan derajat keparahan penyakit diare yang diakibatkannya.

1.3.2 Apakah faktor umur dan status nutrisi yang mewakili status imunitas, serta pemberian sendiri antibiotik, dan adanya koinfeksi dengan enteropatogen lain akan memodifikasi efek genotipe baru yang tidak umum rotavirus terhadap keparahan diare infeksi akut yang ditimbulkannya.

1.3.3. Apakah status ASI, faktor pendidikan ibu penderita dan faktor pemberian ORS dirumah akan menjadi konfounder pada hubungan antara faktor genetik rotavirus dan keparahan diare.

### 1.4 TUJUAN PENELITIAN

#### 1.4.1 Tujuan Umum

Diketuainya karakter genetik dan epidemiologi mengenai rotavirus yang bersirkulasi di Indonesia dan hubungannya dengan kejadian keparahan diare infeksi akut yang diakibatkannya pada bayi dan anak-anak berusia dibawah 5 tahun, dan peran serta determinan-determinan yang ada terhadap hubungan tersebut.



#### 1.4.2 Tujuan Khusus

Mendapatkan data/ informasi berbasis kejadian (*evidence-based*) akan hal-hal yang berkaitan dengan diare karena infeksi rotavirus pada bayi dan anak-anak yang berusia dibawah 5 tahun di Indonesia, terutama mengenai:

- 1.4.2.a keanekaragaman genotipe rotavirus yang bersirkulasi di Indonesia, dan distribusinya pada tipe unit layanan kesehatan (Yankes) dan daerah yang berbeda.
- 1.4.2.b hubungan antara faktor genotipe rotavirus yang terdeteksi bersirkulasi di Indonesia dengan derajat keparahan penyakit diare yang diakibatkannya pada populasi yang diteliti.
- 1.4.2.c kemungkinan faktor umur, status ASI, dan status nutrisi yang mempengaruhi status imunitas, serta pemberian sendiri antibiotik untuk memodifikasi efek genotipe baru yang tidak umum rotavirus terhadap keparahan diare infeksi akut yang ditimbulkannya
- 1.4.2.d pengaruh adanya koinfeksi dengan enteropatogen lain, serta efeknya dalam memodifikasi hubungan antara genotipe rotavirus dan keparahan diare infeksi akut yang ditimbulkannya.

#### 1.5 MANFAAT PENELITIAN

##### 1.5.1. Manfaat untuk Pengetahuan

Informasi terkini mengenai karakter genetik dan epidemiologi genotipe rotavirus dan hubungannya dengan keparahan penyakit, dapat dipergunakan dalam membantu menentukan langkah-langkah penanganan, pencegahan dan pengendalian penyakitnya, termasuk dalam pengembangan vaksin rotavirus untuk wilayah Indonesia.

#### 1.5.2. Manfaat untuk Praktisi Kesehatan dan Ilmuwan

Ketersediaan informasi terkini berbasis kejadian (*evidence-based*) mengenai peran faktor genetik rotavirus serta hal-hal lain yang terkait terhadap keparahan diare infeksi pada bayi dan balita di Indonesia, untuk dapat diaplikasikan dalam merevisi atau menyempurnakan pedoman penatalaksanaan tata cara perawatan yang tepat pada penderita.

#### 1.5.3. Manfaat untuk Masyarakat

Bayi dan balita penderita diare akan mendapat perawatan yang tepat sehingga progresifitas penyakit menuju keparahan dan kemudian kematian dapat dicegah.

#### 1.5.4. Manfaat untuk Penelitian Berikutnya

Metode sistim skoring dari penelitian ini dapat diaplikasikan untuk menilai keparahan diare pada seting penelitian yang berbeda, misalnya pada penilaian keberhasilan suatu vaksin gastroenteritis. Hasil penelitian ini juga dapat dipakai sebagai data dasar untuk pengembangan penelitian lanjutan yang berkaitan dengan karakter genetik rotavirus dengan metode yang berbeda.

## **BAB 2**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 DIARE INFEKSI DAN KEJADIAN KEPARAHAN**

Diare infeksi merupakan salah satu macam diare yang terjadi karena adanya infeksi mikroorganisme pada saluran pencernaan; mikroorganisme dapat berupa bakteri, parasit, atau virus, atau koinfeksi dari dua atau ke tiga macam organisme tersebut. Diare didefinisikan sebagai suatu gejala yang kompleks, yang ditandai dengan peningkatan frekuensi buang air besar (BAB) dan perubahan konsistensi feses (Black, 2001). Menurut UNICEF/WHO (2009); yaitu apabila frekuensi BAB dalam kurun waktu 24 jam sebanyak  $\geq 3$  kali dengan konsistensi lembek sampai dengan cair.

Diare terjadi karena absorpsi/penyerapan elektrolit dan air dari kandungan luminal di intestinal yang tidak optimal/sem sempurna, karena adanya ketidakseimbangan elektrolit atau karena adanya bahan yang tidak bisa diserap yang masuk ke dalam intestinal (Schiller, 2007). Jika dilihat dari waktu yang dialami dalam menderita diare, maka diare dapat dikategorikan dalam dua kelompok; yaitu diare akut dan diare persisten/kronik. Sebagian besar peneliti mengatakan bahwa diare persisten adalah diare yang diderita seseorang selama lebih dari 14 hari (Nure & Asharf, 2003; UNICEF/WHO, 2009). Namun ada juga yang menggolongkan sebagai diare persiten/kronik jika sudah menderita diare lebih dari empat minggu (Schiller, 2007).

Secara klinis, diare akut yang biasa diderita bayi dan anak-anak dapat digolongkan menjadi tiga tipe (UNICEF/WHO, 2009; Nure & Asharf, 2003), yaitu: 1. Diare akut cair; yaitu apabila feses yang keluar berupa cairan, sehingga dalam keadan ini penderita akan sangat cepat kehilangan cairan dan berpotensi menjadi dehidrasi. 2. Diare berdarah, atau biasa disebut diare disenteri atau diare invasif; ditandai dengan adanya darah yang bisa jelas terlihat dalam feses,

pertanda bahwa ada kerusakan pada intestinum dan akan kehilangan banyak unsur makanan. 3. Diare persistent, yaitu diare yang berlangsung lebih dari 14 hari dengan atau tidak disertai darah di dalam feses. Diare tipe ini multifaktorial, meliputi; faktor infeksi, faktor nutrisi, dan faktor alergi. Diare persisten berisiko besar ke arah kematian, meski demikian tidak ada bakteri spesifik yang terkait dengan diare tipe ini.

Mekanisme terjadinya diare akut cair dapat berupa sekresi (yang kemudian disebut sebagai diare sekretori), atau berupa osmotik (yang kemudian disebut sebagai diare osmotik). Diare sekresi biasanya disebabkan karena adanya toxin yang dihasilkan oleh bakteri misalnya *Vibrio cholerae* 01, non 01, 0139, *E coli* patogen. Kejadian osmosis pada diare osmotik disebabkan oleh adanya senyawa purgatives; misalnya Mg Sulphate, atau adanya glukosa atau laktosa yang tidak dapat dicerna di dalam pencernaan (Nure & Asharf, 2003).

Diare yang dialami bayi dan anak-anak dapat mencapai kondisi yang parah. Diare dikatakan masuk dalam kategori lebih parah jika waktu (jumlah hitungan hari) yang dialami penderita diare lebih panjang, dan atau frekuensi/ banyaknya episode diare yang terjadi dalam 24 jam lebih tinggi (Bhandari *dkk*, 2002), atau jika penderita diare memerlukan perawatan di rumah sakit karena mengalami dehidrasi, ditemukan darah dalam feses, atau/ dan sakit perut yang hebat (Schiller, 2007). Sedangkan, Sazawal *dkk* (1995) dalam penelitiannya untuk mengetahui efek suplementasi Zn dalam mengurangi keparahan diare pada populasi bayi dan anak dibawah 3 tahun penderita diare, membandingkan kenaikan suhu badan, kejadian muntah yang dialami, frekuensi/ banyaknya episode diare tiap 24 jam, dan lamanya menderita diare. Bern *dkk* (1992) melakukan pengukuran tingkat keparahan dehidrasi untuk membandingkan tingkat keparahan diare yang diakibatkan oleh rotavirus dengan serotype yang berbeda.

Flores *dkk* (1987) dalam penelitiannya melakukan analisa efikasi vaksin rotavirus (RIT 4237) dengan melihat keparahan penyakitnya memformulasikan sistem skor untuk mengetahui perbedaan tingkat keparahan diare yang dialami oleh bayi dan balita yang diberikan vaksin rotavirus dan tidak. Sistem skor yang di buat Flores terdiri dari 6 faktor dengan skor tertinggi 14, faktor-faktor tersebut adalah durasi hari mengalami diare, frekuensi episode diare tiap 24 jam, durasi hari mengalami gejala muntah, kenaikan suhu badan diatas/dibawah 38 °C, terjadinya dehidrasi apakah lebih/kurang dari 5%, dan perawatan di rumah sakit yang perlu diberikan. Dengan sedikit modifikasi pada klasifikasi kenaikan suhu badan, metode ini juga diaplikasikan untuk menilai efikasi vaksin rotavirus RRV S-1 dan RRV-TV pada penelitian multicenter di USA (Rennels *dkk*, 1996). Metode sistem skor oleh Flores ini kemudian di manfaatkan juga oleh Cascio *dkk* (2001) dengan sedikit modifikasi dalam menilai perbedaan tingkat keparahan diare yang dialami oleh anak-anak di Italia yang terinfeksi oleh rotavirus dengan galur yang berbeda.

Ruuska dan Vesikari (1990) menyempurnakan metode skoring yang ada sebelumnya menjadi 20 poin skor dari tujuh variabel, yang merupakan kombinasi dari pengembangan variabel-variabel sebelumnya dengan ditambah variabel banyaknya episode muntah yang dialami dalam 24 jam. Metode skoring terakhir ini pertama kali diaplikasikan untuk melihat pengurangan kejadian keparahan diare pada bayi yang diberikan vaksin rotavirus RIT 4237 di Finlandia (Ruuska *dkk*, 1990). Kemudian, Mota-Hernandez *dkk* (2003) memanfaatkan metode tersebut untuk analisa perbedaan keparahan diare pada anak-anak dibawah 2 tahun di Mexico yang disebabkan oleh infeksi rotavirus dari genotype VP4 gene yang berbeda, yaitu; tipe P yang tidak teridentifikasi (tipe P baru) dan tipe P[8]. Dan juga untuk melihat hubungan antara kejadian keparahan diare dengan genotype rotavirus yang menyebabkannya pada populasi anak-anak di india (Kang, 2006). Dan akhirnya, metode sistim skoring ini juga telah teruji validitas dan reliabilitasnya melalui penelitian kohort oleh Freedman *dkk* (2010). Dalam penelitian kohort tersebut, Freedman mendapatkan sistem skoring tersebut mempunyai nilai Cronbach's  $\alpha > 0,7$ , yang berarti mempunyai internal reliability

yang baik, dan mendapatkan korelasi yang signifikan antara derajat keparahan hasil sistem skoring ini dengan dampak dari penyakit diare ini terhadap keluarga, yaitu ketidak hadirannya pada *day care* dan ketidak hadirannya bekerja orang tuanya, yang berarti mempunyai validitas yang baik.

## 2.2 ROTAVIRUS

Rotavirus berasal dari bahasa Latin “rota” yang berarti roda karena morfologi virus ini menyerupai roda. Secara taxonomi, rotavirus merupakan anggota Genus *Rotavirus* dalam Familia *Reoviridae*. Rotavirus ditemukan pertama kali oleh Bishop pada tahun 1963 sebagai agen penting penyebab gastroenteritis (Abid *dkk.* 2007), dan dikenal hingga sekarang sebagai agen utama penyebab diare dan diare parah pada bayi dan anak-anak di dunia (Parashar, 2006) dan golongan mamalia lain dan spesies unggas (Ramig, 2006).

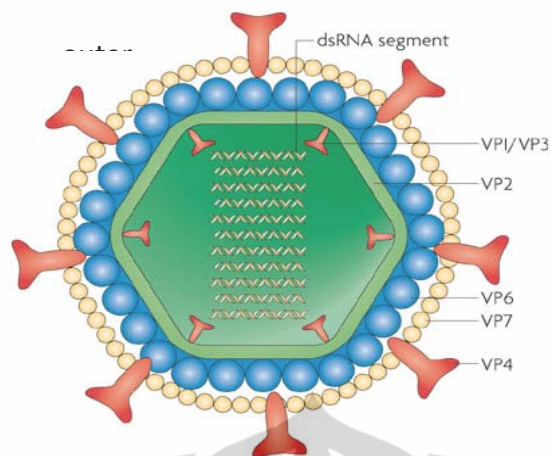
### 2.2.1 Infeksi Rotavirus di Indonesia

Beberapa penelitian mengenai rotavirus sebagai penyebab diare pada anak-anak telah dilakukan di Indonesia. Soenarto *dkk.* (1981), dengan *hospital-based surveillance* di Yogyakarta mendapatkan bahwa 38% sampel feses positif mengandung partikel rotavirus. Corwin *dkk.* (2005) melakukan analisis menggunakan *enzyme-linked immunosorbent assays* (ELISA) dan *reverse transcription-polymerase chain reaction* (RT-PCR) terhadap feses anak-anak diare akut dan dirawat rumah sakit di Kupang, Nusa Tenggara Timur dan menemukan bahwa 48% sampel positif mengandung rotavirus. Putnam *dkk.* (2007) menemukan bahwa anak-anak penderita diare yang berobat ke 4 rumah sakit di kota Denpasar, Jakarta, Makassar; 45,5% adalah positif rotavirus. Soenarto *dkk.* (2009) dalam penelitiannya di enam rumah sakit dari enam kota (Jakarta, Palembang, Bandung, Denpasar, Mataram, dan Yogyakarta) pada tahun

2006 mendapatkan bahwa rotavirus menjadi penyebab 60% diare infeksi pada balita yang dirawat di rumah sakit, dan 41% yang tidak dirawat.

### 2.2.2 Karakter genom Rotavirus

Rotavirion mempunyai struktur yang kompleks, terdiri dari tiga lapisan protein kapsid berbentuk ikosahedron, berdiameter sekitar 70 nm dan tidak mempunyai amplop (Ramig, 2006; Kobayashi *dkk.*, 2007; Murray *dkk.*, 2007). Genom rotavirus berupa asam ribonukleat beruntai ganda (dsRNA). Molekul RNA berbentuk linear dan terdiri atas sebelas segmen dengan ukuran bervariasi dari 660 pb (segmen kesebelas) hingga 3.300 pb (segmen pertama) (Murray *dkk.*, 2007). Salah satu untai RNA rotavirus bermuatan positif, sedangkan untai lainnya bermuatan negatif. Untai RNA negatif berperan sebagai cetakan untuk sintesis mRNA yang bermuatan positif (Lodish *dkk.*, 1995). Sebelas segmen RNA pada rotavirus telah diketahui mengkode 6 protein struktural dan 6 protein nonstruktural. Enam protein struktural tersebut terdiri atas *viral protein 1* (VP1), VP2, VP3, VP4, VP6, dan VP7. Enam protein nonstruktural pada rotavirus ialah *nonstructural protein 1* (NSP1), NSP2, NSP3, NSP4, NSP5, dan NSP6 (Murray *dkk.*, 2007). Protein-protein struktural merupakan penyusun ketiga lapisan kapsid genom. Lapisan terdalam yaitu inti (*inner core*) disusun oleh VP2, VP1 dan VP3 serta sebelas segmen RNA. Lapisan tengah merupakan masa terbesar dari virus disusun oleh VP6. Lapisan luar (*outer capsid*) disusun oleh dua protein struktural, yaitu VP7 sebagai komponen utama lapisan luar dan VP4 sebagai protein *spike* yang terdapat pada permukaan luar kapsid (Ramig, 1997; Kobayashi *dkk.*, 2007; Murray *dkk.*, 2007).



**Gambar 2.1 Bagan skematis rotavirus.**

(Murray *dkk.* 2007: 1453--1454)

Klasifikasi rotavirus dapat dilakukan berdasarkan perbedaan karakter antigenik dan karakter genetik. Karakter antigenik untuk klasifikasi adalah sifat antigenik pada VP6, VP7, dan VP4. Karakter genetik untuk klasifikasi adalah karakter gen pengkode VP7 dan VP4 (Kobayashi *dkk.* 2007).

Protein VP6 dikode oleh segmen RNA keenam. Karakter komposisi asam amino pada VP6 dan karakter genom secara keseluruhan menjadi dasar rotavirus dapat terbagi menjadi 7 kelompok yaitu rotavirus grup A-G. VP6 juga membawa antigen non-netralisasi (*non-neutralization antigen*) yang spesifik untuk tiap grup (*common group antigen*) (Kobayashi *dkk.* 2007).

Rotavirus grup A, B, dan C ditemukan menginfeksi manusia dan hewan. Rotavirus grup D, E, F, dan G hanya ditemukan menginfeksi hewan (Alam *dkk.* 2007). Rotavirus dapat menginfeksi hewan-hewan yang tergolong dalam Kelas Mamalia, seperti anjing, babi, domba, kucing, kuda, sapi, dan tikus, serta Kelas Aves, seperti burung (Taniguchi *dkk.* 1992; Iturriza-Gómara *dkk.* 2004).



Karakter antigenik protein VP7 dan VP4 pada reaksi netralisasi uji serologi digunakan sebagai dasar untuk klasifikasi serotipe dalam suatu grup rotavirus. Serotipe adalah pengelompokan berdasarkan uji serologi (Rahman *dkk.* 2005). VP7 dan VP4 juga bersifat imunogenik, yaitu dapat menimbulkan respons imun (Kobayashi *dkk.* 2007). Reaksi serologi dilakukan dengan menggunakan teknik *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA), yaitu reaksi spesifik antigen netralisasi dan antibodi penetrasi (Hoshino *dkk.* 1985) dengan menggunakan antibodi monoklonal yang spesifik terhadap serotipe rotavirus (Taniguchi *dkk.* 1992). Penelitian awal terhadap serotipe rotavirus hanya menggunakan protein VP7 karena memiliki sifat imunogenik yang utama. Akan tetapi, VP4 kemudian juga diketahui memiliki sifat imunogenik yang berbeda dari VP7, sehingga kemudian klasifikasi serotipe dilakukan berdasarkan kedua protein tersebut. Sebanyak 16 serotipe G dan 14 serotipe P dapat dibedakan dengan uji serologi (Kobayashi *dkk.* 2007).

Protein VP7 mempunyai berat molekul sebesar 34.000 Dalton (Gouvea *dkk.* 1990:), merupakan glikoprotein utama penyusun lapisan kapsid luar, oleh karena itu, serotipe yang ditentukan berdasarkan VP7 disebut sebagai serotipe G (Murray *dkk.* 2007). Protein VP4 mempunyai berat molekul sebesar 84.000 Dalton (Gouvea *dkk.* 1990), bersifat sensitif terhadap protease (*protease-sensitive*), oleh karena itu serotipe yang ditentukan berdasarkan VP4 disebut sebagai serotipe P (Murray *dkk.* 2007). Urutan nukleotida gen pengkode VP7 dan VP4 menjadi karakter genetik kedua gen tersebut; dimana mengandung daerah yang bervariasi yaitu daerah yang mempunyai urutan nukleotida berbeda yang membedakan antara satu genotipe dengan genotipe lainnya, dan daerah yang *conserve* yaitu daerah yang mempunyai urutan nukleotida yang sama pada semua genotipe (Gentsch *dkk.* 1992). Genotipe merupakan pengelompokan yang dilakukan berdasarkan komposisi materi genetik suatu organisme (Freifelder, 1987). Dua galur (*galur*) memiliki genotipe yang sama bila memiliki kesamaan urutan asam amino pada protein VP7 dan VP4 sebesar 89% atau lebih (Kobayashi *dkk.* 2007). Klasifikasi genotipe dan serotipe memiliki korelasi yang erat. Galur dengan suatu

genotipe tertentu akan menunjukkan reaksi yang bersesuaian pada reaksi serologinya (Kobayashi *dkk.* 2007).

Protein VP7 dan VP4 dikode oleh segmen RNA yang berbeda. Gen pengkode VP7 berukuran 1.062 pb, mengekspresikan 326 asam amino (Pongsuwanna *dkk.* 2002), terdapat pada segmen RNA ke-7, 8, atau 9 tergantung pada setiap galur rotavirus (Kobayashi *dkk.* 2007). Gen pengkode VP4 berukuran 2.359 pb, mengekspresikan 775 asam amino (Pongsuwanna *dkk.* 2002), terdapat pada segmen RNA keempat (Kobayashi *dkk.* 2007). Komposisi asam amino pada VP4 dan VP7 menjadi dasar penentuan tipe genetik rotavirus, karakter genetik VP4 akan menentukan P-genotipe dan karakter VP7 menentukan G-genotipe.

Penelitian-penelitian mengenai rotavirus grup A di berbagai negara di dunia hingga tahun 2007 telah menemukan 16 tipe gen VP7 (tipe G) dan 28 tipe gen VP4 (tipe P) pada manusia atau hewan. Sebelas genotipe G, yaitu G1, G2, G3, G4, G5, G6, G8, G9, G10, G11, dan G12, telah ditemukan pada manusia, dengan genotipe G1, G2, G3, G4, merupakan tipe-tipe yang umum ditemukan, sedangkan G9 dan G12 mulai meningkat prevalensinya di beberapa belahan dunia. Dua belas genotipe P, yaitu P[1], P[3], P[4], P[5], P[6], P[8], P[9], P[10], P[11], P[14], P[19], dan P[25], telah ditemukan pada manusia, dengan genotipe P[4] dan P[8] merupakan tipe-tipe yang umum ditemukan, sedangkan P[6] juga mulai banyak ditemukan meskipun pada awalnya hanya menginfeksi hewan (Kobayashi *dkk.* 2007).

Kombinasi genotipe G1P[8], G2P[4], G3P[8], dan G4P[8] merupakan empat kombinasi dominan dan umum ditemukan di dunia dari 1994 - 2003. Prevalensi masing-masing genotipe ialah 52%, 11%, 3%, dan 8% (Santos & Hoshino, 2005; Endara *dkk.* 2007). Genotipe G9P[8] mengalami peningkatan prevalensi secara global dari tahun-tahun sebelumnya (Endara *dkk.* 2007). Peningkatan prevalensi G9P[8] tersebut terlihat terjadi di Brazil (Carmona *dkk.* 2006), Bangladesh (Rahman *dkk.* 2007), Spanyol (Sánchez-Fauquier *dkk.* 2006), dan Ekuador

(Endara *dkk.*, 2007). Di Indonesia; Putnam *dkk.* (2007) juga menemukan G9P[8] sebagai genotipe paling umum ditemukan dengan prevalensi 13,57% pada tahun 2003-2004. Distribusi G9P[8] yang luas dan peningkatan prevalensinya di berbagai wilayah dapat menjadikan G9P[8] sebagai genotipe dominan kelima di dunia (Carmona *dkk.* 2006). Kombinasi genotipe lain yang berbeda dari kelima genotipe tersebut dapat pula muncul dalam prevalensi yang bervariasi di setiap daerah. Pun *dkk.* (2007) menemukan beberapa kombinasi genotipe unik di Nepal, yaitu G12P[6] (17,1%) dan G3P[6] (5,9%). Di Bangladesh ditemukan kombinasi G12P[6] dengan prevalensi 11,1% (Rahman *dkk.* 2007). Penelitian Jihong Yang *dkk.* (2007) mendeteksi kombinasi G3P[4] dengan prevalensi 6,6% di Cina. Penelitian Putnam *dkk.*(2007) mendeteksi kombinasi G1P[6] dengan prevalensi rendah yaitu 5,03% di Indonesia pada tahun 2003-2004. Sedangkan Soenarto *dkk.* (2009), mendeteksi G1P[6] sebagai genotipe paling dominan (34%) di Indonesia pada tahun 2006.

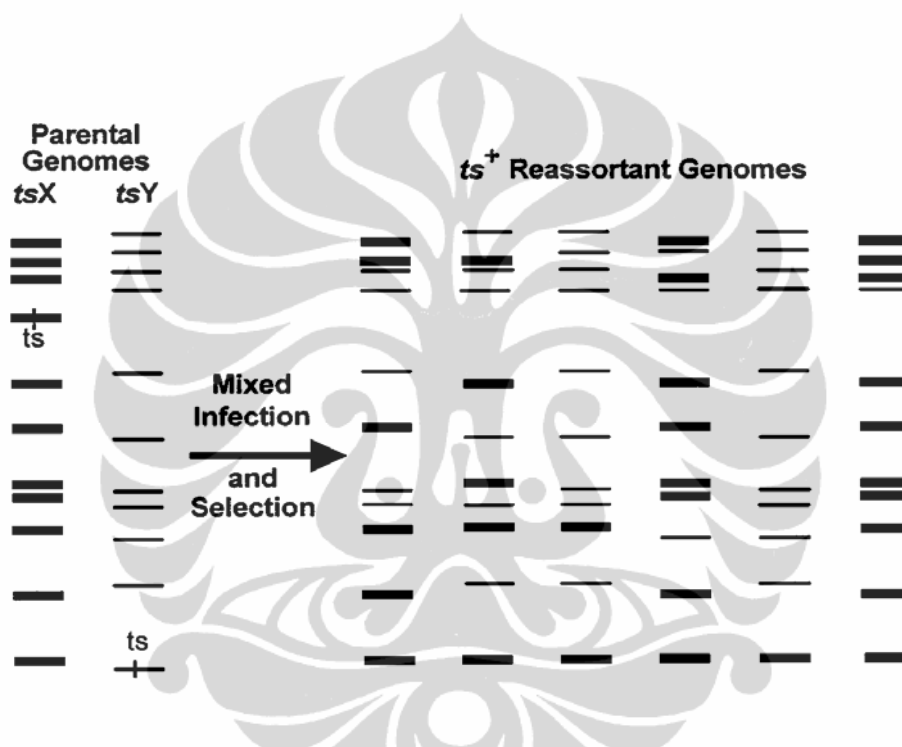
### 2.2.3 Keanekaragaman Rotavirus dan keparahan diare

Keragaman genotipe rotavirus semakin meningkat. Hal ini diduga disebabkan oleh adanya mutasi yang terjadi sebagai evolusi natural rotavirus; *reassortment* dan rekombinasi, atau *rearrangement* pada materi genetik virus (Ramig, 1997). Mutasi adalah perubahan yang terjadi pada basa nukleotida (Freifelder, 1987). *Reassortment* terjadi saat dua galur rotavirus A yang memiliki perbedaan materi genetik menginfeksi inang yang sama sehingga terjadi rekombinasi genetik pada generasi rotavirus yang baru. *Rearrangement* terjadi pada suatu segmen tunggal pada genom dan menghasilkan gen fungsional tambahan (Ramig, 1997).

Beberapa contoh kombinasi genotipe baru yang diduga merupakan hasil reassortment dan rekombinasi antar genotipe-genotipe yang biasa menginfeksi manusia (*human rotaviruses*) adalah G1P[4], G2P[8], G3P[4], G4P[9], G4P[4], G9P[4], G9P[10], G12P[6], dan G12P[9]. Dan beberapa contoh genotipe baru yang diduga merupakan hasil reassortment dan rekombinasi antara genotipe-

genotipe yang biasa menginfeksi manusia dan yang biasa menginfeksi hewan (*animal rotaviruses*) adalah G3P[11], G4P[1], G4P[11], G5P[6], G5P[8], G6P[6], G6P[9], G6P[14], G8P[1], G8P[2], G8P[4], G8P[6], G8P[8], G9P[11], dan G9P[19] (Santos & Hoshino, 2005).

Berikut adalah gambaran skematis kemungkinan karakter genom baru yang akan terbentuk dari hasil *reassortment*.



Gambar 2.2 Maping *Reassortment* Rotavirus dari *ts mutants* ke segmen-segmen pada genom

(Ramig, 1997)

Beberapa penelitian lain di dunia telah membuktikan bahwa genotipe yang baru ditemukan, yang diduga merupakan hasil *reassortment* antar genotipe rotavirus penginfeksi manusia maupun genotipe rotavirus penginfeksi manusia dengan genotipe rotavirus penginfeksi hewan menyebabkan diare dengan keparahan lebih tinggi (Bern *dkk*, 1992; Cascio *dkk*, 2001; Iturriza-Gómara *dkk*, 2001; Mota-Hernandez *dkk*, 2003; Linhares *dkk*, 2006; Rahman *dkk*, 2007). Sebagai contoh; Bern *dkk* (1992) dari hasil penelitiannya terhadap 2441 anak-anak berusia

dibawah 2 tahun di Bangladesh menemukan bahwa infeksi rotavirus tipe G yang tidak dapat diidentifikasi menimbulkan diare lebih parah dari pada infeksi oleh rotavirus tipe G1 atau G2. Linhares *dkk* (2006) dengan metode *Randomized, double-blind, placebo-controlled*, mendapati bahwa infeksi oleh rotavirus tipe G9 yang merupakan tipe tidak umum menyebabkan diare yang lebih parah yaitu mempunyai median skor Vesikari 16, dari pada infeksi oleh rotavirus G1 yaitu dengan median skor Vesikari 11. Secara klinis infeksi tipe G9 ini menyebabkan diare berdurasi lebih panjang, dengan frekuensi rata-rata tiap hari nya lebih tinggi, durasi muntah lebih lama, mengalami dehidrasi lebih berat, dan diperlukan perawatan rumah sakit lebih tinggi, dari pada infeksi oleh tipe G1. Temuan serupa juga diperoleh dari penelitian di United Kingdom oleh Iturriza-Gómara *dkk* (2001)

#### **2.2.4 Penularan, siklus hidup dan infeksi Rotavirus**

Transmisi atau penyebaran rotavirus dapat terjadi dalam spesies yang sama (transmisi intraspecies) atau antara spesies yang berbeda (transmisi interspecies). Transmisi intraspecies sering terjadi pada manusia dan hewan, sedangkan transmisi interspecies lebih jarang terjadi (De Grazia *dkk*, 2007). Transmisi interspecies telah ditemukan terjadi antara manusia dan hewan, terutama pada jenis-jenis hewan yang sehari-hari banyak mengalami kontak dengan manusia, seperti sapi dan anjing (Ahmed *dkk*, 2007). Transmisi interspecies tersebut dapat dibuktikan dengan mengurutkan nukleotida penyusun genom terhadap galur rotavirus yang diisolasi dari manusia dan hewan untuk melihat persentase kesamaan genetiknya (De Grazia *dkk*, 2007). Penularan rotavirus A umumnya terjadi secara fekal-oral (*fecal-oral transmission*) (Brooks *dkk*, 2005), atau dapat juga terjadi melalui makanan atau air yang terkontaminasi, atau melalui kontak antara satu orang dan orang lainnya (Gallay *dkk*, 2006; Parashar *dkk*, 2006). Orang dewasa yang mengalami infeksi subklinis atau infeksi berulang dapat menjadi sumber penularan rotavirus pada anak-anak (Murray *dkk*, 2007).

Infeksi rotavirus memerlukan masa inkubasi bervariasi antara 24 dan 72 jam (Murray *dkk.* 2007). Rotavirus masuk ke dalam saluran pencernaan secara oral dan melakukan replikasi di dalam sitoplasma sel-sel yang terinfeksi; yaitu enterosit. Proses replikasi rotavirus tersebut berlangsung selama 10--12 jam (Brooks *dkk.* 2005). Pada tahap awal, protein VP4 berikatan dengan reseptor spesifik pada permukaan sel yang akan diinfeksi. Virus lalu masuk ke dalam sel secara endositosis dan masuk ke lisosom. Di dalam lisosom, terjadi pemotongan VP4 oleh tripsin dan terjadi aktivasi RNA *polymerase* (*transcriptase*) virus (Brooks *dkk.* 2005; Kobayashi *dkk.* 2007). Setiap segmen RNA ditranskripsi menjadi *messenger* RNA (mRNA). Semua enzim penting untuk menghasilkan mRNA yang fungsional terdapat di dalam lapisan inti virus, antara lain enzim untuk transkripsi, penudungan (*capping*), dan pengeluaran mRNA dari lapisan inti (Brooks *dkk.* 2005). Di sitoplasma, mRNA ditranslasikan menjadi protein atau dijadikan cetakan (*template*) untuk replikasi genom virus yang baru. Protein-protein struktural dan nonstruktural hasil translasi serta satu salinan untai RNA untuk masing-masing segmen RNA bergabung dan membentuk partikel. Selama pembentukan partikel, untai RNA negatif disintesis dari untai RNA positif di dalam lapisan inti. Penyempurnaan kapsid lapisan tengah meliputi penambahan VP6 selama proses replikasi (Ramig, 1997). Partikel virus kemudian mengalami morfogenesis untuk menghasilkan virus yang utuh dan infeksi. Sel-sel terinfeksi lalu mengalami lisis dan virus-virus baru keluar dari sel.

Mekanisme terjadinya diare karena infeksi rotavirus dapat diduga melalui beberapa cara, yaitu meliputi malabsorpsi karena kerusakan sel-sel enterosit, efek toksin yang dikandung rotavirus, stimulasi dari *enteric nervous system* (ENS), dan dugaan terjadinya iskemia pada vili-vili di usus halus (Ramig, 2004). sampai dengan menginfeksi sel-sel epitel *villi* pada usus halus (Shaw, 2006). Infeksi rotavirus akan merusak dan mengubah fungsi sel-sel epitel usus halus sehingga absorpsi  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ , air, disakarida mukosa menurun. Kondisi ini akan menyebabkan mono dan di sakarida, karbohidrat, lemak dan protein yang belum tercerna berpindah ke dalam ke usus besar dan memacu proses osmosis sehingga usus besar

tidak mampu menyerap air dan terjadi diare. Diare juga dapat disebabkan oleh dilepaskannya protein NSP4 pada proses replikasi rotavirus dalam sel enterosit. NSP4 mempunyai aktivitas seperti enterotoksin dan mengganggu konsentrasi ion ( $\text{Ca}^{2+}$ ), pada sel-sel yang tidak terinfeksi, menyebabkan sel-sel mengekskresikan air secara berlebihan (Ramig, 2004; Shaw 2006; Kobayashi *dkk.* 2007). Sekresi NSP4 tersebut juga akan menstimulai ENS dan merangsang sekresi berlebih (Ramig, 2004). Dugaan terjadinya iskemia setempat pada usus akibat kerusakan enterosit baru terbukti pada binatang percobaan, masih diperlukan penelitian lebih lanjut kejadiannya pada manusia (Ramig, 2004).

### 2.2.5 Identifikasi dan karakterisasi Rotavirus

Beberapa metode yang dapat digunakan mendeteksi rotavirus antara lain adalah deteksi langsung, deteksi antigen virus dengan uji serologi, dan deteksi asam nukleat virus (Murray *dkk.* 2007). Deteksi langsung dapat dilakukan dengan mikroskop elektron atau *electron microscopy* (EM). Kelebihan deteksi langsung ialah proses relatif cepat dan tidak membutuhkan reagen khusus. Kekurangannya ialah kurang sensitif karena minimal membutuhkan  $10^6$  partikel virus dan tidak dapat digunakan untuk membedakan grup rotavirus (Yolken *dkk.* 1978; Murray *dkk.* 2007). Deteksi antigen virus dengan uji serologi; salah satunya adalah ELISA. Metode deteksi antigen virus dapat memiliki sensitivitas dan spesifisitas tinggi bila digunakan *hyperimmune* atau antibodi monoklonal berkonsentrasi tinggi (Murray *dkk.* 2007). Kelebihannya metode ELISA ialah metodenya relatif sederhana dan cepat sehingga baik digunakan untuk diagnosis klinis. Kekurangannya ialah bersifat kurang spesifik dan sensitif terhadap galur virus yang mempunyai variasi antigenik dan genetik yang besar (Murray *dkk.* 2007).

Deteksi dan karakterisasi terhadap asam nukleat virus; salah satu contohnya adalah *electropherotyping*, menggunakan metode elektroforesis terhadap sebelas segmen RNA untai ganda pada rotavirus. *Electropherotyping* digunakan untuk mempelajari kemungkinan terjadinya *reassortment* berdasarkan pola migrasi pada

*electropherotype* yang dihasilkan (Murray *dkk.* 2007). Metode deteksi asam nukleat lain yang umum digunakan saat ini adalah *reverse transcription-polymerase chain reaction* (RT-PCR). Metode RT-PCR merupakan modifikasi dari PCR yang memungkinkan deteksi dan analisis terhadap RNA dalam konsentrasi rendah dan merupakan metode yang sangat sensitif untuk mendeteksi rotavirus (Murray *dkk.* 2007). Dengan metode RTPCR ini juga dapat diidentifikasi genotipe rotavirus dengan identifikasi tipe gen VP7 dan tipe VP4, dan adanya mutasi basa atau asam amino. Metode lain adalah DNA sequencing, yaitu metode biologi molekuler untuk mengetahui urutan asam amino protein gen VP7, VP4, maupun protein lain dalam upaya karakterisasi virus.

### 2.3 SISTEM IMUNITAS TUBUH

Jaspan *dkk* (2006) dari hasil rivew sistematiknya mendapatkan bahwa sistim imunitas pada bayi masih belum sempurna sampai dengan umur 12 bulan, dimana pada umur tersebut sudah dapat mensekresi IgA setingkat orang dewasa. Sekresi IgG baru mulai saat bayi berumur 3-6 bulan dengan level sangat rendah dan perlahan naik hingga mencapai level orang dewasa pada usia 2 tahun. Namun *maternal* IgG yang ditransferkan saat anak dalam kandungan masih akan ada hingga anak berumur 12 -18 bulan. Sekresi IFN- $\alpha$  dan respon aktif beberapa sel yang bertanggung jawab pada proses imunitas seperti T sel *helper*, T sel *cytotoxic* baru dimulai pada saat anak berumur 12 bulan. Oleh karena itu bayi lebih tinggi kepekaannya terhadap infeksi patogen, termasuk rotavirus (Guandalini *dkk*, 2009). Sehingga bayi cenderung mengalami derajat parah jika menderita sakit diare.

Penyakit-penyakit infeksi telah membuat tekanan yang kuat pada evolusi seleksi gen-gen pada system imun. Analisa polimorfisme pada gen-gen yang berperan pada produksi asam lambung, imunitas humoral, *innate immunity*, dan imunitas seluler dapat menjelaskan aturan-aturan dari berbagai proses dalam mempertahankan tubuh dari infeksi. Sistem imun yang efektif adalah penting



dalam pertahanan tubuh melawan infeksi, namun masih sangat banyak yang belum diketahui akan bagian komponen spesifik respon tubuh yang mana yang penting (Janssen *dkk*, 2008)..

Mekanisme spesifik tubuh untuk daya pertahanan terhadap infeksi patogen meliputi; *innate immunity*, imunitas humoral, dan imunitas seluler. IgG mempunyai peranan sangat penting dalam perlindungan tubuh dari penyakit, dan keberadaannya dalam plasma akan bertahan lama melebihi keberadaan IgA dan IgM setelah terjadi infeksi. Namun tidak semua individu mempunyai kepekaan yang sama terhadap patogen, contohnya terhadap *Campylobacter* (Janssen, *dkk*, 2008). Beberapa faktor yang mempengaruhi kepekaan tersebut adalah; derajat keasaman lambung dan faktor-faktor *innate* dan imun spesifik dari individu yang bersangkutan.

Imunitas humoral dipercaya mempunyai peranan yang penting dalam perlindungan tubuh. Imunitas lokal dalam saluran pencernaan juga penting dalam pertahanan tubuh terhadap infeksi lanjutan. Kadar IgA spesifik terhadap patogen penginfeksi dalam serum biasanya akan bisa langsung diukur setelah infeksi terjadi, namun sulit untuk diukur dan hanya berlangsung pendek (Dennehy, 2008). Sekresi antibodi IgA memberikan proteksi anti bakteri melalui dua mekanisme, yaitu 1. Beraksi langsung pada bakteri, yang akan mengakibatkan immobilisasi, aglutinasi, atau menghambat bakteri dari proses penempelannya pada mukosa usus, atau 2. Berkombinasi dengan produk bakteri misalnya toksin atau enzim yang akan menyebabkannya menjadi tidak aktif dan membantu menghancurkannya dengan enzyme proteolitik. Sekresi IgA akan beraksi sebagai antiviral dengan bergabung bersama virus dan mencegah virus masuk ke dalam sel. Immunoglobulin IgA disekresikan sebagai *IIS secretory IgA* pada permukaan mukosa.

Intestinum dan liver merupakan organ-organ sangat penting dalam hal suplai nutrisi dan *self-defense* terlebih bahwa kedua organ ini dilengkapi dengan sistem

imun yang khusus. (Kaminogawa & Nanno, 2004). Intestinum merupakan organ imunologi utama yang mengandung *lamina propia* sebanyak sel-sel lymphoid dalam spleen. Sel-sel tersebut meliputi sel T, sel B, sel null, dan sel-sel plasma. Sel null ikut mengontrol produksi dan menjembatani respon imun selular yang penting. Terlihat bahwa sekresi antibodi adalah mekanisme utama dalam melindungi tubuh dari berbagai virus dan bakteri beserta toksin-toksin yang dihasilkannya. Antibodi yang dihasilkan untuk melindungi mukosa usus melawan organisme non-invasif atau produk-produknya dapat diturunkan dari dua sumber, yaitu serum dan sel-sel plasma dalam lamina propia intestinum. Mekanisme antibodi dari serum tidak efisien, karena hanya akan melindungi jika jumlah titer dalam serum tinggi dan tidak akan bertahan lama. Antibodi serum yang disekresikan dalam saluran cerna utamanya adalah IgG. Antibodi yang dihasilkan local oleh sel-sel plasma dalam lamina propia biasanya adalah IgA yang akan bertahan terhadap enzyme intestinum, sehingga nampak lebih baik dalam melindungi permukaan mukosa dari pada IgG (WHO, 1979).

### 2.3.1 *Sistim imun - Nutrisi*

Malnutrisi klinis adalah meliputi kerusakan yang heterogen termasuk defisiensi makronutrien yang akan mengarah ke pengurangan masa sel-sel tubuh, dan defisiensi mikronutrien, dimana biasanya keadaan tersebut akan bersamaan dengan adanya infeksi, proses inflamatori dan masalah-masalah lingkungan (Hughes & Kelly, 2006). Malnutrisi di deskripsikan sebagai keadaan kekacauan yang diakibatkan oleh diet yang tidak seimbang/ tidak berkecukupan, atau karena kegagalan mengasorbsi/ mencerna elemen-elemen *intake* makanan. Dalam hubungannya dengan kesehatan populasi dan daya ketahanan mereka terhadap penyakit-penyakit infeksi; malnutrisi adalah merupakan efek dari tidak berkecukupan intake makanan atau asorbsi/ mencerna makronutrien dan mikronutrien. Makronutrien adalah elemen-elemen yang diperlukan oleh jaringan tubuh, misalnya karbohidrat, protein, lemak, dan asam-asam nukleat. Sedangkan

mikronutrien adalah elemen-elemen yang diperlukan untuk fungsi-fungsi metabolisme spesifik, seperti misalnya vitamin-vitamin dan mineral.

Substansi dari malnutrisi dalam hubungannya dengan imunodefisiensi dibentuk dari tiga *evidence bases* yang berbeda; yaitu 1. Peningkatan kejadian keparahan infeksi. Perlu dicatat disini bahwa tanpa kejadian peningkatan kepekaan terhadap atau keparahan dari penyakit infeksi, abnormalitas dari pemeriksaan laboratorium, tidak akan membentuk imunodefisiensi.; 2. Tanda-tanda imunodefisiensi (secara laborator atau klinis, beberapa tanda-tanda tersebut sudah divalidasi dan beberapa yang lain belum). 3. Analisa fungsi proses-proses imun secara *invitro*, misalnya *dynamic assays*. Tidak ada kejadian defisiensi makronutrien dan disfungsi imun pada manusia, sehingga hubungan antara kekurangan makronutrien dan disfungsi imun masih tentative.

*Protein energy malnutrition* (PEM) dan defisiensi mikronutrient merupakan kontribusi utama pada meningkatnya angka kematian karena menderita penyakit pneumonia, malaria dan diare di Negara-negara sedang berkembang (Cabalero *dkk*, 2003). Malnutrisi dan infeksi adalah 2 variabel yang saling mempengaruhi, yang satu saling memberi efek negatif terhadap yang lainnya. Beberapa faktor yang ikut mempengaruhi keduanya adalah antara lain adalah sangat rendahnya pengetahuan dan pendidikan, makanan yang terkontaminasi, dan buruknya sanitasi. Tertekannya sistem imun pada kondisi malnutrisi akan meningkatkan risiko keparahan infeksi (Masrizal, 2003). Malnutrisi mempengaruhi hampir seluruh component system imun, dengan pengurangan jumlah dan fungsi T-cell lymphocytes, gangguan perkembangan organ-organ lymphoid, dan tekanan pada beberapa aspek respon inflamasi (William, 2005). Tidak berfungsinya berbagai sistem organ karena malnutrisi dapat bervariasi tingkat keparahannya tergantung pada jumlah dan laju sintesis protein, laju proliferasi sel, dan pengaturan nutrien individu dalam jalur metabolik. Perubahan paling konsisten dalam kompetensi imunitas pada kondisi PEM ini adalah imunitas seluler, fungsi bakterial dari neutropil, sistem komplemen dan sekresi imunoglobulin A (IgA), dan respon

antibodi. Depresi imunitas seluler pada anak-anak dengan kondisi PEM dapat diakibatkan oleh defisiensi asam amino relatif maupun absolute untuk multiplikasi sel, oleh karena itu derajat kortisol dalam plasma akan meningkat sehingga dapat menurunkan sistem thymolymphtic. Pada umumnya, malnutrisi merupakan sindrom yang komplet yang meliputi defisiensi multinutrien, sehingga anak-anak dalam kondisi PEM ini mengalami perubahan baik klinis, biokimia maupun hematologi, tergantung pada derajat keparahan malnutrisinya (Masrizal, 2003). Sehingga PEM juga berhubungan erat dengan malnutrisi sistemik; defisiensi protein dan energi akan menyebabkan penurunan fungsi imun (Kaminogawa & Nanno, 2004). Kenampakan utama pada penderita PEM adalah pengurangan atau kegagalan pertumbuhan. Pada penderita malnutrisi, sistem imun tidak bisa berfungsi optimal. Dan malnutrisi juga mengakibatkan efek balik pada mekanisme aantigenik nonspesifik dari sistem pertahanan tubuh. PEM akan menyebabkan ketidakseimbangan imunitas, sehingga akan meningkatkan kepekaan terhadap infeksi karena fungsi baik innate maupun acquired immune mengalami penurunan atau tidak cukup (Masrizal, 2003; Kaminogawa & Nanno, 2004).

Menurut Kaminogawa dan Nanno (2004), substansi yang dihasilkan dari makanan akan dimanfaatkan oleh tubuh melalui berbagai route fungsi *modulate immune*, baik secara langsung maupun tidak langsung. Peranan utama vitamin dan mineral adalah untuk pengaturan berbagai fungsi fisiologis sel. Vitamin dan mineral memacu fungsi immune-modulating penting dengan memasuki sel dan mengatur ekspresi gen-gen. Vitamin A mempunyai efek pembedaan sel-sel epitel dan menghambat produksi IFN- $\gamma$  oleh sel-sel pada level trnskripsional, yng akan menghasilkan stimulasi respon imun antibody-mediated. Vitamin C berfungsi mencegah produksi intermediate reaktif oksigen dan mengurangi kerusakan DNA dalam sel-sel imun. Selanjutnya vitamin C akan menghambat transkripsi NF-kB dan menurunkan aturan produksi cytokines proinflammatory. Vitamin E merupakan anti oksidan dan mempunyai efek anti inflammatory. Vitmin E juga menstabilkan membrane sel-selimun and memacu ikatan sel-sel antigen dan sel-sel T. Mineral;

seperti selenium dan zinc, berfungsi mencegah oksidasi lipid dalam membran sel yang akan mengurangi *oxidative-stress* dari efek sel-sel imun.

Asam amino; seperti *glutamin* adalah makanan untuk sel-sel imun, dan akan berfungsi sebagai prekursor untuk *glutathionine*, yang akan menghindari tekanan oxidant dan meningkatkan imunitas seluler, sedangkan *arginin* adalah substrat untuk sintesa *nitric oxide* dan meningkatkan jumlah sel-sel *T helper*. *Glutamin* juga meningkatkan retensi nitrogen and menurunkan insiden bacterimia pada pasien dengan trauma, disamping juga akan meningkatkan perbaikan fungsi imun. Vitamin-vitamin dan bakteri asam laktat membantu aktivitas *phagocytic* dan aktivitas sel-sel NK.

Asupan makanan yang mengandung vitamin dan mineral akan menormalkan fungsi imun, sehingga mengurangi insiden infeksi oleh patogen. Bhandari *dkk* (2002) mengatakan bahwa suplementasi Zinc secara substansi akan mengurangi insiden diare yang parah dan berdurasi panjang, yang merupakan dua dari determinan-determinan pada kematian karena diare dan malnutrisi. Suplementasi Zinc juga akan mengurangi frekuensi fases cair yang keluar setiap harinya dan lamanya hari (Sazawal *dkk*, 1995; Nure & Asharf, 2003; Hughes & Kelly, 2006). Mekanisme efek suplementasi Zinc, kemungkinan adalah; 1. Meningkatkan absorpsi air dan elektrolit oleh intestinum, 2. Regenerasi epitel saluran pencernaan atau restorasi fungsinya, 3. Meningkatkan level *enterocyte* pada enzyme *brush-border*, 4. Memacu mekanisme imunologi untuk membersihkan infeksi, meliputi *cellular immunity* dan meningkatkan level sekresi antibodi.

Fungsi imun adalah tidak stabil, biasanya berfluktuasi dalam suatu kurun waktu tertentu, dipengaruhi oleh berbagai faktor-faktor eksogen dan endogen. Kortikosteroid menimbulkan fungsi-fungsi imun yang luas secara efisien dan mendorong aktifitas anti inflamasi. Malnutrisi, bertambahnya umur, stress, dan gaya hidup yang penuh tantangan merupakan faktor-faktor yang akan menurunkan fungsi-fungsi imun. Fungsi-fungsi imun pada tubuh yang sehat

cenderung untuk dipengaruhi oleh berbagai faktor, dan kekacauan kesehatan sangat dekat hubungannya dengan fungsi imun. Peningkatan fungsi imun yang tertekan dengan cara perbaikan kualitas asupan makanan, akan mengurangi laju infeksi dan akan menurunkan keparahan penyakit infeksi. Efek makanan pada fungsi imun dari tubuh yang sehat dapat diukur dengan menggunakan parameter yang tertuju pada *innate immunity* (misalnya: aktifitas *phagocytic* dan aktifitas sel NK) atau parameter-parameter yang tertuju pada *acquired immunity* (DTH, produksi antibodi terhadap antigen spesifik, respon proliferasi dan jumlah dari sel T). *Phagocyte* dan sel NK akan secara cepat membunuh bakteri patogen, virus, dan sel-sel kanker dalam konsep *antigen-independen*. *Acquired immunity* bertanggung jawab untuk pengeluaran antigen atau patogen spesifik; bakteri, virus, dan sel-sel kanker. Vitamin, mineral, asam amino, protein, karbohidrat, atau lemak berperan untuk memacu parameter-parameter dari *acquired immunity*. Sedangkan probiotic, termasuk bakteri asam laktat, terutama akan meningkatkan parameter-parameter dari *innate immunity*. Materi yang diturunkan dari makanan berfungsi beda pada sel-sel imun yang berbeda atau molekul yang berbeda dari sel-sel yang berbeda, dan akan meningkatkan paling tidak satu parameter dari *innate* maupun *acquired immunity* (Kaminogawa & Nanno, 2004).

Brown (2003), dari hasil penelitian metaanalisis menyimpulkan bahwa hubungan antara malnutrisi dan infeksi adalah dua arah. Adanya infeksi atau diare dalam hal ini, akan dapat menyebabkan berkurangnya pemasukan makanan, malasorpsi pada intestinum, peningkatan katabolisme dan pembuangan nutrisi, sehingga mengakibatkan terjadinya malnutrisi dan kegagalan pertumbuhan. Anak-anak yang menderita diare infeksi akut dapat kekurangan energi hingga 30%. Namun jika bayi atau anak tersebut masih mendapat ASI, maka mereka hanya akan kekurangan energi 7%. Sebaliknya, kondisi (*preexisting*) malnutrisi merupakan faktor predisposisi untuk terjadinya infeksi, sebagai akibat berkurangnya daya pertahanan dan fungsi imun tubuh. Berdasarkan model statistik yang dikembangkan oleh Martorell (1975), Rowland (1977), dan Black (1984), Brown (2003) memperkirakan bahwa adanya pengurangan status malnutrisi 1/4 hingga

1/3 dari total pertumbuhan akan berakibat terjadinya infeksi enterik. Brown (2003) juga menyimpulkan berdasarkan penelitian Black (1984), Palmer (1976), dan Samadi (1985) bahwa kondisi malnutrisi yang sebelumnya sudah disandang oleh bayi atau anak penderita diare berhubungan erat dengan peningkatan status keparahan penyakit diare nya. Sehingga diperkirakan, adanya faktor malnutrisi pada penderita akan dapat menyebabkan status keparahan yang berbeda dengan penderita yang status nutrisinya normal, meskipun faktor patogen penyebab diare infeksi sama.

### 2.3.2 *System Imun – Air Susu Ibu (ASI)*

Karena sistem imun pada bayi baru lahir belum sempurna (*immature*), maka sangat beralasan bagi bayi untuk bisa mengkonsumsi ASI untuk mendapatkan protein dan lactoferin, serta maternal IgG untuk pertahanan dari infeksi. ASI mengandung dua unsur penting, yaitu unsur-unsur yang diperlukan untuk pemenuhan kebutuhan akan makro dan mikronutrien, dan unsur-unsur yang diperlukan untuk daya perthanan tubuh terhadap infeksi.

ASI mengandung protein, karbohidrat, lemak, mineral-mineral, dan vitamin-vitamin, kecuali vitsmin K dan vitamin D, dalam proporsi yang tepat yang diperlukan untuk pertumbuhan tubuhnya secara optimal. ASI juga mengandung nukleotida-nukleotida yang sangat penting untuk metobolisme enegi, pertumbuhan, dan penyempurnaan saluran pencernaan, dan reaksi-reaksi enzimatik (Leung & Sauve, 2005). Sehingga dengan terus mendapatkan ASI pada saat bayi menderita diare akan melindunginya dari konsekuensi kekurangan nutrisi pada saat menderita diare (William, 2005).

ASI juga meningkatkan fungsi-fungsi imun. ASI mengandung faktor-faktor selular dan humoral dari aktifitas proteksi (Leung & Sauve, 2005). Komponen faktor-faktor humoral meliputi imunoglobulin, lisosim, nukleotida-nukleotida, laktoferin, komplemen, faktor bifidus, interferon, *lactoperoxidase*,

*oligosaccharides*, protein pengikat vitamin B12, dan faktor-faktor pertumbuhan (Leung & Sauve, 2005 dan William, 2005). Sedangkan komponen faktor-faktor selular meliputi limfosit B dan T, macrophage, dan neutrofil. Bahkan di dalam kolostrum, kandungan neutrofil ini sangat tinggi. ASI juga mengandung unsur yang secara langsung meningkatkan pematangan sel B tidak melalui interaksi terlebih dulu dengan sel T. Pematangan fungsi-fungsi sel B akan melepaskan respon imun dari sel-sel B *hyporesponsive* yang belum matang (Juto, 1985). Selain itu ASI juga mensekresikan IgA, yang berperan sangat penting dalam memberikan perlindungan lokal pada membran mukosa (William, 2005). Nukleotida yang terkandung dalam ASI maupun susu formula yang diberi tambahan nukleotida akan meningkatkan imunitas bayi. Untuk itu; intake diet yang mengandung nukleotida menunjukkan efek yang menguntungkan pada perkembangan sistem imun (Pickering *dkk*, 1998).

Beberapa contoh kejadian keuntungan ASI dalam melawan infeksi patogen adalah; pada infeksi Norwalk virus, ASI mencegah terjadinya ikatan capsid Norwalk virus dengan receptor (Ruvoen-Clouet *dkk*, 2006), dan adanya residu 2-*linked fucose* karena oligosaccharides yang terfucosylasi dapat menghambat infeksi *Campylobacter* (Morrow *dkk*, 2004). ASI juga membantu kolonisasi *lactobacilli* pada usus besar karena adanya efek prebiotik dari *non-absorbable oligosaccharides* (William, 2005). Glucosamine yang terkandung dalam ASI akan merangsang pertumbuhan *Lactobacillus bifidus* (probiotik) yang akan membantu dalam mencegah pertumbuhan bakteri patogen dalam saluran pencernaan. Sehingga pemberian ASI dapat menurunkan insiden infeksi gastrointestinal. Popkin *dkk* (1990) dalam penelitian kohort pada populasi bayi 1 – 12 bulan di kota Cepu, Filipina mendapatkan bahwa pemberian ASI eksklusif sampai dengan umur 6 bulan sangat bermakna menurunkan angka kesakitan diare. Pada populasi tersebut, dibandingkan dengan yang mendapat ASI eksklusif; risiko terkena penyakit diare pada bayi berumur  $\leq 6$  bulan yang mendapatkan tambahan minuman tidak bernutrisi (misalnya teh atau air putih) selain ASI adalah 2 – 3,2 kali lebih besar, sedangkan yang mendapat makanan tambahan (meskipun



bernutrisi) selain ASI adalah 4,7 – 13,1 kali lebih besar, dan yang tidak mendapat ASI sama sekali adalah 4,7 – 16,8 kali lebih besar.

Bayi dan anak-anak yang mendapat ASI terbukti mempunyai durasi diare lebih pendek jika dibandingkan dengan kelompok bayi dan anak-anak yang mendapatkan susu botol atau campuran keduanya (Kakai dkk., 1995). Penemuan senada juga diperoleh Quigley dkk. (2006), bahwa pemberian ASI diketahui berhubungan signifikan dengan berkurangnya penyakit diare, meskipun pada bayi yang berusia lebih dari 6 bulan. Efek ini tidak bervariasi setelah di koreksi dengan kelas sosial, bahkan hubungan tersebut lebih kuat pada populasi yang tinggal di daerah miskin dan kumuh.

### 2.3.3 System Imun – Probiotik

Probiotik adalah bakteri hidup yang dapat menjadi bagian dari makanan, dan jika diberikan dalam jumlah yang tepat akan memberikan manfaat kesehatan pada tubuh, terutama imunitas mukosa intestinum (WHO, 2001; Britton & Versalovic, 2008). Probiotik adalah mikroorganisme yang dinamis, yang akan berubah pola ekspresi gen nya apabila terpapar pada kondisi lingkungan yang berbeda (Nure & Asharf, 2003)

*Lactobacillus*, sebagai salah satu contoh probiotik telah banyak terbukti meningkatkan fungsi *systemic immune* atau respon imun, dan efektif mengurangi durasi dan keparahan diare. Contoh galur probiotik yang lain adalah *Bifidobacterium longum* & *Lactobacillus casei str.GG* (Nure & Ashraf, 2003). *Lactobacillus rhamnosus GG* dan *Bifidobacterium lactis BB-12* mempunyai kejadian terkuat dari efek probiotik yang menguntungkan, dan yaitu pada kejadian pencegahan dan terapi diare akut pada anak-anak khususnya yang disebabkan oleh rotavirus (Saavedra dkk, 2001; Guandalini dkk, 2000)

Britton dan Versalovic (2008) menemukan bahwa probiotik memproduksi komponen antipatogenik yang berskala mulai dari molekul-molekul kecil hingga bioaktif peptida antimikrobia. Contoh antimikrobia patogen adalah *bacteriocin Abp118* yang dihasilkan oleh *Lactobacillus salivarius* yang dapat berfungsi langsung pada patogen di dalam usus. Contoh probiotik yang lain adalah probiotik yang menstimulasi proses pertahanan tubuh sebagai antimikrobia di dalam saluran pencernaan, misalnya beraksi menstimulasi aktifitas defensin; yaitu cationic peptida antimikrobia yang diproduksi di dalam sejumlah sel (sel Paneth di dalam sel-sel intestinum kecil) melalui 2 mekanisme: a. Galur probiotik tertentu menstimulasi sintesis ekspresi defensin yaitu *human beta defensin 2 (hBD-2)* yang akan di atur oleh adanya faktor transkripsi NF- $\kappa$ B, dan akhirnya akan meningkatkan level defensin, dan b. Stimulasi produksi *matrix metalloprotease 7 (MMP-7)* di dalam intestinum. Aksi protease diperlukan untuk mengaktifasi propeptida dari defensin. atau probiotik akan memproduksi protease sendiri dan mengaktifasi defensin di dalam lumen intestinum.

Probiotik juga mungkin bersaing dengan patogen dalam memperebutkan tempat tinggal di dalam intestinum dengan cara membuat kondisi ekologi yang tidak cocok untuk patogen. Kemungkinan mekanisme terjadinya adalah; a. Mengubah kemampuan patogen untuk menempel pada sel-sel, b. Mengambil nutrisi penting dari patogen sehingga tidak memiliki kemampuan untuk berkolonisasi, c. Merubah program ekspresi gen dari patogen sehingga fungsi virulensinya terhambat, d. Membuat kondisi lingkungan tidak cocok untuk patogen tumbuh yaitu dengan merubah pH, melapisi dengan mucus, dan faktor-faktor lain dalam lingkungan sekitarnya.

Fisiologi galur probiotik adalah penting, karena sebagai mikroorganisme hidup, protein dan metabolit sekundernya akan berubah tergantung pada fase pertumbuhannya. Jadi hal-hal penting untuk stabilitas dan efikasi galur probiotik yang harus diperhatikan adalah; probiotik harus berhasil hidup dalam kondisi asam maupun basa selama masa transit di dalam saluran pencernaan, dan

ekspresi molekul bioaktif yang bertanggung jawab untuk kesehatan sering kali tergantung pada fase pertumbuhannya, misalnya : produksi komponen *imunomodulatory* dan antimikrobal oleh *Lactobacillus reuteri*, lebih tinggi diekspresikan pada fase stationary.

Potensi pemanfaatan probiotik sebagai unsur pencegahan dan terapi untuk penyakit diare pada anak-anak maupun dewasa sudah dimunculkan sejak sekitar 50 tahun yang lalu (Conly & Johnston, 2004). Probiotik melalui stimulasi kunci *signaling pathways* dan meningkatkan produksi cytokine proinflamasi, adalah sangat penting untuk mengoptimalkan sistem imun dalam pertahanan tubuh terhadap infeksi dalam saluran pencernaan. Untuk menghambat kolonisasi patogen, probiotik memproduksi asam organik, asam bebas lemak, ammonia, *hydrogen peroxide*, dan *bacteriocin*, yang kesemuanya mempunyai aktifitas antimikrobal (Conly & Johnston, 2004). Mekanisme lain dari aktifitas probiotik adalah memproduksi enzim yang akan memodifikasi reseptor toxin atau menutupi efek yang ditimbulkan oleh toxin (Britton & Versalovic, 2008).

Efek probiotik pada sistem imun mungkin juga tergantung pada galur probiotiknya. Pada galur yang berbeda akan ada perbedaan pada; 1. efek produksi *cytokine proinflammatory*, 2. efek-efek imunostimulatori, dan 3. Immunomodulasi (Britton & Versalovic, 2008). Sebagai contoh adalah: a. Galur *Lactobacillus reuteri*, yang diproduksi oleh ASI bermanfaat menstimulasi *cytokine proinflammatory*, human TNF, atau menekan produksi sel myeloid; dan b. Galur *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) akan mengaktifasi NF- $\kappa$ B dan *signal transducer* dan mengaktifasi transkripsi *STAT signaling pathway* pada *human macrophages*. Probiotik akan bertindak melawan halangan epitel intestinal bersamaan dengan adanya patogen, dan menekan produksi toxin, atau menghalangi kemampuan patogen spesifik untuk menempel secara langsung pada permukaan intestinum (Britton & Versalovic, 2008).

Dalam aktifitas preventif, probiotik berfungsi mencegah kolonisasi bakteri pathogen. Pada Cochrane database (<http://www.cochrane.org>) tahun 2008, disimpulkan bahwa probiotik efektif untuk pencegahan gastroenteritis akut pada anak-anak, dan dapat mengurangi durasi penyakit diare akut. Probiotik juga menstimulasi fungsi imun dan barrier mucosa, mencegah penyakit bila diberikan secara profilaksis. Probiotik menekan atau meniadakan keparahan atau lamanya penyakit jika dipakai sebagai terapi. Menurut Costa-Ribeiro *dkk* (2003): *Lactobacillus* dapat meningkatkan fungsi imun sistemik, membantu sekresi mucin, oleh karena itu mereka melindungi terhadap luka dan meresolusi dengan cepat proses inflamasi. Namun demikian, efek utama pemberian probiotik akan lebih ditemukan dalam penggunaannya sebagai profilaksis pada populasi berisiko tinggi.

Sebagai terapi, probiotik juga memperlihatkan efek menguntungkan pada *traveller's diarrhea* dimana pathogen penyebabnya diasumsikan adalah bakteri-bakteri yang bersal dari alam (Hilton *dkk*, 1997). *Lactobacillus* efektif mengurangi durasi dan keparahan diare akut karena virus enterik (Costa-Ribeiro *dkk*, 2003; Nure & Ashraf, 2003). Probiotik memberikan strategi penting untuk pencegahan dan terapi infeksi gastrointestinal, mempunyai kontribusi signifikan pada imunitas mucosal intestinal (Conly & Johnston, 2004; Britton & Versalovic, 2008).

Akhirnya; probiotik diharapkan akan dapat membantu menstabilkan dan membuat beragam kelebihan komunitas mikroba yang dapat meningkatkan kesehatan dan pencegahan penyakit.

#### 2.3.4 *Vaksinasi*

Vaksinasi yang efektif sempurna memerlukan respon imun yang meliputi sel T-CD4, sel T-CD8, dan sel B, yang bervariasi pada intestinum dan kelenjar limpa. Seperti misalnya yang terjadi pada vaksinasi untuk norovirus; yang ditujukan untuk merangsang imunitas mucosal dan sistemik, menunjukkan adanya spesifikasi jaringan sel imun terhadap norovirus. Hal tersebut menandai bahwa

strategi vaksinasi yang efektif harus merangsang potensi respon-respon sel T-CD4 dan sel T-CD8 (Chachu *dkk*, 2008).

Desain vaksin harus memberikan efek mempengaruhi sel T untuk membuat *cytokine* yang diperlukan dalam merespon infeksi mikroba yang dirancang. Sel T-CD4 berperan sebagai pusat system imun, yang mengkoordinasi baik respon-respon adaptive maupun respon-respon innate. Sehingga sel T-CD4 sangat penting untuk sebagian besar respon sel B primer, terutama untuk antigen-antigen protein. Sel T-CD4 juga berperan membantu produksi dan/atau fungsi sel T-CD8 memory, dan mengurangi infeksi sekunder dengan secara langsung membunuh sel-sel mikroba penginfeksi. Sehingga sel T-CD4 memory dapat berperan dalam respon perlindungan, dan merupakan pusat dari semua respon imun adaptive (MacLeod *dkk*, 2009).

Vaksin terhadap rotavirus A telah mulai dikembangkan sejak tahun 1980-an. Antibodi penetralisasi rotavirus ditujukan terhadap protein kapsid di lapisan luar, yaitu VP7 dan VP4 (Kobayashi *dkk*. 2007). Antibodi yang dihasilkan sistem imun tubuh tidak dapat memberikan perlindungan sepenuhnya, tetapi dapat mengurangi keparahan dalam kasus infeksi rotavirus (Shaw, 2006). Vaksin pertama terhadap rotavirus A yang mendapat lisensi dari *United States Food and Drug Administration* (USFDA) adalah RotaShield [Wyeth Laboratories, Inc.] atau *rhesus rotavirus-tetavalent* (RRV-TV). RotaShield merupakan vaksin *tetavalent* hasil *reassortant* antara galur manusia dan hewan, yang dirancang untuk membawa protein VP7 dan VP4 dari galur manusia dan membawa protein lainnya dari galur hewan. RotaShield dikembangkan dari galur monyet rhesus dengan tipe gen pengkode VP7 menyerupai G3. Virus tersebut kemudian dibuat untuk membawa VP7 dengan genotipe G1, G2, dan G4 dari virus galur manusia dengan melakukan infeksi campuran (*mixed infection*) dan seleksi (Shaw, 2006). Vaksin tersebut mendapat lisensi dari USFDA pada Agustus 1998 dan direkomendasikan untuk diberikan dalam tiga dosis, yaitu pada saat bayi berusia 2, 4, dan 6 bulan. Vaksin tersebut hanya menunjukkan perlindungan sebesar 50--

60% terhadap infeksi rotavirus A pada semua tingkat keparahan, serta 70--90% perlindungan terhadap infeksi yang menyebabkan sakit parah (WHO, 2002). Namun kemudian diketahui meningkatkan kemungkinan intususepsi pada anak-anak sehingga ditarik dari peredaran pada tahun 1999 (WHO, 2002).

Satu vaksin rotavirus yang disetujui oleh US FDA pada tanggal 3 Februari 2006, dan juga sudah disetujui pemakaiannya di lebih dari 100 negara dengan kelas menengah-maju yaitu RotaTeq™ yang diproduksi oleh *Merck and Co.* RotaTeq™ merupakan vaksin *reassortant* antara galur manusia dan hewan melalui *bioengineering*; rekombinasi lima galur rotavirus (human-bovine) dengan cara hibridisasi dan *invitro reassortment* (Shaw, 2006). RotaTeq dibuat menggunakan virus sapi galur WC3 (*Wistar Calf 3*) dengan genotipe G1, yang dibuat untuk membawa VP7 dengan genotipe G2, G3, dan G4, serta VP4 genotipe P[8]. Vaksin ini diberikan dalam 3 dosis, yaitu pada saat bayi berumur 2 bulan (atau 6-12 minggu), 4 (dengan interval 4-10 minggu dari pemberian pertama), dan 6 bulan (<32 minggu), secara oral. Clark *dkk.* tahun 2004 menyatakan bahwa vaksin *pentavalent* tersebut, dalam evaluasi 1 tahun; memberikan perlindungan sekitar 70% terhadap infeksi oleh rotavirus A, dan perlindungan 100% terhadap sakit diare yang parah (Shaw, 2006), dan tidak berhubungan dengan kejadian intususepsi (US-CDC, 2007). RotaTeq™ sudah direkomendasikan oleh ACIP (*Advisory Comité on Immunization Practices*) untuk diberikan pada bayi di Amerika sebagai bagian dari vaksinasi rutin, dan dapat diberikan bersamaan dengan vaksinasi yang lain, misalnya pemberian vaksin polio.

Vaksin rotavirus yang lain adalah 'Rotarix' yang diproduksi oleh *GlaxoSmithKline Biologicals*. Rotarix dibuat menggunakan virus manusia galur RIX-4414 yang memiliki genotipe G1P[8]. Meskipun Rotarix sudah mendapat lisensi dari European Medicines Agency (EMA) di Eropa pada Februari 2006 (Widdowson, 2006), dan disetujui pemakaiannya di banyak negara di benua Amerika Latin, Eropa, dan Afrika, namun belum mendapat lisensi pemakaiannya di Amerika Utara oleh US FDA. Rotarix diberikan dalam dua dosis, yaitu pada

sat bayi berumur 2 dan 4 bulan secara oral. Pada percobaan fase III di negara-negara maju, vaksin ini memberikan 85% proteksi dari kejadian diare parah. Namun pada percobaan fase III di negara sedang berkembang (Malawi, Africa) efikasi vaksin tersebut hanya 49% (Madhi *dkk*, 2010). Menurut Pasetti *dkk* (2011), dalam *review* sistematis menyimpulkan bahwa; vaksin rotavirus di negara sedang berkembang mempunyai efikasi 30% lebih rendah dibanding efikasi di negara sudah berkembang. Parashar *dkk* (1998) menyatakan bahwa ada beberapa faktor yang menjadi penyebab turunnya efikasi vaksinasi ini antara lain adalah; bayi pada populasi dengan pendapatan per kapita rendah akan terinfeksi pada umur yang lebih muda, kondisi lingkungan yang tidak sehat dan adanya enteropatogen lain, adanya galur-galur baru dari genotipe tidak umum, dan rendahnya nutrisi, yang seringkali menjadikan vaksin berefek balik. Tingginya variasi genotipe dan seringkali disertai dengan genotipe-genotipe tidak umum yang mempunyai tipe antigen khusus, yang kemudian mempunyai prevalen lebih tinggi atau mendominasi keberadaannya, merupakan tantangan yang tidak mudah untuk vaksin rotavirus (Gentsch, Parashar, dan Glass, 2009)

Kedua vaksin rotavirus ini terus dimonitor oleh pabrik pembuatannya bersama-sama dengan US CDC, WHO, dan institusi internasional lain yang terkait dalam hal keamanan dan keampuhannya untuk mencegah keparahan diare infeksi pada bayi dan anak-anak.

Calon vaksin lain yang masih dalam tahap percobaan awal fase II (phase II), adalah RV3 dan 116E. Vaksin RV3 merupakan G3P[6] *human neonatal rotavirus strain* dari Australia. Hasil percobaan fase I dan awal fase II mendapatkan bahwa respon imun yang ditimbulkan oleh vaksin ini hanya 46%, dan proteksinya terhadap G1 hanya 54% (Barnes *dkk.*, 2002). Untuk itu disarankan ditingkatkan doses pemberiannya (Ward *dkk.*, 2008). Perkembangan vaksin ini lambat karena hasil *immunogenicity* yang mengecewakan, dan tidak ada perusahaan farmasi yang tertarik bekerjasama. Namun saat ini perkembangannya melibatkan perusahaan vaksin di Indonesia (Ward *dkk.*, 2008). Vaksin 116E merupakan

G9P[11] natural reassortant dari India. Saat ini masih disempurnakan di India dengan bekerjasama dengan US CDC dan the Program for Appropriate Technology in Health (PATH).

## 2.4 LINGKUNGAN FISIK

Air, sanitasi dan kondisi lingkungan sekitar rumah merupakan faktor-faktor penentu yang penting untuk kesehatan anak-anak. Perilaku yang sehat akan lebih mudah diterapkan pada kondisi dimana air yang aman untuk dikonsumsi dan toilet ada di dalam rumah. Sanitasi yang baik di dalam komunitas akan mendorong efek-efek yang menguntungkan pada status nutrisi dan sanitasi yang baik pada level rumah tangga (Wagstaff *dkk*, 2004).

Penularan dan infeksi rotavirus secara tidak langsung berkaitan dengan lingkungan dan iklim. Meskipun demikian, udara yang lembab Pada periode dengan cuaca dingin di negara tropis maupun non tropis telah dibuktikan banyak penelitian bahwa insiden diare infeksi akut karena infeksi rotavirus mengalami peningkatan. Pada cuaca dingin aktivitas manusia lebih banyak di dalam rumah, dan hubungan antar manusia semakin dekat; namun disisi lain udara lembab menunjang daya tahan hidup rotavirus di lingkungan semakin kuat, sehingga probabilitas penularan dari orang ke orang juga semakin meningkat (Brandt *dkk*, 1982; D'Souza *dkk*, 2008).

Diare infeksi karena infeksi bakteri berhubungan erat dengan kondisi sanitasi buruk, sehingga insidennya pada daerah rural yang pada umumnya mempunyai sanitasi buruk akan lebih tinggi dari pada insiden di daerah urban dengan sanitasi baik (Janssen *dkk*, 2008). Untuk itu peningkatan sanitasi di daerah rural merupakan masalah yang paling utama yang harus diselesaikan untuk mengurangi penyakit diare infeksi karena patogen lain selain rotavirus (Green *dkk*, 2009), karena bakteri dan parasit penyebab diare terutama disebarkan melalui air dan makanan terkontaminasi (Parashar *dkk*, 2006). Namun tidak demikian dengan



diare infeksi karena rotavirus. Peningkatan kebersihan dan sanitasi saja tidak bisa menurunkan angka kesakitan penyakitnya karena rotavirus ditularkan langsung dari orang ke orang (Parashar *dkk*, 2006). Hal ini dikuatkan oleh Dennehy PH (2008) dari hasil *systematic review* jurnal yang terbit tahun 1973-2007, bahwa peningkatan kualitas suplai air dan kebersihan saja tidak cukup untuk mencegah infeksi atau penularan rotavirus, karena ditemukan bahwa prevalensi kejadian infeksi di negara-negara maju yang mempunyai suplai air dan kebersihan sangat baik adalah serupa dengan prevalensi di negara-negara sedang berkembang dengan suplai air dan kebersihan kurang.

## 2.5 KEHIDUPAN SOSIAL

Banyak dijumpai ketidakseimbangan masalah-masalah kesehatan pada anak menjadi masalah yang sangat serius. Kesenjangan masalah kesehatan yang lebar antara anak-anak dari keluarga miskin dan kaya selalu ditemukan baik di dalam suatu negara maupun antar negara yang berbeda. Dan, kesenjangan masalah kesehatan tersebut tidak cenderung menurun tetapi bahkan sebaliknya semakin menjadi lebar (Wagstaff *dkk*, 2004). Faktor kemiskinan dan faktor keterlambatan dalam membawa anak yang sedang sakit untuk mendapatkan layanan kesehatan mempunyai kontribusi yang besar hingga mencapai 70% pada kematian anak-anak. Hal tersebut tidak terlepas dari masalah ekonomi; dimana keputusan untuk membawa anak yang sakit kepada petugas yang mempunyai pengetahuan ketrampilan dibidang pelayanan kesehatan berhubungan erat juga dengan status ekonomi dari keluarga tersebut. Sehingga mendapatkan pemeriksaan kesehatan beserta terapi dan petunjuk-petunjuk yang diperlukan untuk mengatasi masalah kesehatan pada anak-anak sangat berkaitan dengan status sosial dan ekonomi orang tuanya.

Masalah (ketidak berdayaan) keuangan dalam keluarga mempunyai dampak yang berkepanjangan pada kesehatan anak-anak, efek yang muncul bisa melalui

sejumlah *proximate determinants* dan berinteraksi dengan determinan tidak langsung lainnya (Wagstaff *dkk*, 2004).. Kenaikan status sosial dan ekonomi suatu keluarga dan pendidikan ibu hingga paling tidak lulus tingkat sekolah dasar, merupakan fakto-faktor akan dapat merubah perilaku ibu untuk membawa bayi mereka mendapatkan pengobatan dari klinik pelayanan kesehatan, dan meningkatkan kekuatan keluarga untuk membelanjakan sebagian pendapatannya untuk mendapatkan pelayanan kesehatan yang lebih baik. Peningkatan dan pemberian layanan kesehatan kepada masyarakat paling tidak oleh pusat pelayanan kesehatan tingkat pertama (Puskesmas) di daerah rural perlu mendapatkan perhatian betul oleh para perencana dan penyedia layanan kesehatan (Tessema *dkk*, 2002).

## 2.6 PENATALAKSANAAN KASUS DAN PELAYANAN KESEHATAN

Seperti telah diketahui bahwa keterbatasan financial dalam keluarga menjadi salah satu determinan pada kesehatan anak. Dengan pendapatan yang lebih tinggi maka satu keluarga akan cenderung mampu meningkatkan status determinan-determinan utama seperti; asupan energi, ketepatan waktu pada antenatal care, mendapatkan pengobatan pada saat anak sakit, pemberian terapi rehidrasi oral. Namun dengan semakin meningkatnya harga-harga perawatan kesehatan, akan menyebabkan keluarga cenderung mengurangi atau paling tidak memperlambat pemanfaatan layanan kesehatan, khususnya di kalangan keluarga miskin. Hinggá bisa dikatakan bahwa biaya juga menjadi factor dari satu keluarga dalam memutuskan kebutuhan akan *proximate determinants* yang lain dari kesehatan anak-anaknya (Wagstaff *dkk*, 2004)

Kondisi Pelayanan kesehatan; seperti kemudahan dalam mengakses secara geografis (*accessibility*), ketersediaan tenaga kesehatan yang terampil dan berpengetahuan serta ketersediaan bahan dan materi pelayanan kesehatan (misalnya obat-obatan), kualitas keorganisasian dalam institusi, relevansi dari

layanan-layanannya, ketepatan waktu dalam pelayanan, dan kualitas teknik-teknik pelayanan yang diberikan, merupakan step-step kunci dalam memastikan akan keterjangkauan dan kualitas pelayanan kesehatan, dimana hal-hal tersebut akan menjadi masalah yang merugikan masyarakat jika tidak dapat terpenuhi.

### 2.6.1 *Pendidikan Ibu*

Tingkat pengetahuan ibu mempunyai posisi sangat penting untuk kesehatan anak-anaknya. Namun, kesenjangan social dan ekonomi dalam pendidikan ibu sangat lebar baik di dalam suatu Negara maupun antar Negara. Di beberapa Negara, pendidikan ibu berkaitan erat dengan keselamatan anaknya, karena dengan pendidikan yang cukup seorang ibu akan lebih mampu merawat anak-anaknya dengan benar, terutama yang masih dalam tahap pertumbuhan untuk dapat terhindar dari masalah malnutrisi. Sebagian besar *proximate determinant* meliputi asupan makanan bayi, kebersihan yang baik, perawatan antenatal yang teliti, lebih memilih perawatan modern dari pada tradisional, ketepatan waktu dalam konsultasi antenatal, kelengkapan imunisasi untuk bayinya, pemberian cairan rehidrasi secara oral pada saat diperlukan, dan lain sebagainya, merupakan hal-hal yang sudah biasa dikerjakan seorang ibu jika ibu berpendidikan cukup, dan kualitasnya pengerjaannya meningkat sejalan dengan meningkatnya pendidikan ibu. Adanya hubungan antara pendidikan ibu dengan kesehatan anaknya, dan tendensi untuk wanita dari keluarga miskin akan kurang pendidikannya, merupakan suatu kenyataan yang bisa menjelaskan keadaan kenapa anak-anak dari keluarga miskin kekurangan gizi dan akan meninggal lebih dulu dari pada anak-anak dari keluarga berada.

Perawat bayi dan anak juga berperan sangat penting dan ganda; yaitu sebagai 'produksi' kesehatan anak dan sebagai pemberi kebutuhan akan pelayanan pada anak. Sehingga pendidikan dan pengetahuan Ibu atau perawat bayi dan anak mempunyai peranan utama pada kesehatan anak, sebagaimana peranan ketersediaan suplai air bersih dan fasilitas sanitasi yang memadai.

Sistem kesehatan dan pemberi pelayanan kesehatan adalah juga sangat penting, terutama pada pengetahuan dan ketrampilan tenaga kesehatan. Menurut Tera de Souza (2000); ada tiga kelompok faktor-faktor yang baik sendiri maupun dalam kombinasi dari kedua atau ketiganya akan mempunyai kontribusi besar terhadap kematian anak, yaitu; terlambat dalam mendapatkan perawatan medis karena faktor-faktor dari orang tua/ibu, terlambat mendapat intervensi medis yang efektif oleh ibu, terlambat memberikan perawatan medis pada anak yang datang ke rumah sakit sudah terlambat dari waktu yang sudah dijadwalkan. Pendidikan kesehatan kepada orang tua (Ibu) terutama akan kualitas intervensi perawatan di rumah, pemahaman akan tanda-tanda keparahan dan bahaya dan pentingnya untuk secara tepat waktu mendapatkan perawatan medis, merupakan hal yang penting untuk mengurangi kematian anak-anak, disamping juga peningkatan kualitas perawatan yang diberikan pada pusat-pusat layanan kesehatan dan rumahsakit.

### **2.6.2 Pemberian Cairan Rehidrasi melalui Oral (ORS)**

Cairan yang hilang bersamaan dengan setiap kali keluarnya feses dapat mengakibatkan dehidrasi. Dehidrasi merupakan konsekuensi terpenting dan berbahaya dari sakit diare, dan tingkatannya bervariasi dari ringan hingga berat, dimana dapat mencerminkan pula tingkat keparahan diarenya (Nure & Ashraf, 2003). Penggantian cairan yang hilang karena ketidak mampuan intestinum mengasorpsi pada kondisi diare adalah tindakan pertama dan sesegera mungkin harus dilakukan, terutama sekali pada penderita dengan kondisi pneumonia atau/dan malnutrisi. Untuk itu; penggantian serta memelihara cairan termasuk elektrolit dengan tepat merupakan kunci dalam penatalaksanaan penyakit diare (Guerrant *dkk*, 2001). Sebagian besar terapi rehidrasi yang diperlukan bisa dilakukan dirumah baik oleh ibu atau perawat dengan cairan rehidrasi yang dibuat sendiri sesuai formula dalam pedoman, atau dengan cairan dalam kemasan yang sudah siap untuk diberikan. Namun, apabila penderita menunjukkan gejala dehidrasi yang disertai mual/muntah sehingga sudah sulit untuk menelan dan tidak

memungkinkan memberikan cairan rehidrasi secara oral, atau penderita dalam salah satu kondisi: *neurologic involvement*, *toxic state/shock*, teridentifikasi ada mucus/darah dalam fesesnya, mual/muntah yang parah, diperkirakan perlu tindakan pembedahan, *immunodeficiency*, malnutrisi, atau orang tua/ibu tidak bisa menangani masalahnya, atau bayi dengan kenaikan suhu badan, maka membawa penderita ke rumah sakit atau puskesmas untuk mendapatkan pertolongan terapi rehidrasi termasuk secara intra vena adalah tindakan yang paling tepat dan harus segera dilakukan, untuk menyelamatkan nyawa penderita (Schiller, 2007; Nure & Ashraf, 2003). Namun, tidak semua pihak yang merawat bayi-anak yang sakit diare di Indonesia baik itu orang tua/ibu, perawat bayi-anak, para medis atau klinisi memahami pentingnya pemberian terapi rehidrasi, dan harus diberikan seawal mungkin. Hal tersebut terbukti pada data *Demographic and Health Survey* (SKRT) Indonesia, tahun 2007, bahwa hanya 54% dari bayi-anak yang menderita diare mendapatkan terapi rehidrasi oral.

Formula ORS baru yang direkomendasikan WHO (2006) mempunyai osmolaritas lebih rendah, yaitu dengan total osmolaritas 245 mmol/Lt. ORS dengan formula baru yang diproduksi dengan panduan WHO ini berbentuk powder dalam saset yang harus dilarutkan dalam air layak minum sebanyak 1 liter. Formula baru ini sudah direkomendasikan WHO pada seluruh negara untuk mengganti formula yang lama, yaitu yang mempunyai total osmolarity 311 mmol/Lt. Terapi dengan formula baru ORS ini terbukti aman dan efektif mencegah atau untuk terapi dehidrasi, dan terbukti dapat mengurangi volume feses yang keluar. Keunggulan lain dari formula baru ini adalah secara klinis dapat menghindari kemungkinan terjadinya hipertonisiti pada net cairan yang diabsorpsi, sebagaimana yang dapat terjadi dengan pemberian terapi dengan formula lama. Dengan pemberian yang benar, formula baru ORS ini terbukti dapat mengurangi diperlukannya pemberian IV rehidrasi sebesar 33%, mengurangi keluarnya feses sekitar 20%, dan mengurangi gejala muntah sekitar 30%. Pemberian ORS yang benar harus disesuaikan dengan kondisi klinis, usia dan berat badan anak. Menurut King *dkk* (2003), pemberian ORS yang benar adalah sebagai berikut: 1. pada kondisi

minimal atau tanpa dehidrasi, bayi atau anak dengan berat badan <10 kg diberikan ORS 60-120 ml, dan diberikan 120-240 ml pada bayi atau anak dengan berat badan >10 kg, setiap kejadian diare atau muntah. ; 2. Pada kondisi dehidrasi ringan sampai sedang, ORS diberikan 50-100 ml per kg berat badan pada 2-4 jam pertama, dan selanjutnya seperti pemberian pada kondisi minimal dehidrasi jika sudah terjadi perbaikan kondisi.; 3. Pada dehidrasi berat, terapi rehidrasi diberikan secara intra vena. King *dkk* (2003) juga menyarankan, jika diare disertai muntah maka ORS bisa diberikan sebanyak 5 ml setiap 5 menit.

Perilaku memberikan ORS pada anak-anak yang menderita diare sudah cukup meningkat di beberapa negara meskipun hanya sangat kecil peningkatannya, namun penggunaan ORS masih kurang terbiasa di banyak negara, dan kecepatan perkembangan pemanfaatannya masih jauh dari target yang ditetapkan oleh WHO dan UNICEF pada permulaan tahun 90 an (Forsberg *dkk*, 2007). Hal tersebut diduga karena para pekerja kesehatan tidak cukup mempromosikan terapi pemberian ORS dan konsep melanjutkan memberi makan seperti yang sudah ditetapkan sebagai pedoman perawatan di rumah untuk anak yang sedang menderita diare. Hingga sekarang, lebih dari 200 juta anak-anak secara global mungkin tidak mendapat ORS ketika menderita diare.

### 2.6.3 *Pemberian Antibiotik*

Terapi antibiotik juga perlu diberikan, terutama kepada penderita diare yang disebabkan infeksi bakteri, atau karena melakukan perjalanan (*traveler diare*), atau diarenya sudah berlangsung lebih dari 14 hari. Tetapi antibiotik, khususnya golongan *fluoroquinolones*, sebaiknya tidak diberikan kepada penderita diare yang disebabkan oleh infeksi STEC (*Shiga toxin-producing Escherichia coli*, misalnya *E coli* strain O157:H7). Karena berdasarkan penelitian terdahulu (Zhang *dkk*, 2000; Guerrant *dkk*, 2001); terapi antibiotik golongan ini akan memberikan konsekuensi klinis yang merugikan secara signifikan, yaitu mengakibatkan peningkatan pergerakan dan produksi faktor virulensi (shiga toxin) dan berefek

racun. Sebagai pilihan bila terinfeksi bakteri STEC dapat dipakai antibiotik rifaximin, karena terbukti tidak memberikan efek merugikan seperti golongan *fluoroquinolones* (Ochoa dkk, 2007).

Terapi antibiotik harus diberikan secara rasional, yaitu harus betul-betul memperhatikan etiologi penyebab; yaitu bakteri, diberikan dengan indikasi untuk mengurangi kematian, untuk memperpendek durasi penyakitnya, untuk mencegah atau mengurangi komplikasi, dan untuk mencegah atau mengurangi penyebaran infeksi. Selain itu keputusan untuk memberikan terapi antibiotik juga harus dipertimbangkan antara resiko terapi dan harga yang harus dibayar dengan keuntungan yang akan diperoleh. Meskipun demikian, terapi antimikroba mempunyai peranan utama dalam penatalaksanaan kasus diare invasif, kecuali penderita dengan *compromized immunity* (Nure dan Asraf, 2003).

Pola resistensi antibiotik terhadap patogen cenderung untuk berubah, sehingga pemberian terapi antibiotik sangatlah penting selalu memperhatikan pola resistensi terkini. Di Indonesia, pada tahun 2002 masih belum ditemukan antibiotik yang resisten terhadap bakteri *Vibrio cholerae* 01 (Lesmana, 2002), namun pada tahun 2003 sudah ditemukan adanya resistensi yang tinggi antibiotik ampicillin, trimethoprim-sulfamethoxazole, tetracycline, dan chloramphenicol terhadap *Shigella spp* (Subekti dkk., 2003; Tjaniadi dkk., 2003). Dan MDR *Shigella spp* tersebut tetap terjadi hingga tahun 2005 (Dwipurwanto dkk., 2005). Meski demikian *Shigella spp* di Indonesia masih 'susceptible' terhadap Nalidixic acid, Colistin (Dwipurwanto P.G dkk., 2005), dan antibiotik-antibiotik golongan quinolone yang lain (Agtini dkk., 2005). Pada tahun 2005 juga dilaporkan oleh Dwipurwanto P.G dkk. (2005) adanya emergence *Vibrio cholerae* yang resisten terhadap norfloxacin, trimethoprim-sulphametoxazole, dan tetracycline, namun tidak untuk *Vibrio parahaemoliticus* yang masih mempunyai pola resistensi seperti tahun-tahun sebelumnya, dan juga ditemukan spesies *Campylobacter jejuni* yang multi resisten terhadap ciprofloxacin, ampicillin, trimethoprim-sulphametoxazole, tetracycline, cephalotin, dan ceftriaxone.

Terapi dengan antibiotik tidak selalu memberikan manfaat, karena juga dapat memberikan efek samping yang merugikan terutama jika diberikan dengan tidak rasional sehingga menyebabkan bakteri normal usus mati. Salah satu efek samping yang biasa muncul adalah diare, atau yang kemudian disebut sebagai *antibiotics-associated diarrhea* (AAD). Penelitian *literatures review* yang dilakukan oleh Alam dan Mushtaq (2009) terhadap literature yang di ambil dari *PubMed, Medline* and *Cochrane library* dalam kurun waktu 25 tahun kebelakang, mendapatkan bahwa prevalensi kejadian AAD pada bayi dan anak-anak di dunia bervariasi sekitar 11%, dimana yang menjadi faktor risiko utama adalah jenis antibiotik dan umur dibawah 2 tahun. Dari penelitian tersebut diperoleh hasil bahwa antibiotik jenis amoxycillin-clavulanate merupakan jenis antibiotik yang paling utama berkaitan dengan kejadian AAD dibandingkan dengan jenis antibiotik lainnya.

#### 2.6.4 *Penatalaksanaan diare*

Penatalaksanaan klinis diare yang di rekomendasikan oleh WHO dan UNICEF (2006) untuk mencegah berlanjutnya sakit diare dan kematian karena diare ditujukan kepada ibu (atau yang merawat) penderita dan kepada petugas Yankes. Rekomendasi untuk ibu penderita mencakup empat (4) hal, yaitu: 1. Pencegahan dehidrasi dengan memberikan tambahan cairan sedini mungkin.; 2. Memelihara asupan makanan (peningkatan pemberian ASI) pada penderita selama diare hingga setelah diare.; 3. Mengenali tanda-tanda dehidrasi dan (jika ada) segera membawa anaknya ke Yankes untuk mendapatkan terapi rehidrasi.; 4. Memberikan suplementasi Zinc pada anaknya dengan dosis 20 mg per hari (10 mg per hari jika umur anak dibawah 6 bulan), selama 10 sampai 14 hari. Rekomendasi untuk petugas Yankes ada 6 hal, yaitu: 1. Memberikan pengertian kepada ibu penderita untuk memberikan cairan tambahan dengan cairan pengganti segera jika diketahui anaknya sakit diare.; 2. Memberikan terapi ORS jika penderita mengalami dehidrasi ringan-sedang (atau IV rehidrasi jika dehidrasi



berat).; 3. Menasehati ibu penderita untuk terus dan meningkatkan pemberian ASI atau makanan/minuman sampai dengan gejala diarenya sembuh.; 4. Tidak memberikan obat antidiare, dan memberikan antibiotik hanya jika kasusnya adalah Shigellosis atau diare berdarah.; 5. Memberikan suplementasi Zinc pada penderita dengan dosis 20mg per hari (10 mg per hari jika umur anak dibawah 6 bulan), selama 10 sampai 14 hari.; 6. Memberi nasihat kepada ibu penderita untuk tetap memberikan minuman dan makanan selama anaknya sakit diare.

Menurut Guerrant *dkk.* (2001), selain rekomendasi klinis, juga terdapat rekomendasi Kesmas yang dapat dijadikan pedoman untuk program pemantauan penyakit diare infeksi. Ada lima hal yang menyusun rekomendasi Kesmas, yaitu: 1. Tes laboratorik untuk diagnosis feses sebagai keperluan Kesmas untuk melihat potensi penularan infeksi pada kelompok yang lebih luas, dan akan dapat menjadi indikasi terjadinya outbreak; 2. Pelaporan penyakit; adanya penyakit infeksi yang spesifik harus dilaporkan pada institusi Kesmas yang semestinya; 3. Subtyping dari isolat yang diperoleh dari spesimen klinis adalah penting untuk identifikasi dan penyelidikan outbreak, dan untuk melihat keberhasilan ukuran kontrol dalam survey Kesmas; 4. Test lanjutan; untuk meyakinkan bahwa penderita yang terbuksi disebabkan oleh infeksi bakteri atau parasit sudah betul-betul sembuh dan tidak lagi membawa (*carrier*) patogen dalam fesesnya; 5. Pencegahan untuk tidak menjadi sakit melalui edukasi kepada populasi yang berisiko dan orang tua atau ibunya. Karena sesungguhnya mencegah untuk tidak terkena penyakit diare adalah mudah yaitu dengan diperlukan kebersihan individu dan penyiapan makanan yang dikonsumsi secara aman, misalnya mencuci tangan dengan sabun, mempelajari dan kemudian melaksanakan bagaimana menyiapkan makanan yang aman dan sehat untuk dikonsumsi, dan selalu berfikir bahwa feses manusia berpotensi menyebabkan penyakit.

Hal-hal lain yang perlu diwaspadai antara lain adalah bahwa kondisi ketidakberdayaan daya imun (*immuno-compromised*) seorang anak seringkali menjadi faktor risiko untuk terjadinya sakit diare, karena anak tersebut menjadi

lebih rentan terhadap infeksi berbagai variasi patogen enterik, dan sekaligus menjadi faktor prognostik untuk keparahan sakit diarenya, karena penyakitnya berkembang menjadi lebih parah dan lebih sering disertai dengan komplikasi. Manfaat terapi rehidrasi adalah untuk mengganti cairan dan elektrolit yang berkurang/hilang karena diare, namun tidak mengurangi frekuensi episod diare; untuk itu kadang diberikan obat kepada penderita sebagai *antimotility*, *antisecretory*, dan/atau *immunotherapy*.

Obat *antimotility* seperti misalnya *diphenoxylate* atau *loperamide* tidak diberikan rutine dalam penatalaksanaan perawatan diare, obat tersebut berfungsi untuk mengurangi frekuensi dan volume keluarnya feses, atau mengurangi efek toxin pada sistem syaraf yang biasa terjadi pada bayi berusia kurang dari 6 bulan. Obat *antisecretory* seperti misalnya *enkephalins* dan *rebecadotril*, berfungsi menghambat sekresi, namun karena efek sampingnya yang merugikan maka tidak disediakan dalam penggunaan praktis, dan tidak direkomendasikan dalam penatalaksanaan rutin. Obat *immunotherapy* seperti misalnya *hyperimmune bovine colostrums* yang mengandung antibodi dengan titer tinggi untuk melawan patogen, biasanya akan bekerja sangat baik jika diberikan pada bayi atau anak-anak yang diarenya disebabkan oleh infeksi rotavirus, tetapi tidak untuk yang terinfeksi bakteri. Obat-obatan antidiare yang dapat diberikan antara lain adalah; *bismuth subsalicylate* (berfungsi dapat merubah konsistensi feses, sehingga seringkali disebut juga sebagai *texture modifier*, kaolin (berfungsi sebagai absorben, menetralkan toxin), *psyllium* atau *methylcellulose* (berfungsi sebagai *bulking agent*), dan *calcium polycarbophil* (berinteraksi fisik dengan air dalam feses untuk mengurangi keluarnya feses yang tidak seharusnya).

Dari kesemua obat tambahan tersebut; obat yang berjenis opiates seperti *loperamide* adalah yang paling efektif, karena dapat menghambat pergerakan (peristaltik) gastrointestinal. *Loperamide* juga aman diberikan pada penderita karena tidak berefek pada sistem syaraf pusat. Meskipun demikian opiates dapat memberi efek samping, yaitu sakit kepala, pembengkakan, dan kembang. Untuk

itu, obat jenis opiates ini sebaiknya hanya diberikan pada penderita diare dengan IBS (*Iritabowel syndrome*), dan tidak diberikan pada penderita diare dengan feses berdarah (*dysenteric*), diare enteroinvasive (yang disebabkan oleh *Shigella spp.*), *pseudomembranous colitis* (karena penggunaan antibiotik), atau *ulcerative colitis* akut. Meskipun sebetulnya fenomena bahwa terapi diare infeksi akut dengan memberikan obat antidiare dapat menghambat pembersihan patogen dari dalam saluran pencernaan tidak terbukti berdasarkan hasil penelitian RCT (*randomized controlled trial*) (Nure & Ashraf, 2003)

Segala aktifitas yang ditujukan untuk meningkatkan kualitas penatalaksanaan diare sebagai usaha untuk mengurangi kematian anak karena sakit diare harus terus digalakkan. Meskipun dasar keilmuan pemberian cairan rehidrasi secara oral (ORS) sudah disosialisasikan, namun ada kemungkinan bahwa hasil penelitian yang menguatkan akan kebaikan ORS ini kurang dipromosikan dan kurang difahami kepentingannya oleh para pemegang kekuasaan dan pengambil keputusan sehingga nasional kontrol terhadap penyakit diare ini kurang ditangani sebagaimana mestinya di bagian suport dan pengembangan kesehatan. Sehingga sudah seharusnya alur penelitian dan hasil penelitian mengenai penyakit diare ini di dalam proses kebijakan kesehatan perlu dipahami lebih baik lagi.

## 2.7 KOINFEKSI

Adanya koinfeksi dengan bakteri atau virus gastroenterik lain pada penderita diare karena infeksi rotavirus dapat memunculkan dampak keparahan diare yang lebih tinggi dari pada diare yang disebabkan oleh infeksi rotavirus saja. Lebih tingginya keparahan tersebut dalam hal derajat dehidrasi yang dialami penderita, atau/dan durasi menderita diare yang lebih panjang. Hal tersebut merupakan hasil *systematic review* oleh Grimprel *dkk* (2008) terhadap 173 jurnal berbahasa Inggris tahun 1989 – 2006 hasil penelitian di berbagai negara di dunia. *Systematic review* tersebut juga menghasilkan bahwa kejadian koinfeksi dalam populasi diare yang

diteliti berkisar antara 0,3% - 45,5%, tergantung epidemiologi setempat, perkembangan ekonomi, dan kondisi kebersihannya.

Penelitian kohort oleh Souza *dkk* (2002) pada 154 anak-anak dibawah 5 tahun yang menderita diare akut di Brazil; mendapatkan 16,2% disebabkan oleh infeksi rotavirus koinfeksi dengan bakteri. Dan diketahui bahwa pada anak-anak dengan koinfeksi tersebut menderita dehidrasi dan gejala muntah paling parah dibanding penderita lain. Penelitian di Ghana pada 225 anak usia sebelum sekolah yang menderita gastroenteritis, mendapatkan bahwa mereka yang terinfeksi campuran rotavirus dan bakteri menderita dehidrasi gradasi sedang hingga parah (Hori *dkk*, 1996). Penelitian lain di Iran oleh Katouli *dkk* (1992) pada 197 anak-anak berusia dibawah 3 tahun yang menderita diare, diketahui bahwa populasi yang disebabkan infeksi rotavirus dan ETEC menunjukkan gejala durasi diare lebih lama dan frekuensi diare per hari yang lebih tinggi. Namun penelitian lain oleh Uhnou *dkk* (1986) dan Unicomb *dkk* (1996) menunjukkan bahwa tingkat keparahan diare yang diderita oleh anak-anak yang terinfeksi rotavirus dan koinfeksi dengan bakteri *E coli* patogen serupa dengan tingkat keparahan diare anak-anak yang terinfeksi rotavirus saja atau terinfeksi bakteri *E coli* patogen saja.

Koinfeksi rotavirus dengan virus enterik lain yaitu astrovirus dialami oleh anak-anak berumur dibawah 6 tahun dan berakibat menderita diare lebih parah dari pada infeksi oleh astrovirus saja atau rotavirus saja, yaitu dengan durasi diare dan muntah lebih lama serta kenaikan suhu badan lebih tinggi (Walter *dkk*, 2000). Demikian juga hasil penelitian di Mexico city, Amerika Utara oleh Guerrero *dkk* (1998) menunjukkan bahwa diare karena koinfeksi rotavirus dan astrovirus mengakibatkan frekuensi diare yang lebih tinggi dari pada diare oleh infeksi astrovirus saja. Penelitian lain pada 820 anak-anak yang menderita diare di Spanyol oleh Roman *dkk* (2003), menunjukkan bahwa pada populasi karena infeksi rotavirus dan astrovirus menderita diare yang lebih parah dengan skor (Ruuska dan Vesikari) lebih tinggi dari pada populasi yang terinfeksi astrovirus saja. Infeksi rotavirus juga dapat menyertai anak-anak yang terinfeksi virus HIV

(*Human Immunodeficiency virus*). Penelitian di Zambia pada anak-anak dibawah 5 tahun yang dirawat di rumah sakit karena HIV oleh Oshitani *dkk* (1994); 24,6% dari 537 populasi yang diteliti mengalami koinfeksi dengan rotavirus, dan pada umumnya lebih disertai dengan gejala dehidrasi dari pada kelompok yang tidak koinfeksi dengan rotavirus. Penelitian lain dengan metode kohort di Malawi oleh Cunliffe *dkk* (2001) pada populasi anak-anak dibawah 5 tahun yang menderita diare di rawat inap dan rawat jalan mendapatkan tingkat keparahan yang tidak berbeda antara kelompok anak terinfeksi rotavirus saja dan infeksi rotavirus dan HIV, meskipun kelompok dengan koinfeksi HIV mempunyai angka kematian yang lebih tinggi.

Sebaliknya, koinfeksi yang terjadi pada diare infeksi rotavirus bersama infeksi parasit *Giardia lamblia* tidak menunjukkan tingkat keparahan yang lebih tinggi dibandingkan dengan diare karena infeksi rotavirus saja (Bilenko *dkk*, 2004).

## BAB 3

### KERANGKA KONSEP, HIPOTESA, DEFINISI OPERASIONAL

#### 3.1 KERANGKA TEORI

Diare infeksi akut merupakan salah satu bentuk penyakit diare yang disebabkan adanya infeksi pada saluran pencernaan oleh mikroorganisme baik itu berupa bakteri, parasit, atau rotavirus, ataupun koinfeksi dari kedua atau ketiganya, yang berlangsung  $\leq 14$  hari. Dehidrasi, kenaikan suhu badan, rasa mual dan muntah, sakit perut, kramp/kejang perut, adalah gejala-gejala lain yang umum menyertai diare. Semakin tinggi frekuensi episode diare yang terjadi dalam 24 jam dan semakin lama waktu (hari) yang dialami penderita diare, dikatakan keparahan diare yang diderita adalah semakin tinggi. Diare dengan keparahan tinggi biasanya juga ditandai dengan adanya tanda-tanda klinis dehidrasi, ditemukan darah dalam feses, atau/ dan sakit perut yang hebat hingga diperlukan perawatan di rumah sakit. Dehidrasi merupakan salah satu gejala klinis yang mempunyai konsekuensi paling berbahaya, karena jika tidak segera diterapi untuk mengganti cairan yang hilang, akan dapat berakibat kematian.

Mikroorganisme patogen penginfeksi dapat berupa bakteri, virus, ataupun parasit, dimana masing-masing patogen tersebut mempunyai karakteristik patofisiologi yang berbeda. Virus yang menjadi penyebab utama diare akut pada populasi bayi dan balita di dunia adalah rotavirus. Tingkat keparahan diare infeksi akut yang tinggi karena rotavirus, diduga karena hadirnya beberapa faktor penentu; antara lain adalah faktor genetik rotavirus, status imunitas tubuh penderita, dan kualitas perawatan pada penderita.

Variasi genotype atau galur yang dipunyai rotavirus dapat memberikan efek tingkatan keparahan diare yang bervariasi pula. Genotype rotavirus yang baru ditemukan menginfeksi manusia (emergence), galur rotavirus baru, atau variasi galur rotavirus yang dipercaya merupakan hasil evolusi, *reassortment* dan

rekombinasi antara rotavirus penginfeksi manusia dan rotavirus penginfeksi hewan, terbukti di beberapa negara lain mempunyai virulensi yang lebih tinggi dari pada genotype atau galur yang lain yang sudah endemi di daerah tersebut.

Sistem imunitas bayi yang baru dilahirkan masih belum berkembang, namun mereka mendapatkan antibodi dari ibu untuk mampu mempertahankan diri dari infeksi patogen. Seiring dengan pertumbuhannya, sistem imunnya pun berkembang dengan bantuan makro dan mikro nutrient yang dihasilkan dari makanan yang masuk dalam tubuh. Intake makanan yang paling penting untuk bayi adalah ASI, karena selain mengandung antibodi dari ibu, ASI juga mengandung asam amino dan unsur-unsur lain yang sangat diperlukan untuk pertumbuhan terutama sistem imun. Probiotik merupakan unsur penting lain karena dapat meningkatkan fungsi systemic immune atau respon imun. Selain mempunyai kemampuan preventif, probiotik juga sudah terbukti dapat dan efektif mengurangi durasi dan keparahan diare. Pemberian vaksinasi dapat merangsang sel T membuat respon cytokines untuk melindungi dari infeksi antigen yang diperuntukannya.

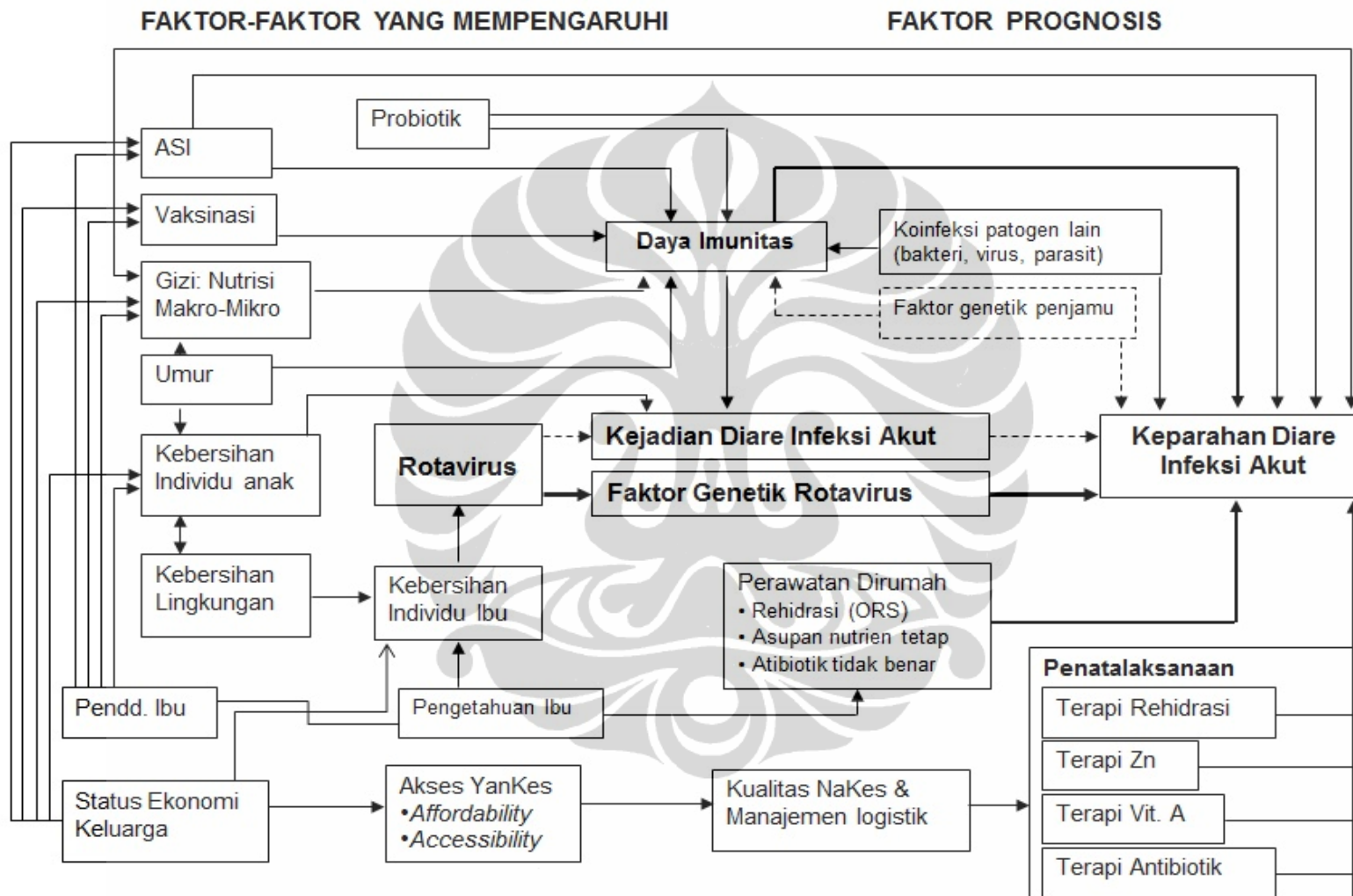
Apabila bayi-balita tidak mendapatkan asupan makanan dengan kecukupan gizi akan makro dan mikro nutrien, maka mereka bisa sampai pada kondisi malnutrisi; baik itu PEM maupun malnutrisi kompleks. Pada PEM terjadi defisiensi asam amino untuk multiplikasi sel, sehingga akan menyebabkan depresi *cell mediated immunity*; tingkat cortisol dalam plasma akan naik dan menekan sistem thymolymphatic. Bayi atau anak-anak dlm kondisi PEM akan mengalami perubahan tidak hanya biokimia, tetapi juga perubahan hematological dan clinical. Kondisi ketidak seimbangan atau kerusakan imunitas tersebut akan mengakibatkan kenaikan tingkat *susceptibility* nya terhadap infeksi. Namun jika PEM juga disertai dengan kekurangan mikronutrien, maka akan memperburuk kondisi bayi-anak balita yang terkena diare infeksi sehingga dapat berakibat kematian.

Ketepatan waktu dan ketepatan terapi pada penderita diare merupakan kunci keberhasilan perawatan penderita diare untuk pencegahan progresifitas penyakit

menjadi berakibat fatal. Pengetahuan orang tua akan perawatan bayi-anak balita yang menderita diare di rumah dan pengetahuan untuk mengenali tanda-tanda/keadaan bayi-anak balita menderita diare harus dibawa ke pelayanan kesehatan untuk mendapatkan terapi lebih lanjut, ketersediaan dana orang tua, dan kemudahan akses / kemampuan untuk mencapai pelayanan kesehatan adalah faktor-faktor dari sisi orang tua untuk menunjang keberhasilan perawatan dan penatalaksanaan. Kemampuan dan pengetahuan para medis dan klinisi akan tatalaksana perawatan bayi anak balita yang diare dan metode-metode terbaru terapi berbasis bukti yang sebaiknya diterapkan menjadi unsur terpenting kualitas pelayanan di tempat pelayanan kesehatan. Formula larutan rehidrasi terbaru (dengan osmolariti lebih rendah), pemberian suplementasi Zinc dan Vitamin A, pemberian antibiotik yang tepat, beralasan dan rasional berdasarkan hasil survey yang konsisten adalah beberapa hal yang harus diketahui dan diterapkan oleh para media dan klinisi untuk dapat memberikan pelayanan kesehatan yang optimal pada penderita untuk mencegah memburuknya kondisi diare dan berakhir kematian.

Status imunitas tubuh penderita dengan berbagai faktor yang mempengaruhinya, faktor genetik rotavirus, dan tata cara perawatan penderita dengan berbagai faktor yang mempengaruhinya baik dari sisi orang tua maupun dari sisi pemberi pelayanan kesehatan, adalah kelompok-kelompok faktor-faktor penentu pada kejadian diare infeksi karena rotavirus dengan tingkat keparahan tinggi. Bagaimana gambaran kelompok-kelompok tersebut berinteraksi untuk terwujudnya kejadian keparahan diare infeksi akut dapat dilihat pada bagan kerangka teori pada halaman berikut ini.





Gambar 3.1 Kerangka Teori tentang Faktor-faktor yang mempengaruhi kejadian Keparahan Diare Infeksi Akut

### 3.2 KONSEP PENELITIAN

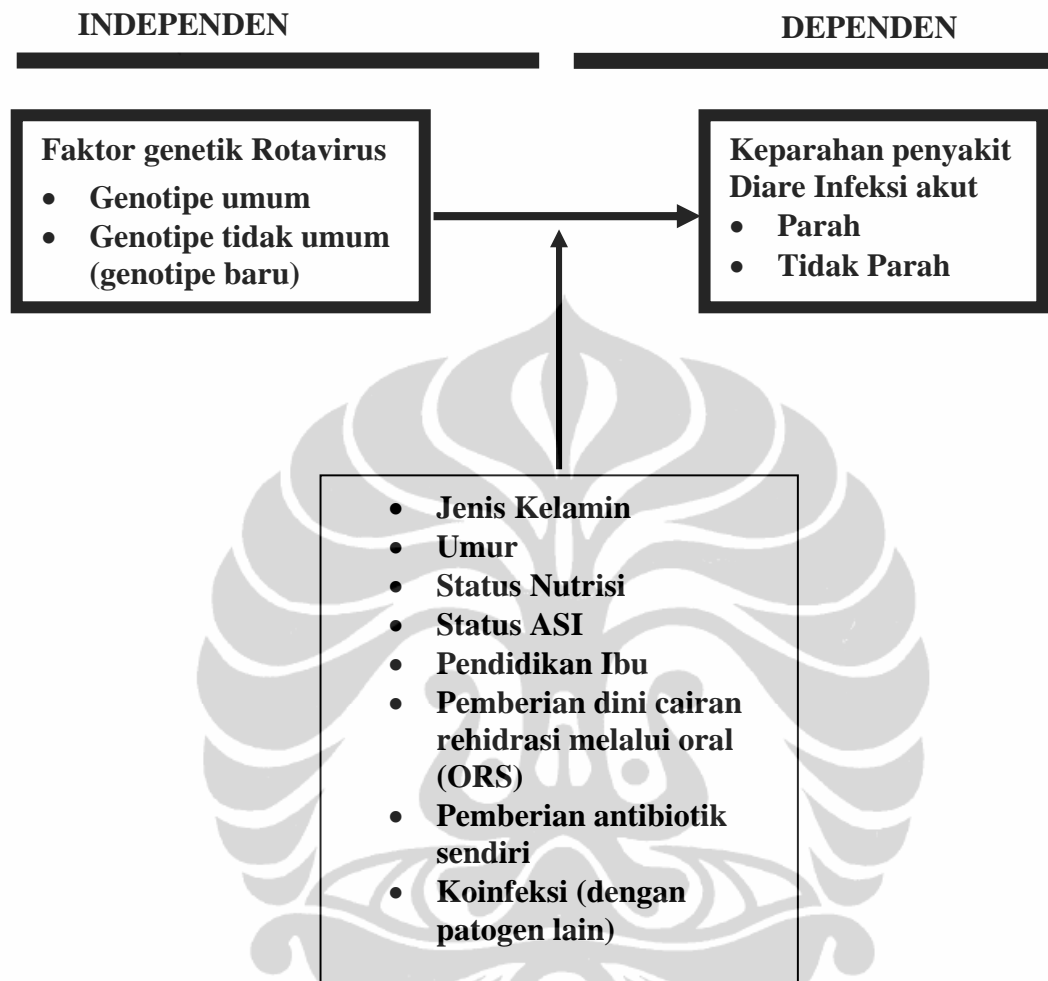
Telah diteliti oleh para ahli sebelumnya bahwa faktor genetik rotavirus, faktor imunitas penderita, dan faktor perawatan dan penatalaksanaan penderita berkaitan dengan kejadian keparahan diare infeksi akut karena rotavirus pada bayi dan anak balita. Namun demikian, hingga saat ini belum diketahui secara pasti bagaimana peran faktor genetik rotavirus pada terjadinya keparahan diare infeksi akut pada bayi dan anak balita di Indonesia dengan mempertimbangkan kedua faktor lainnya.

Untuk itu tujuan utama penelitian ini adalah untuk mengetahui peran faktor genetik rotavirus terhadap terjadinya keparahan diare infeksi akut pada bayi dan anak balita di Indonesia dengan mempertimbangkan faktor-faktor penentu lain yaitu jenis kelamin, status imunitas penderita dan perawatan awal dirumah yang kemungkinan dapat berfungsi sebagai *confounder* atau sebagai *effect modifier* pada hubungan tersebut.

Status tingkat keparahan diare dalam penelitian ini ditentukan pada saat penderita datang ke tempat pelayanan kesehatan; puskesmas atau rumah sakit yang berpartisipasi, yaitu pada saat peserta penelitian direkrut. Faktor status imunitas penderita dalam penelitian ini di presentasikan dengan variabel umur, variabel status nutrisi, dan variabel status ASI. Sedangkan faktor perawatan dirumah dipresentasikan dengan variabel pendidikan ibu, variabel pemberian dini cairan rehidrasi melalui diminum (terapi ORS), dan variabel pemberian antibiotik sendiri.

Kerangka konsep penelitian ini dapat dilihat pada bagan berikut dibawah ini (Gambar3.2).

## KERANGKA KONSEP



Gambar 3.2 Kerangka Konsep penelitian

### 3.3 HIPOTESIS PENELITIAN

3.3.1 Genotipe baru atau variasi galur baru rotavirus, yang tidak umum ditemukan dan terdeteksi pada penelitian ini memberikan risiko lebih tinggi pada kejadian keparahan penyakit diare infeksi akut yang diakibatkannya, dibandingkan dengan genotipe rotavirus yang sudah umum ditemukan.

1.3.2 Faktor umur, status ASI dan status nutrisi yang mewakili status imunitas, akan memodifikasi efek genotipe baru yang tidak umum rotavirus terhadap keparahan diare infeksi akut yang ditimbulkannya.

1.3.3. Adanya koinfeksi dengan enteropatogen lain, serta pemberian sendiri antibiotik dirumah akan memberikan efek modifikasi pada hubungan antara genotipe baru yang tidak umum rotavirus dan keparahan diare infeksi akut yang ditimbulkannya.

### 3.4 DEFINISI OPERASIONAL

Keseluruhan data dari variabel-variabel yang dianalisa dalam penelitian ini merupakan data sekunder, turunan data kuesioner dari *penelitian payung* yang berjudul: ‘Patogen-patogen enterik penyebab diare infeksi akut pada bayi dan balita di Indonesia’. Penelitian tersebut telah mendapatkan persetujuan dan izin pelaksanaan dari Komisi Etik Badan Penelitian dan Pengembangan Kemenkes bernomor: KS.02.01.2.1.2717 tertanggal 27 Juli 2005. Pelaksanaan penelitian tersebut adalah pada periode September 2005 sampai dengan April 2008, dengan melibatkan tujuh (7) rumah sakit dan enam (6) puskesmas di Jakarta, Yogyakarta, Denpasar, Mataram, Makassar, dan Medan. Oleh karena itu, definisi operasional dari variabel-variabel penelitian ini mengacu pada definisi operasional yang sudah ditentukan pada *penelitian payung*.

### 3.4.1 Variabel Dependen: Keparahan Penyakit Diare Infeksi akut

**Definisi:** Keparahan penyakit diare adalah suatu kondisi klinis yang kompleks dimana penderita diare mengalami gejala klinis lain seperti muntah, kenaikan suhu badan, dehidrasi, memerlukan pemberian cairan rehidrasi melalui vena, dan lainnya hingga memerlukan perawatan di rumah sakit. Semakin lama (banyaknya hari) penderita diare tersebut telah menjalani sakit diare, semakin tinggi frekuensi episode diare yang dialami pada periode 24 jam terakhir, semakin tinggi suhu badan, semakin berat tingkat dehidrasi yang dialami pada saat dilakukan pemeriksaan di puskesmas atau rumah sakit, diperlukannya tindakan pemberian cairan rehidrasi melalui vena, dan diperlukannya perawatan rumah sakit untuk penyembuhan sakitnya maka semakin berat tingkat keparahan diare yang dialami penderita tersebut. Diagnosis tingkat keparahan diare dalam penelitian ini akan ditegakkan pada saat perekrutan peserta penelitian, yaitu pada saat bayi dan anak balita penderita diare tersebut datang berobat ke puskesmas atau rumah sakit yang tergabung dalam penelitian ini.

**Cara Ukur:** Dalam penelitian ini keparahan diare diukur dengan cara melakukan skoring. Sistem skoring yang dipergunakan merupakan turunan/modifikasi dari sistem skor yang didesain oleh Ruuska dan Vesikari (1990), dan sudah teruji reliabilitas dan validitas internal oleh Freedman (2010) dengan Cronbach's  $\alpha$  0,59. Dalam penelitian ini sistem skor terdiri dari tujuh variabel penyusun, yaitu seperti yang terdapat dalam tabel alat ukur (Tabel 3.1). Variabel 'lamanya (banyaknya hari) pasien menderita diare' dan variabel 'lamanya (banyaknya hari) pasien mengalami muntah' diukur sejak hari pertama pasien mengalami gejala sampai dengan hari pasien datang berobat ke puskesmas atau rumah sakit dan masuk dalam penelitian ini, karena penelitian ini tidak menggunakan metode kohort sehingga tidak melakukan pengamatan sampai dengan pasien sembuh dari sakit diarenya. Pada penilaian variabel 'derajat dehidrasi'; dipergunakan pedoman dari WHO terbaru (2005) yaitu penggolongan derajat dehidrasi dalam 2 golongan, yaitu; ringan-sedang dan berat. Untuk terapi yang diberikan oleh tenaga medis, sistem skoring dalam penelitian ini memisahkan menjadi tiga variabel

yang berbeda yaitu tidak diberi terapi apa-apa, diberikan terapi cairan rehidrasi melalui diminum (ORS), dan pemberian cairan rehidrasi melalui dalam vena dan/atau diperlukannya perawatan inap rumah sakit atau puskesmas.

**Alat Ukur:** Tabel perhitungan skor (Tabel 3.1) yang berisi tujuh (7) variabel penyusun dimana masing-masing variabel terdiri-dari dua (2) sampai empat (4) kelompok dengan tiap kelompok mempunyai nilai skor berbeda.

**Tabel 3.1** Tabel perhitungan Sistem Skoring

No	GEJALA KLINIS	SKOR
<b>1</b>	<b>Durasi (lamanya hari) diare</b>	
	≤ 4 hari	1
	5 hari	2
	≥ 6 hari	3
<b>2</b>	<b>Frekuensi diare /24 jam terakhir</b>	
	3	1
	4-5	2
	≥ 6	3
<b>3</b>	<b>Durasi (lamanya hari) muntah</b>	
	0 hari (tidak ada muntah)	0
	1 hari	1
	2 hari	2
	≥ 3 hari	3
<b>4</b>	<b>Frekuensi muntah /24 jam terakhir</b>	
	0	0
	1	1
	2 – 4	2
	≥ 5	3
<b>5</b>	<b>Suhu badan</b>	
	36,5 - 37.0 °C	0
	37.1 – 38.4 °C	1
	38.5 – 38.9 °C	2
	≥ 39 °C	3
<b>6</b>	<b>Dehidrasi</b>	
	Tidak ada tanda-tanda	0
	Ringan- Sedang	1
	Berat	2
<b>7</b>	<b>Terapi yang diberikan</b>	
	Tidak ada	0
	Rehidrasi melalui diminum (ORS)	1
	Rawat inap ( <i>hospitalization</i> )	2

**Hasil Ukur:** masing-masing skor dari hasil penilaian ketujuh variabel yang menyusun sistem skor tersebut dijumlahkan untuk mendapatkan skor total.

Jumlah total skor yang akan diperoleh dalam sistem ini minimum adalah dua (2) dan maximum adalah sembilanbelas (19). Jumlah total skor ini kemudian dilakukan analisis ROC dalam mendapatkan nilai *cutoff* dengan spesifitas dan sinsitifitas optimal pada penentuan status Parah dan Tidak Parah variabel dependen.

**Skala Ukur:** Nominal dan Ordinal (kategorik)

#### 3.4.1.1 Durasi (lamanya hari) diare

**Definisi:** adalah banyaknya hari penderita mengalami diare, dihitung sejak hari pertama penderita mengalami diare sampai dengan hari pasien datang berobat ke puskesmas atau rumah sakit dan masuk dalam penelitian ini, akan tetapi tidak lebih dari 14 hari. Dalam kuesioner *penelitian payung*, variabel ini berada pada bagian D (Gejala Klinis), pertanyaan nomer 1.

**Cara Ukur:** Pada pelaksanaan *penelitian payung*, variabel ini diukur dengan cara wawancara oleh tenaga medis terhadap orang tua atau wali yang merawat pasien diare peserta penelitian.

**Alat Ukur:** lembar pertanyaan (kuesioner).

**Hasil Ukur:** Skor =1: jika pasien peserta penelitian penderita diare mengalami diare selama 1 sampai dengan 4 hari. Skor = 2: jika pasien peserta penelitian penderita diare mengalami diare selama 5 hari. Skor = 3: jika pasien peserta penelitian penderita diare mengalami diare selama 6 - 14 hari.

**Skala Ukur:** Nominal

#### 3.4.1.2 Frekuensi diare / 24 jam

**Definisi:** banyaknya episode diare yang dialami pasien diare peserta penelitian selama 24 jam terakhir sebelum kedatangannya di puskesmas atau rumah sakit dan ikut serta dalam penelitian ini. Dalam kuesioner *penelitian payung*, variabel ini berada pada bagian D (Gejala Klinis), pertanyaan nomer 1.a.

**Cara Ukur:** Pada pelaksanaan *penelitian payung*, variabel ini diukur dengan cara wawancara oleh tenaga medis terhadap orang tua atau wali yang merawat pasien diare peserta penelitian.

**Alat Ukur:** lembar pertanyaan (kuesioner).

**Hasil Ukur:** Skor =1: jika pasien peserta penelitian penderita diare mengalami diare episode sebanyak 3 kali dalam 24 jam terakhir sebelum kedatangannya ke puskesmas atau rumah sakit tempat keikutsertaan dalam penelitian. Skor = 2: jika pasien peserta penelitian penderita diare mengalami diare episode sebanyak 4 - 5 kali dalam 24 jam terakhir sebelum kedatangannya ke puskesmas atau rumah sakit tempat keikutsertaan dalam penelitian. Skor = 3: jika pasien peserta penelitian penderita diare mengalami diare episode sebanyak  $\geq 6$  kali dalam 24 jam terakhir sebelum kedatangannya ke puskesmas atau rumah sakit tempat keikutsertaan dalam penelitian.

**Skala Ukur:** Nominal

#### 3.4.1.3 Durasi (lamanya hari) muntah

**Definisi:** adalah banyaknya hari penderita mengalami muntah, dihitung sejak hari pertama penderita mengalami diare sampai dengan datang ke puskesmas atau rumah sakit dan terdaftar sebagai peserta penelitian. Dalam kuesioner *penelitian payung*, variabel ini berada pada bagian D (Gejala Klinis), pertanyaan nomer 2.

**Cara Ukur:** Pada pelaksanaan *penelitian payung*, variabel ini diukur dengan cara wawancara oleh tenaga medis terhadap orang tua atau wali yang merawat pasien diare peserta penelitian.

**Alat Ukur:** lembar pertanyaan (kuesioner).

**Hasil Ukur:** Skor =0: jika pasien peserta penelitian penderita diare tidak mengalami muntah. Skor =1: jika pasien peserta penelitian penderita diare mengalami muntah selama 1 hari. Skor = 2: jika pasien peserta penelitian penderita diare mengalami muntah selama 2-4 hari. Skor = 3: jika pasien peserta penelitian penderita diare mengalami muntah selama  $\geq 5$  hari.



**Skala Ukur:** Nominal

#### 3.4.1.4 Frekuensi muntah / 24 jam

**Definisi:** banyaknya episode muntah yang menyertai sakit diare yang dialami penderita selama 24 jam terakhir sebelum kedatangannya di puskesmas atau rumah sakit dan ikut serta dalam penelitian ini. Dalam kuesioner *penelitian payung*, variabel ini berada pada bagian D (Gejala Klinis), pertanyaan nomer 2.a.

**Cara Ukur:** Pada pelaksanaan *penelitian payung*, variabel ini diukur dengan cara wawancara oleh tenaga medis terhadap orang tua atau wali yang merawat pasien diare peserta penelitian.

**Alat Ukur:** lembar pertanyaan (kuesioner).

**Hasil Ukur:** Skor = 0, jika pasien diare peserta penelitian tidak mengalami muntah. Skor = 1, jika pasien diare peserta penelitian mengalami 1 kali muntah dalam 24 jam terakhir sebelum kedatangannya di puskesmas atau rumah sakit dan ikut serta dalam penelitian ini. Skor = 2, jika pasien diare peserta penelitian mengalami 2 - 4 kali muntah dalam 24 jam terakhir sebelum kedatangannya di puskesmas atau rumah sakit dan ikut serta dalam penelitian ini. Skor = 3, jika pasien diare peserta penelitian mengalami  $\geq 5$  kali muntah dalam 24 jam terakhir sebelum kedatangannya di puskesmas atau rumah sakit dan ikut serta dalam penelitian ini.

**Skala Ukur:** nominal

#### 3.4.1.5 Suhu badan

**Definisi:** suhu badan penderita diare peserta penelitian ini. Dalam kuesioner *penelitian payung*, variabel ini berada pada bagian E (Pemeriksaan fisik), pertanyaan nomer 1.

**Cara Ukur:** Pada pelaksanaan *penelitian payung*, variabel ini diukur dengan cara pengukuran suhu badan pada saat pemeriksaan fisik oleh dokter atau tenaga medis dengan menggunakan termometer badan. Pengukuran suhu badan dilakukan pada bagian bawah ketiak (axilla).

**Alat Ukur:** termometer badan.

**Hasil Ukur:** Skor = 0, jika tidak terjadi kenaikan suhu badan (suhu badan  $\leq 37^{\circ}\text{C}$ ). Skor = 1, jika suhu badan pasien diare peserta penelitian adalah  $37,1^{\circ}\text{C} - 38,4^{\circ}\text{C}$ . Skor = 2, jika suhu badan pasien diare peserta penelitian adalah  $38,5^{\circ}\text{C} - 38,9^{\circ}\text{C}$ . Skor = 3, jika suhu badan pasien diare peserta penelitian adalah  $\geq 39^{\circ}\text{C}$ .

**Skala Ukur:** nominal.

#### 3.4.1.6 Dehidrasi

**Definisi:** dehidrasi adalah suatu keadaan dimana pasien penderita diare kekurangan air dan elektrolit tubuh (sodium, chloride, potassium, dan bicarbonate) karena cairan tubuh yang hilang /keluar dari tubuh bersama dengan feses, muntah, keringat, urin, dan bernafas. Jika cairan dan elektrolit yang hilang tersebut tidak segera digantikan dengan pemberian cairan pengganti yang memenuhi kebutuhan maka akan timbul tanda-tanda yang khas dari tubuhnya yang sekaligus dapat menunjukkan derajat dehidrasi yang dialaminya (WHO, 2005). Dalam kuesioner *penelitian payung*, variabel ini berada pada bagian E (Pemeriksaan fisik), pertanyaan nomer 1.

**Cara Ukur:** Pada pelaksanaan *penelitian payung*, dialami atau tidaknya dan derajat dehidrasi jika dialami penderita diare, diketahui dengan membaca pada catatan dokter atau tenaga medis yang melakukan pemeriksaan fisik pada peserta penelitian di lembar pelaporan.

**Alat Ukur:** (kuesioner).

**Hasil Ukur:** Skor = 0, jika keadaan pasien pada saat dilakukan pemeriksaan fisik termasuk dalam golongan A (tidak menunjukkan tanda-tanda dehidrasi). Skor = 1, jika ditemukan paling tidak dua sampai dengan empat (semua) tanda-tanda dehidrasi pada golongan B. Skor = 2, jika ditemukan  $\geq 2$  dari empat tanda-tanda dehidrasi pada golongan C.

**Skala Ukur:** kategori

#### 3.4.1.7 Terapi rehidrasi melalui diminum

**Definisi:** Terapi pemberian cairan rehidrasi dengan formulasi sesuai pedoman WHO (2009) dengan cara diminumkan. Dalam kuesioner *penelitian payung*, variabel ini berada pada bagian F (Tindakan), pertanyaan nomer 1.

**Cara Ukur:** Pada pelaksanaan *penelitian payung*, variabel ini diukur dengan cara membaca catatan dokter (tenaga medis) pada lembar pelaporan.

**Alat Ukur:** lembar pertanyaan (kuesioner).

**Hasil Ukur:** Skor = 0, jika tidak diberikan terapi pemberian cairan rehidrasi dengan cara diminum. Skor = 1, jika diberikan terapi pemberian cairan rehidrasi dengan cara diminum.

**Skala Ukur:** katagori

#### 3.4.1.8 Rawat inap (*hospitalization*)

**Definisi:** Tindakan dokter (tenaga medis/ kesehatan) yang merujuk subyek peserta penelitian untuk mendapatkan perawatan dengan dirawat inap di rumah sakit atau puskesmas, dan/atau pemberian terapi rehidrasi melalui vena. Dalam kuesioner *penelitian payung*, variabel ini berada pada bagian F (Tindakan), pertanyaan nomer 4 dan/atau 2, dan/atau 3 .

**Cara Ukur:** Pada pelaksanaan *penelitian payung*, variabel ini diukur dengan cara membaca catatan dokter (tenaga medis) pada lembar pelaporan.

**Alat Ukur:** lembar pertanyaan (kuesioner).

**Hasil Ukur:** Skor = 0, jika tidak dirujuk untuk dirawat inap. Skor = 1, jika dirujuk untuk dirawat inap.

**Skala Ukur:** nominal

### 3.4.2 Variabel Independen: Faktor genetik rotavirus

**Definisi:** Faktor genetik dalam penelitian ini dipresentasikan sebagai tipe genetik (genotipe) protein struktural virus nomer 4 (VP4) dan nomer 7 (VP7) penyusun lapisan luar kapsid yang berperan penting dalam proses patofisiologi rotavirus. Tipe genetik (genotipe) kombinasi VP4 dan VP7 ditentukan oleh karakter asam amino penyusun kedua protein struktural tersebut. Genotipe rotavirus penginfeksi manusia (*human rotaviruses*) yang akan dianalisa dalam penelitian ini akan dikelompokkan menjadi dua, yaitu: 1. Kelompok genotipe-genotipe rotavirus penginfeksi manusia yang umum ditemukan di dunia, dan 2. Kelompok genotipe-genotipe rotavirus penginfeksi manusia yang tidak umum ditemukan di dunia.

**Cara Ukur:** Pada pelaksanaan *penelitian payung*, variabel ini diukur dengan cara melakukan test laboratorium terhadap spesimen feses penderita diare peserta penelitian. Tes laboratorium dilakukan untuk mengetahui genotipe rotavirus yang terdeteksi dengan menggunakan metode biologi molekuler, yaitu *Semi-nested-Polymerase chain reaction* (SmPCR), *Reverse transcription-Polymerase chain reaction* (RTPCR), *multiplex Polymerase chain reaction*, dan *DNA sequencing*.

**Hasil Ukur:** Teridentifikasi tipe gen VP7 *human rotaviruses* yang umum ditemukan di dunia, yaitu: G1, G2, G3, G4, dan tipe yang tidak umum ditemukan di dunia, yaitu tipe gen VP7 selain yang itu. Teridentifikasi tipe gen VP4 *human rotaviruses* yang umum ditemukan didunia, yaitu: P[4], P[6], P[8], dan tipe yang tidak umum ditemukan, yaitu tipe gen VP4 selain yang itu. Teridentifikasi genotipe-genotipe *human rotaviruses* yang umum ditemukan di dunia (Kobayashi *dkk*, 2007), yaitu G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8], G1P[6], G2P[6], G3P[6], G4P[6]. Dan genotipe-genotipe *human rotaviruses* yang tidak umum ditemukan di dunia, yaitu genotipe-genotipe selain yang tersebut diatas.

**Skala ukur:** Kategori

### 3.4.3 Faktor-faktor Risiko Penyerta

#### 3.4.3.1 Faktor status imunitas

##### 3.4.3.1.1 Umur

**Definisi:** adalah lamanya pasien penderita diare peserta penelitian hidup, dihitung sampai dengan bulan terakhir tanggal dia dilahirkan. Dalam kuesioner *penelitian payung*, variabel ini berada pada bagian B (Informasi Pasien), pertanyaan nomer 3.

**Cara Ukur:** Pada pelaksanaan *penelitian payung*, variabel ini diukur dengan cara wawancara terhadap orang tua (ibu) atau wali yang merawat.

**Alat Ukur:** lembar pertanyaan (kuesioner).

**Kategori:** Bulan.

**Skala Ukur:** Rasio

##### 3.4.3.1.2 Status Nutrisi

**Definisi:** adalah kondisi fisik peserta (subyek) penelitian yang menunjukkan bahwa yang bersangkutan tidak atau kekurangan nutrisi (malnutrisi).

**Cara Ukur:** status nutrisi diukur dengan cara menganalisa besaran panjang/tinggi badan atau berat badan minimum yang seharusnya sudah dicapai untuk umurnya.

**Alat Ukur:** Anthropometric calculator pada WHO-Anthro software.

**Hasil Ukur:**

- $Z\text{-Score}$  Berat/ Tinggi Badan  $< -2$  = Berat/ Tinggi Badan Kurang (*underweight/ Stunting*);
- $-2 < Z\text{-Score}$  Berat/Tinggi Badan  $< 2$  = Berat/Tinggi Badan normal

**Skala Ukur:** nominal

##### 3.4.3.1.3 Status ASI

**Definisi:** adalah status diberi atau tidaknya ASI (air susu ibu) kepada bayi atau anak peserta penelitian. Apabila status bayi atau anak tersebut adalah mendapat ASI, apakah durasi pemberian ASI tersebut kurang atau sama dengan/lebih dari 6 bulan. Dalam kuesioner *penelitian payung*, variabel ini

berada pada bagian C (Status Kunjungan Praklinis), pertanyaan nomer 6, 7, dan 8.

**Cara Ukur:** Pada pelaksanaan *penelitian payung*, variabel ini diukur dengan cara melakukan wawancara dengan orang tua (ibu) atau wali yang merawat.

**Alat Ukur:** lembar pertanyaan (kuesioner).

**Hasil Ukur:** bayi atau anak yang tidak mendapat ASI; bayi atau anak yang mendapat ASI < 6 bulan, dan bayi atau anak yang mendapat ASI  $\geq$  6 bulan.

**Skala Ukur:** kategori dan nominal.

### 3.4.3.2 Faktor perawatan dirumah

#### 3.4.3.2.1 Pendidikan Ibu

**Definisi:** adalah tahapan pendidikan formal yang sudah pernah diselesaikan ibu yang merawat bayi atau anak peserta penelitian. Dalam kuesioner penelitian payung, variabel ini berada pada bagian B (Informasi Pasien), pertanyaan nomer 7.

**Cara Ukur:** Pada pelaksanaan *penelitian payung*, variabel ini diukur dengan cara wawancara terhadap ibu atau wali yang merawat bayi atau anak peserta penelitian.

**Alat Ukur:** lembar pertanyaan (kuesioner).

**Hasil Ukur:** 0; untuk tidak sekolah atau tidak lulus SD, 1; untuk sampai dengan lulus SD, 2; untuk sampai dengan lulus SMP, 3; untuk sampai dengan lulus SMA, 4; untuk sampai dengan lulus Academi atau Universitas, 5; jika tidak diketahui.

**Skala Ukur:** kategori, ordinal.

#### 3.4.3.2.2 Pemberian awal cairan rehidrasi melalui oral (ORS)

**Definisi:** adalah pemberian cairan rehidrasi dengan formulasi standar WHO (low osmolality solution) dalam bentuk paket (tinggal diseduh) pada saat awal diare terjadi, yang diberikan oleh ibu atau wali yang mengasuh/merawat, sebelum keikutsertaan bayi atau anak tersebut dalam

penelitian ini. Dalam kuesioner penelitian payung, variabel ini berada pada bagian C (Status Kunjungan Praklinis), pertanyaan nomer 2.

**Cara Ukur:** Pada pelaksanaan *penelitian payung*, variabel ini diukur dengan cara wawancara terhadap ibu atau wali yang merawat bayi atau anak peserta penelitian.

**Alat Ukur:** lembar pertanyaan (kuesioner).

**Hasil Ukur:** 0; untuk bayi atau anak yang tidak diberikan terapi ORS pada awal terjadinya diare, 1; untuk bayi atau anak yang diberikan terapi ORS pada awal terjadinya diare.

**Skala Ukur:** kategori.

#### 3.4.3.2.3 Pemberian antibiotik sendiri

**Definisi:** adalah pemberian obat (yang digolongkan sebagai antibiotik) oleh Ibu atau wali yang merawat bayi atau anak peserta penelitian sebelum keikutsertaan bayi atau anak tersebut dalam penelitian ini. Dalam kuesioner penelitian payung, variabel ini berada pada bagian C (Status Kunjungan Praklinis), pertanyaan nomer 3.

**Cara Ukur:** Pada pelaksanaan *penelitian payung*, variabel ini diukur dengan cara wawancara terhadap ibu atau wali yang merawat bayi atau anak peserta penelitian.

**Alat Ukur:** lembar pertanyaan (kuesioner).

**Hasil Ukur:** 0; untuk bayi atau anak peserta penelitian yang tidak diberikan obat antibiotik, 1; untuk bayi atau anak peserta penelitian yang diberikan obat antibiotik.

**Skala Ukur:** kategori.

#### 3.4.3.3 Koinfeksi

**Definisi:** adalah keadaan dimana unsur patogen penyebab diare infeksi peserta penelitian tidak hanya oleh rotavirus namun juga oleh bakteri atau/ dan parasit.

**Cara Ukur:** Pada pelaksanaan *penelitian payung*, variabel ini diukur dengan cara melakukan pemeriksaan laboratorium untuk deteksi adanya bakteri patogen atau parasit.

**Alat Ukur:** identifikasi adanya bakteri dalam spesimen dilakukan dengan menggunakan pemeriksaan terstandar kultur bakteri, reaksi biokimia, Elisa (*Enzyme Link Immunoassay*) dan PCR (*Polymerase Chain Reaction*). Identifikasi adanya parasit dalam spesimen dilakukan secara mikroskopis.

**Hasil Ukur:** 0; untuk spesimen peserta penelitian yang tidak ditemukan bakteri maupun parasit, sehingga dikategorikan tidak ada koinfeksi, 1; untuk spesimen peserta penelitian yang ditemukan bakteri atau/ dan parasit, sehingga dikategorikan ada koinfeksi.

**Skala Ukur:** kategori.





## BAB 4 METODOLOGI

### 4.1 DESAIN PENELITIAN

Desain penelitian adalah Cross Sectional. Desain ini dipilih karena data pajanan (*exposure*) dan luaran (*outcome*) diukur pada waktu yang bersamaan. Dengan desain ini dapat dilihat hubungan antara pajanan dan kejadian keparahan diare infeksi akut, dan peran faktor-faktor lain yang berpotensi sebagai *effect modifier* atau konfonder.

### 4.2 POPULASI DAN SAMPEL

Penelitian ini merupakan penelitian turunan dari *penelitian payung* yang berjudul: 'Patogen-patogen enterik penyebab diare infeksi akut pada bayi dan anak-anak di Indonesia'.

Populasi penelitian pada *penelitian payung* adalah bayi berumur 1 bulan sampai dengan anak-anak berumur 72 bulan dengan keluhan diare yang datang berobat ke puskesmas dan rumah sakit di enam kota (Jakarta, Yogyakarta, Denpasar, Mataram, Makassar, dan Medan) yang mewakili wilayah timur, tengah dan barat Indonesia. Pada *penelitian payung*, subjek penelitian adalah semua pasien diare yang datang berobat ke puskesmas dan rumah sakit yang terlibat dalam penelitian tersebut, dan memenuhi kriteria sebagai subjek penelitian. Kriteria subjek penelitian dalam *penelitian payung* adalah bayi berusia lebih dari 1 bulan sampai dengan anak-anak berusia  $\leq 72$  bulan, menderita diare (dengan kriteria WHO), dan mendapat persetujuan keikutsertaan dari orang tua (ibu) atau yang merawat. Terhadap seluruh subjek penelitian dilakukan pemeriksaan fisik, wawancara terhadap orang tua atau yang merawat untuk pengisian kuesioner, dan pengambilan spesimen feses dan swab rektal.

Spesimen feses dan swab rektal beserta kuesioner kemudian dikirim ke laboratorium US NAMRU-2 sesegera mungkin, atau dalam waktu tidak lebih dari 2x24 jam dengan perlakuan yang sudah ditetapkan untuk menjaga validitas spesimen. Di laboratorium, kuesioner kemudian dilakukan pengecekan ulang dan di masukkan kedalam data base, sedangkan spesimen kemudian dilakukan serangkaian pemeriksaan termasuk kultur bakteri, mikroskopis parasit, dan biologi molekuler untuk rotavirus. Pemeriksaan rotavirus dilakukan dari spesimen feses, sehingga data hasil rotavirus diperoleh dari subyek yang memberikan spesimen feses saja. Kelompok subyek yang memberikan dan kelompok subyek yang tidak memberikan spesimen feses mempunyai karakter demografi yang serupa.

**Tabel 4.1 Distribusi sampel pada penelitian payung**

KOTA	Unit Yankes	Jumlah Responden	Jumlah Sampel Rotavirus		Terdeteksi Rotavirus	
			N	%	N	%
JAKARTA		2859	2160	75.5	1317	61.0
	Rumah Sakit	2824	2148	76.1	1314	61.2
	Puskesmas	35	12	34.3	3	25.0
YOGYAKARTA		827	690	83.4	310	44.9
	Rumah Sakit	684	639	93.4	276	45.2
	Puskesmas	143	80	55.9	34	43.0
DENPASAR		2336	1130	48.4	652	57.7
	Rumah Sakit	1855	1060	57.1	630	59.4
	Puskesmas	481	70	14.6	22	31.4
MATARAM		3387	2229	65.8	1334	59.0
	Rumah Sakit	2121	1693	79.8	1129	66.7
	Puskesmas	1266	536	42.3	185	34.5
MAKASSAR		3022	988	32.7	301	30.5
	Rumah Sakit	463	114	24.6	69	60.9
	Puskesmas	2559	874	34.2	232	26.5
MEDAN		138	24	17.4	11	45.8
	Rumah Sakit	17	10	58.8	5	50.0
	Puskesmas	121	14	11.6	6	42.9
TOTAL		12569	7221	57.5	3905	54.1
	Rumah Sakit	7964	5636	70.8	3432	60.7
	Puskesmas	4605	1585	34.4	482	30.4

Penelitian ini fokus pada bayi dan anak balita, sehingga populasi penelitian adalah bayi berumur  $\geq 1$  bulan - anak-anak berumur  $\leq 59$  bulan yang datang berobat ke puskesmas dan rumah sakit dengan keluhan diare. Sampel pada penelitian ini adalah keseluruhan data peserta *penelitian payung* yang berumur 1 - 59 bulan, mempunyai spesimen feses, dan terbukti secara laboratoris ditemukan rotavirus pada spesimen feses.

Keseluruhan jumlah sample pada *penelitian payung* adalah 12569. Diantaranya, ada sejumlah 7221 responden yang berhasil dilakukan pengambilan spesimen feses. Dari hasil test laboratoris diperoleh data bahwa sejumlah 3905 (54.1%) spesimen terdeteksi adanya rotavirus. Distribusi sampel pada *penelitian payung* dapat dilihat pada tabel 4.1 dibawah ini.

Dalam penelitian ini, jumlah sampel yang seharusnya diperlukan untuk memperoleh derajat kepercayaan 95% dan kekuatan uji 90%, dihitung dengan berdasarkan rumus 'uji hipotesis beda dua proporsi pada dua kelompok yang berbeda', pada satu sisi (*one tail*), sebagai berikut:

$$n = \frac{\left[ Z_{1-\alpha} \sqrt{2PQ} + Z_{1-\beta} \sqrt{P_1Q_1 + P_2Q_2} \right]^2}{d^2} \quad (4.1)$$

Dimana:

- $n$  = jumlah sample yang diperlukan.
- $P = (P_1 + P_2) / 2$
- $Q = 1 - P$
- $Q_1 = 1 - P_1$
- $Q_2 = 1 - P_2$
- $P_1$  = proporsi kasus diare parah pada populasi yang disebabkan oleh genotipe- genotipe yang tidak umum ditemukan.
- $P_2 (= P_0)$  = proporsi kasus diare parah pada populasi yang disebabkan oleh genotipe- genotipe yang umum ditemukan.
- $Z_{1-\alpha}$  = adalah nilai Z pada derajat kepercayaan penelitian yang diinginkan

- $Z_{1-\beta}$  = adalah nilai Z pada kekuatan uji penelitian yang diinginkan.
- $d = (P_1 - P_2)$

Nilai proporsi kasus diare dengan keparahan tinggi pada kelompok penderita yang disebabkan oleh rotavirus dengan genotipe yang tidak umum ( $P_1$ ) diperoleh berdasarkan perkiraan proporsi kasus keparahan tinggi diare karena rotavirus genotipe tertentu di negara lain, karena penelitian serupa belum pernah dilakukan di Indonesia. Dalam penelitian ini dipakai data proporsi yang dihasilkan oleh Mota-Hernandez *dkk* (2003) dari penelitiannya di Mexico. Proporsi diare parah pada kelompok penderita yang disebabkan oleh rotavirus dengan genotipe yang tidak umum ditemukan atau genotipe baru ( $P_1$ ) adalah 0,48. Untuk nilai  $P_2$ , ditentukan berdasarkan asumsi bahwa proporsi diare parah pada kelompok penderita yang disebabkan oleh rotavirus dengan genotipe yang umum ditemukan adalah setengah dari proporsi diare parah pada kelompok penderita yang disebabkan oleh rotavirus dengan genotipe yang tidak umum ditemukan atau genotipe baru. Dengan demikian nilai  $P_2$  adalah 0,24. Berdasarkan hasil penelitian-penelitian terdahulu bahwa genotipe baru mempunyai konsekuensi klinis lebih parah dari pada genotipe yang biasa bersirkulasi di daerah tersebut, maka peneliti berkeyakinan genotipe tidak umum yang ditemukan dalam penelitian ini mengakibatkan keparahan lebih tinggi dari pada genotipe umum. Oleh karena itu derajat kepercayaan 95% penelitian ini adalah 1,64 (*one tail*). Untuk itu:

$$\text{nilai } P = (0,48+0,24)/2 = 0,36$$

$$\text{nilai } Q = (1-0,36) = 0,64$$

$$\text{nilai } Q_1 = (1-0,48) = 0,52$$

$$\text{nilai } Q_2 = (1-0,24) = 0,76$$

$$\text{nilai } Z_{1-\alpha} \text{ pada derajat kepercayaan 95\% adalah 1,64}$$

$$\text{nilai } Z_{1-\beta} \text{ pada kekuatan uji 90\% adalah 1,64.}$$

Maka:

$$n = \frac{\left[ 1,64 \sqrt{2 \cdot 0,36 \cdot 0,64} + 1,64 \sqrt{(0,48 \cdot 0,52) + (0,24 \cdot 0,76)} \right]^2}{0,24^2}$$

$$n = 82,4$$

Sehingga jumlah sampel minimum yang diperlukan dalam penelitian ini adalah 83. Namun demikian, karena akan dilakukan analisa efek modifikasi, maka jumlah sampel yang diperlukan menjadi lebih besar, yaitu minimum empat kali jumlah sampel dari perhitungan (= 332) untuk setiap kelompok. Untukantisipasi adanya missing data, maka jumlah sampel setiap kelompok ditambah 10% (=33) menjadi 365. Sehingga untuk 2 kelompok variabel dependen (Parah dan Tidak Parah), jumlah minimal sampel yang diperlukan menjadi (2x 365) 730.

#### 4.3 WAKTU DAN TEMPAT PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan data sekunder dari *penelitian payung* mengenai diare pada bayi dan anak-anak yang telah berlangsung pada periode bulan September 2005 sampai dengan bulan April 2008. Dalam pelaksanaan *penelitian payung* tersebut sebanyak tujuh (7) rumah sakit dan enam (6) puskesmas di kota-kota Jakarta, Yogyakarta, Denpasar, Mataram, Makassar, dan Medan turut berpartisipasi aktif. Pemilihan kota-kota tersebut adalah berdasarkan penilaian merupakan ibu kota propinsi sehingga diharapkan mempunyai keberagaman populasi dan keberagaman kultur, terletak pada pulau yang berbeda, sehingga diharapkan dapat mewakili keberagaman populasi di Indonesia. Pemilihan rumah sakit dan puskesmas adalah dengan penilaian bahwa rumah sakit – rumah sakit dan puskesmas tersebut terletak di daerah dengan padat penduduk pada kota yang bersangkutan, dan diduga kuat menjadi tujuan utama masyarakat setempat dalam mendapatkan layanan kesehatan. Rumah sakit dan puskesmas tersebut adalah seperti yang berada dalam tabel dibawah ini;

Tabel 4.2 Daftar Rumah sakit dan Puskesmas tempat penelitian.

No	Propinsi	Kota	Rumah Sakit		Puskesmas
			Nama RS	Tipe	
1	DKI Jakarta	Jakarta	RSPI Sulianti Saroso RS. Sumber Waras	B B	Koja
2	DI Yogyakarta	Yogyakarta	RS. Sardjito	B	Ngemplak
3	Bali	Denpasar	RS. Wangaya	C	Denpasar I
4	NTB	Mataram	RSU. Mataram	B	Tanjung Karang
5	Sulawesi Selatan	Makasar	RS. Labuang Baji	B	Kassi Kassi
6	Sumatra Utara	Medan	RS. Adam Malik	A	Terjun

#### 4.4 ETIKA PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian turunan dari *penelitian payung* yang berjudul: 'Patogen-patogen enterik penyebab diare infeksi akut pada anak-anak di Indonesia' (*Enteric pathogens causing acute diarrhea among children in Indonesia*) oleh United States Naval Medical Research Unit No.2 (US NAMRU-2), bekerjasama dengan Pusat Penelitian Biomedis dan Farmasi Badan Penelitian dan Pengembangan Kemenkes, dan seluruh rumah sakit dan puskesmas yang berpartisipasi. *Penelitian payung* tersebut telah mendapatkan persetujuan dan izin pelaksanaan dari Komisi Etik Badan Penelitian dan Pengembangan Kemenkes bernomor: KS.02.01.2.1.2717 tertanggal 27 Juli 2005. Peneliti adalah salah satu peneliti dalam *penelitian payung* tersebut mewakili US NAMRU-2 (United States Naval Medical Research Unit No.2), dan bertanggung jawab penuh dalam keseluruhan jalannya penelitian, pengelolaan data, pelaporan, dan penyusunan *manuscript* untuk publikasi. Sehingga dinyatakan tidak akan ada konflik di kemudian hari dengan pemakaian sebagian data tersebut. Hasil dari analisa penelitian ini kemudian akan dipublikasikan jurnal nasional maupun international untuk dapat dijadikan rujukan dan dimanfaatkan dalam peningkatan kesehatan masyarakat Indonesia khususnya pada penatalaksanaan dan pengendalian penyakit diare pada bayi dan balita.

Penelitian ini juga telah mendapat persetujuan untuk dilaksanakan oleh Komisi Ahli Riset Dan Etik Riset, Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Indonesia, Nomor: 03/H2.F10/PPM.00/2011, tertanggal 21 Januari 2011.

#### 4.5 PENGOLAHAN DAN ANALISIS DATA

Tahap awal pengolahan data adalah dengan menurunkan variabel-variabel yang diperlukan dari data *penelitian payung*, membuat variabel baru yang diperlukan dalam penelitian ini dengan perhitungan berdasarkan variabel-variabel yang ada, dan melakukan koding dari variabel-variabel yang diperlukan untuk penilaian skor. Analisa uni-, bi- dan multivariate dilakukan dengan menggunakan perangkat lunak SPSS ver.19

Penelitian ini merupakan penelitian *cross sectional*. Analisa data dilakukan dengan asumsi binary luaran (*outcome*) yaitu diare parah dan diare tidak parah. Untuk mendapatkan estimasi efek faktor genetik rotavirus terhadap kejadian keparahan diare yang diakibatkannya; diukur *prevalence ratio* yang dihasilkan dari analisa dengan menggunakan metode *Cox regression*.

Model *proporsional hazards* melalui *Cox regression* awalnya hanya dipakai untuk mengestimasi *conditional hazard ratio* dari data studi longitudinal yang komplet maupun dengan sensor dengan waktu *follow-up* yang bervariasi. Namun demikian, dengan menerapkan waktu *follow-up* yang sama pada semua individu baik pada kelompok terpapar maupun tidak terpapar, *hazard rate ratio* adalah setara dengan *prevalence ratio* pada studi *cross sectional* (Lee & Chia, 1993; Baros & Hirakata, 2003). Pemakaian *prevalence ratio* sebagai ukuran dalam menilai efek paparan terhadap luaran pada studi *cross sectional* epidemiologi molekuler akan lebih tepat dan informatif dari pada *Prevalence Odd Ratio* (POR) (Axelson *dkk*, 1994).

Untuk menghindari kesalahan dalam estimasi, dan memperoleh estimasi interval

dan estimasi titik yang benar, dalam analisis digunakan model Cox dengan *adjusted variance* (Barros & Hirakata, 2003). Dalam model Cox, *hazard rate function* mengekspresikan bahwa *hazard rate* tergantung pada *covariates* yang ditentukan. Sehingga penilaian variabel sebagai konfounding atau efek modifikasi lebih tepat (Thompson *dkk*, 1998). Konfounding dihitung berdasarkan perubahan proporsional *crude prevalence ratio* terhadap *adjusted (Mantel-Haenzel) prevalence ratio* (Barros & Hirakata, 2003).

Pemilihan penggunaan metode *Cox regression* dari pada *Logistic regression* adalah dengan pertimbangan bahwa *Prevalence Odd Ratio* (POR) yang akan dihasilkan dari *Logistic regression* akan memberikan overestimasi terhadap hubungan antara faktor genetik rotavirus dan kejadian keparahan sehingga dapat menyesatkan (*misleading*), dalam teoritis maupun praktis, terutama jika akan dihubungkan dengan penentuan kebijakan. Sedangkan dengan menggunakan *Cox regression*, *Prevalence ratio* yang dihasilkan akan lebih *interpretable* dan lebih mudah dikomunikasikan dari pada *Odds ratio* (Barros & Hirakata, 2003).

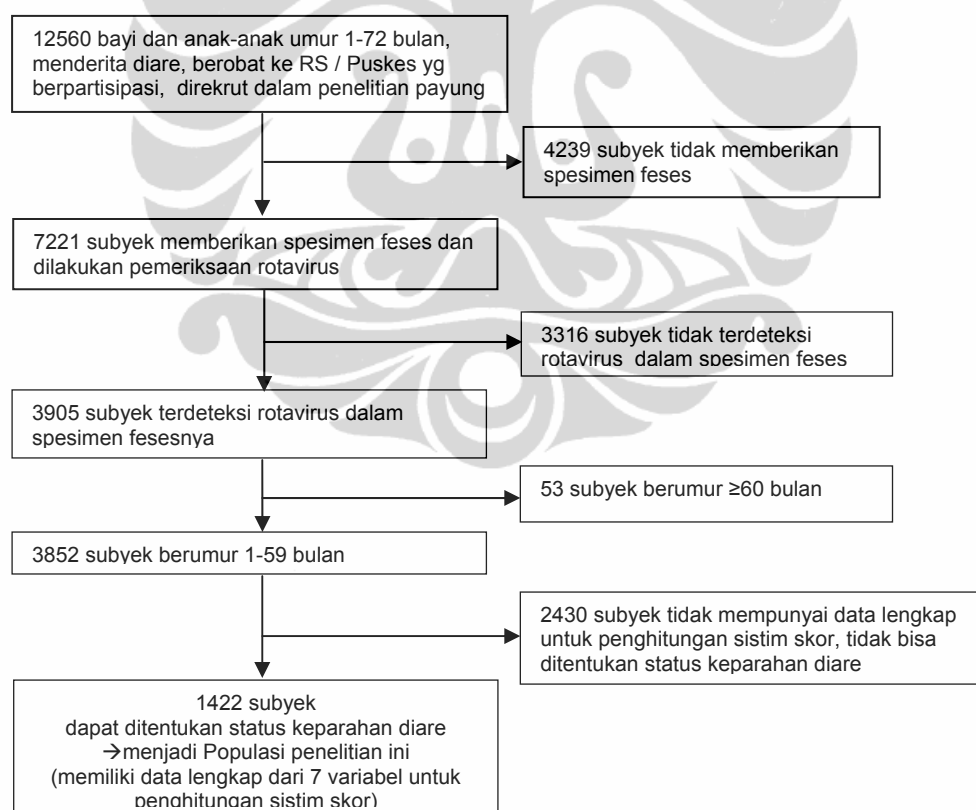


## BAB 5

### HASIL

#### 5.1 SUBYEK PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian turunan dari *penelitian payung* berjudul: 'Patogen-patogen enterik penyebab diare infeksi akut pada bayi dan anak-anak di Indonesia', pada populasi bayi berumur 1 bulan sampai dengan anak-anak berumur 72 bulan yang datang berobat ke puskesmas dan rumah sakit dengan keluhan diare, dan yang telah terlaksana pada periode bulan September 2005 sampai dengan bulan April 2008.



**Gambar 5.1** Alur Diperoleh Sampel Penelitian dari Penelitian Payung

Sampel pada penelitian ini adalah keseluruhan data peserta penelitian *payung* yang mempunyai spesimen feses, terbukti secara laboratorii ditemukan rotavirus pada spesimennya, berumur 1 sampai dengan 59 bulan, dan mempunyai data lengkap dari tujuh variabel yang diperlukan pada sistem skoring untuk menentukan status keparahan diarenya.

Data hasil penelitian *payung* menunjukkan ada sejumlah 3905 (54%) dari 7221 peserta yang memberikan hasil positif teridentifikasi rotavirus pada spesimen fesesnya. Dari 3905 data tersebut, ada sejumlah 3852 subyek yang mempunyai kriteria umur sesuai untuk penelitian ini. Namun demikian, dikarenakan ada data beberapa variabel yang diperlukan untuk terpenuhinya sistem skor pada perhitungan keparahan dari sejumlah peserta tidak lengkap, maka dalam penelitian ini menggunakan data dari 1422 peserta. Alur diperolehnya jumlah sampel penelitian ini disajikan dalam Gambar 5.1, dan distribusi peserta penelitian ini disajikankan pada Tabel 5.1.

**Tabel 5.1 Distribusi Perolehan Sampel Selama Periode September 2005 – April 2008**

Kota	Tipe YanKes	Jumlah Responden							
		Penelitian ini				Penelitian Payung <sup>a)</sup>			
		Tiap Yankes		Tiap kota		Rotavirus Pos		Memberi Feses	
n	%	n	%	n	%	n	%		
Jakarta	Rumah Sakit	487	34,2	488	34,3	1299	33,7	2111	30,9
	Puskesmas	1	0,1						
Yogyakarta	Rumah Sakit	83	5,8	84	6,6	307	7,9	704	10,3
	Puskesmas	11	0,8						
Denpasar	Rumah Sakit	203	14,3	205	14,4	638	16,5	1143	16,7
	Puskesmas	2	0,1						
Mataram	Rumah Sakit	467	32,8	509	35,8	1308	33,9	2013	29,5
	Puskesmas	42	3,0						
Makassar	Rumah Sakit	34	2,4	124	8,7	290	7,5	843	12,3
	Puskesmas	90	6,3						
Medan	Rumah Sakit	0	0	2	0,1	10	0,2	20	0,3
	Puskesmas	2	0,1						
Total	Rumah Sakit	1274	89,6	1422	100	3852	100	6834	100
	Puskesmas	148	10,4						

<sup>a)</sup>Jumlah Responden Penelitian Payung yang berumur 1-59 bulan

Secara keseluruhan, sebagian besar subyek penelitian ini yaitu sejumlah 1274 (89,6 %) merupakan pasien yang datang berobat ke rumah sakit, dan hanya sebagian kecil adalah pasien dari Puskesmas. Pasien dari rumah sakit terbanyak adalah dari rumah sakit di Jakarta, meskipun tidak terlalu jauh berbeda dengan jumlah sampel dari rumah sakit di Mataram, dan terkecil dari Makasar. Subyek penelitian terbanyak adalah berasal dari kota Mataram (35,8) pasien, dan terkecil dari kota Medan. Kecilnya jumlah pasien dari Medan karena rumah sakit dan puskesmas di Medan baru berpartisipasi aktif pada 12 bulan terakhir periode penelitian, tidak seperti rumah sakit dan puskesmas dari kota lain yang berpartisipasi aktif sejak awal penelitian.

## 5.2 KARAKTERISTIK SUBYEK PENELITIAN BERDASARKAN JENIS KELAMIN, UMUR, STATUS GIZI, ASI, PENDIDIKAN IBU, PEMBERIAN ORS DAN ANTIBIOTIK AWAL

Karakteristik subyek penelitian disajikan dalam Tabel 5.2 dan Tabel 5.3. Terlihat bahwa subyek berjenis kelamin laki-laki mempunyai proporsi lebih besar yaitu 59,4 % (845/1422) dari pada proporsi perempuan. Subyek termuda berumur 1 bulan dan tertua berumur 58 bulan, dimana sebagian besar 62,3% (886/1422) adalah bayi (berumur 1 – 12 bulan). Kelompok subyek berusia diatas tiga tahun memiliki proporsi terkecil (3,1%). Sebagian besar subyek mempunyai status nutrisi normal; hal ini tergambar pada nilai mean *Z-Score* BB/Umur, *Z-Score* TB/Umur, dan *Z-Score* BB/TB (WHZ) berada pada kisaran  $> -2$  dan  $< 2$ . Dan hanya kurang dari sepertiga dengan status nutrisi *Underweight* (26,9%), *Stunting* (29,6%), atau *Wasting* (27,7%).

**Tabel 5.2 Gambaran Karakter Subyek Penelitian (Dengan Variabel Katagorik)**

Variabel	N	%
Umur (bulan)		
1 – 12	886	62,3 (886/1422)
13 – 59	536	37,7 (536/1422)
Jenis Kelamin		
Laki-laki	845	59,4 (845/1422)
Perempuan	577	40,6 (577/1422)
<i>Underweight</i> <sup>a</sup>	354	26,9 (354/1313)
<i>Stunting</i> <sup>b</sup>	230	29,6 (230/778)
<i>Wasting</i> <sup>c</sup>	213	27,7 (213/768)
Pendidikan Ibu <sup>d</sup>		
Rendah	376	27,6 (376/1415)
Menengah	903	63,8 (903/1415)
Tinggi	136	9,6 (136/1415)
Sedang (Pernah) Mendapat ASI	1314	92,4 (1314/1422)
Sudah Diberi ORS dirumah <sup>e</sup>	732	51,9 (732/1408)
Sudah Diberi antibiotik dirumah <sup>f</sup>	719	51,9 (719/1383)

a: Data 'Berat badan' hanya diperoleh dari 1313 subyek

b: Data 'Tinggi badan' hanya diperoleh dari 778 subyek

c: Data untuk perhitungan *wasting* hanya diperoleh dari 768 subyek

d: Data 'Pendidikan ibu' hanya diperoleh dari 1415 subyek

e: Data 'Pemberian ORS awal' hanya diperoleh dari 1408 subyek

f: Data 'Pemberian antibiotik awal' hanya diperoleh dari 1383 subyek

**Tabel 5.3 Gambaran Karakter Subyek Penelitian (Dengan Variabel Numerik)**

Variabel	Mean	SD	Median	Varian	Skewness	Nilai Min-Max	95% CI
Umur (bulan)	13	8,9	11	78,8	1,64	1 - 58	12,6 – 13,5
Durasi Mendapat ASI	10,4	6,5	10	42,7	0,96	1 - 48	10,0 – 10,7
<i>Z-Score</i> BB/Umur	-1,28	1,43	-1,35	2,04	0,12	(-7,2) – 4,3	(-1,36) – (-1,20)
<i>Z-Score</i> TB/Umur	-1,04	2,47	-1,19	6,09	0,94	(-11,2) – 13,5	(-1,21) – (-0,87)
<i>Z-Score</i> BB/TB	-0,89	2,09	-0,93	4,39	0,51	(-9,0) – 13,0	(-1,04) – (-0,74)

Sebagian besar orang tua (Ibu) subyek berpendidikan pendidikan menengah (SMP dan SMU), dan hanya sebagian kecil saja yang berpendidikan tinggi (akademi/universitas tinggi). Hampir semua (92,4%) subyek sedang atau pernah mendapat ASI, namun tidak diketahui apakah ASI yang diperoleh adalah ASI eksklusif atau tidak. Rata-rata durasi subyek mendapat ASI cukup panjang yaitu 10,4 bulan, bahkan ada yang mencapai 48 bulan, namun kualitas ASI yang diberikan juga tidak diketahui. Sekitar separuh subyek sudah mendapatkan pemberian awal ORS (51,9%) dan antibiotik sendiri dirumah (51,9%) sebelum mereka dibawa berobat ke rumah sakit atau puskesmas.

### 5.3 GAMBARAN KLINIS SUBYEK PENELITIAN

Gambaran klinis subyek penelitian disajikan dalam Tabel 5.4 dibawah ini. Subyek rata-rata datang ke rumah sakit atau puskesmas setelah menderita diare 2,8 hari dengan frekuensi 6,1 kali per 24 jam. Gejala lain yang dialami hampir semua subyek adalah muntah, kenaikan suhu badan (dapat mencapai 40,6 °C), dan dehidrasi. Meskipun sebagian besar dehidrasi yang dialami dalam derajat ringan-sedang, namun ditemukan 5% dengan derajat berat. Gejala infeksi saluran nafas atas (pilek dan atau batuk) dan tenesmus ternyata juga dialami sepertiga subyek. Sebagian kecil (2,6%) spesimen feses subyek; disertai dengan adanya darah, dan sepertiga lainnya (30,7%) disertai dengan adanya mukus. Selain karena infeksi rotavirus, sebagian subyek mengalami diare karena koinfeksi rotavirus dengan bakteri (7%) atau parasit (1,7%) atau koinfeksi rotavirus dengan bakteri dan parasit (0,1%).

Tabel 5.4 Gambaran Karakter Klinis Subyek penelitian

<b>Gejala Klinis</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>Mean</b>	<b>SD</b>	<b>Median</b>	<b>Varian</b>	<b>Skweness</b>	<b>Min-Max</b>	<b>95% CI</b>
Durasi Diare (hari)			2,8	1,7	2	3,0	2,38	1 - 14	2,7 – 2,9
Frekuensi Diare/24 jam			6,1	3,5	5	12,3	1,43	1 - 25	5,9 – 6,3
Mengalami Muntah	1389	97,7 (1389/1422)							
Durasi Muntah (hari)			2,5	1,5	2	2,3	2,19	1 - 14	2,4 – 2,6
Frekuensi Muntah/24 jam			3,8	2,9	3	8,8	1,65	1 - 27	3,9 – 4,3
Suhu Badan ( <sup>0</sup> C)			37,5	0,8	37,5	0,7	0,40	35,5 – 40,6	37,4 – 37,5
Terdapat Darah dalam Feses	37	2,6 (37/1417)							
Terdapat Mukus (lendir) dalam Feses	432	30,7 (432/1409)							
Disertai Gejala ISPA (Pilek/Batuk)	428	30,3 (428/1414)							
Tenesmus	456	32,3 (456/1411)							
Dehidrasi	1228	86,4 (1228/1422)							
Ringan-Sedang	1170	95,3 (1170/1228)							
Berat	58	4,7 (58/1228)							
Patogen Penyebab									
Rotavirus saja	1296	91,1 (1296/1422)							
Rotavirus koinfeksi bakteri	100	7,0 (100/1422)							
Rotavirus koinfeksi parasit	24	1,7 (24/1422)							
Rotavirus koinfeksi bakteri & parasit	2	0,1 (2/1422)							

#### 5.4 GAMBARAN NILAI SKOR PADA TIAP VARIABEL PENYUSUN SISTEM SKOR UNTUK PENILAIAN KEPARAHAN

Nilai total skor dari seluruh subyek penelitian mempunyai Mean ( $\pm$  SD) sebesar 11,1 ( $\pm$  2,2), dengan 95% CI = 11,0 – 11,2, sehingga 95% dipercaya bahwa rata-rata jumlah total skor subyek di populasi berada pada kisaran 11,0 sampai dengan 11,2. Total skor ini mempunyai nilai median (=11) dan modus (=12) tidak sama.

**Tabel 5.5 Gambaran Nilai Skor pada tiap Variabel penyusun sistem skoring**

Variabel	Mean Skor	SD	Median Skor	n	%
Durasi Diare (hari)	1,7	0,52	1		
Skor 1 ( $\leq$ 4 hari)				1269	89,2 (1269/1422)
Skor 2 (5 hari)				63	4,4 (63/1422)
Skor 3 ( $\geq$ 6 hari)				90	6,3 (90/1422)
Frekuensi Diare/24 jam	2,2	0,79	2		
Skor 1 (3 kali)				328	23,1 (328/1422)
Skor 2 (4-5 kali)				478	33,6 (478/1422)
Skor 3 ( $\geq$ 6 kali)				616	43,3 (616/1422)
Durasi Muntah (hari)	2,1	0,87	2		
Skor 0 (Tidak muntah)				33	2,3 (33/1422)
Skor 1 (1 hari)				381	26,8 (381/1422)
Skor 2 (2 hari)				443	31,2 (443/1422)
Skor 3 ( $\geq$ 3 hari)				565	39,7 (565/1422)
Frekuensi Muntah/24 jam	2,1	0,81	2		
Skor 0 (Tidak muntah)				33	2,3 (33/1422)
Skor 1 (1 kali)				222	15,6 (222/1422)
Skor 2 (2 – 4 kali)				702	49,4 (702/1422)
Skor 3 ( $\geq$ 5 kali)				465	32,7 (465/1422)
Suhu Badan ( $^{\circ}$ C)	0,8	0,83	1		
Skor 0 (36,5 - 37,0 $^{\circ}$ C)				580	40,8 (580/1422)
Skor 1 (37,1 – 38,4 $^{\circ}$ C)				656	46,1 (656/1422)
Skor 2 (38,5 – 38,9 $^{\circ}$ C)				91	6,4 (91/1422)
Skor 3 ( $\geq$ 39 $^{\circ}$ C)				95	6,7 (95/1422)
Dehidrasi	1,5	0,78	2		
Skor 0 (Tidak dehidrasi)				194	13,6 (194/1422)
Skor 1 (Ringan-Sedang)				1170	82,3 (306/1422)
Skor 2 (Berat)				58	4,1 (60/1422)
Terapi yang diberikan	1,8	0,37	2		
Skor 0 (Tidak ada)				8	0,6 (8/1422)
Skor 1 ( terapi ORS)				193	13,6 (193/1422)
Skor 2 (IVRS/Rawat inap)				1221	85,9 (1221/1422)

Namun demikian masih dapat dikatakan terdistribusi normal, karena nilai hasil pembagian Skewness (- 0,371) oleh Standard error nya (0,065) kurang dari 2. Hal ini didukung oleh grafik histogram dengan kurve normalnya (grafik histogram tidak disajikan). Dari analisis frekuensi diketahui bahwa nilai total skor terendah adalah 2 dan tertinggi 19, namun nilai 2, 3, 4 merupakan nilai outlier bawah, dan nilai 18 dan 19 adalah nilai outlier atas.

Tabel 5.5 menyajikan distribusi frekuensi nilai skor dari tiap variabel penyusun sistem skoring. Besaran frekuensi skor pada tiap variabel secara tidak langsung dapat menggambarkan kondisi klinis populasi penelitian. Durasi diare sebagian besar subyek (89,2 %) termasuk dalam kriteria skor 1, dan hanya sebagian kecil (6,3%) yang termasuk dalam kriteria skor 3. Dari keseluruhan subyek penelitian, hampir separo (43,3%) menderita diare dengan frekuensi  $\geq 6$  kali dalam 24 jam terakhir, dan hampir semuanya (97,7 %) disertai dengan gejala muntah. Lebih dari separo (59,2%) dari seluruh subyek mengalami peningkatan suhu badan, namun hanya 6,7% yang mencapai  $\geq 39^{\circ}\text{C}$ . Subyek tidak mengalami dehidrasi hanya sebagian kecil yaitu 13,6%, oleh sebab itu sebagian besar (85,9%) mendapat terapi rawat inap.

## 5.5 TIPE GENETIK (GENOTIPE) ROTAVIRUS

Dari pengorganisasian dan pengolahan data diperoleh informasi mengenai karakter protein struktural virus nomer 4 (VP4) dan protein struktural virus nomer 7 (VP7) yang telah dilakukan di laboratorium dengan teknik biologi molekuler. Kedua protein tersebut menyusun lapisan luar kapsid rotavirus dan menjadi landasan dalam menentukan genotipe rotavirus. Tabel 5.6 menyajikan tipe protein struktural virus nomer 7 (VP7) yang menyatakan genotipe G, sedangkan Tabel 5.7 menyajikan protein struktural virus nomer 4 (VP4) yang menyatakan genotipe P, dan Tabel 5.8 menyajikan tipe kombinasi genotipe G dan genotipe P rotavirus.



Genotipe G1, G2, G3, dan G4 termasuk dalam genotipe G umum, yaitu tipe protein struktural virus nomer 7 (VP7) yang umum ditemukan di dunia, sedangkan genotipe G yang lainnya akan termasuk dalam genotipe yang tidak umum. Proporsi genotipe G umum lebih tinggi (61,7%) dibandingkan dengan genotipe yang tidak umum (38,3%). Genotipe G yang tidak umum ditemukan dalam penelitian ini adalah; gen tipe G9, G1G2, G1G4, G1G9, G2G4, G4G9, G1G4G9, G2G4G9, dan GNT (tipe yang tidak bisa teridentifikasi). Diantara genotipe G umum, tipe G1 merupakan genotipe yang dominan (42,3%), sebaliknya tipe G3 hanya ditemukan satu (1) kasus meskipun di dunia merupakan genotipe G yang umum ditemukan.

**Tabel 5.6 Variasi tipe gen VP7 (Tipe G) yang ditemukan**

	N	(%)
<b>Tipe G Umum</b>		
Tipe G1	602	42,3
Tipe G2	250	17,6
Tipe G3	1	0,07
Tipe G4	25	1,8
Sub total	878	61,7
<b>Tipe G Tidak Umum</b>		
Tipe G9	103	7,2
Tipe G1G2	7	0,5
Tipe G1G4	2	0,1
Tipe G1G9	10	0,7
Tipe G2G4	2	0,1
Tipe G4G9	397	27,9
Tipe G1G4G9	4	0,2
Tipe G2G4G9	3	0,1
Tipe GNT	16	1,1
Sub total	544	38,3
<b>Total</b>	<b>1422</b>	<b>100</b>

Variasi tipe gen VP4 (protein struktural virus nomer 4) yang ditemukan pada penelitian ini memperlihatkan bahwa tipe P[8] merupakan tipe P umum yang dominan (60,3%), diikuti oleh tipe P[4], dan P[6] dengan proporsi terkecil (12,1%). Secara keseluruhan, tipe P tidak umum ditemukan hanya dalam proporsi kecil yaitu 6,7%. Tipe P tidak umum yang teridentifikasi dalam penelitian ini adalah; P[9], P[10], P[11], P[6]P[8], P[6]P[11], P[4][6], P[4][8], Tipe P[8][11],

dan PNT (tipe P yang tidak bisa diidentifikasi). Tipe PNT ditemukan dalam jumlah terbanyak diantara tipe P tidak umum, hampir sama dengan tipe campuran antara P[4], P[6], dan P[8] (P[6]P[8] dan P[4][8]). Tipe P[9], P[10], P[11] merupakan tipe P yang sangat jarang ditemukan di dunia, dalam penelitian ini ditemukan dalam jumlah yang relatif kecil yaitu 5, 3, dan 13 galur.

**Tabel 5.7 Variasi tipe gen VP4 (Tipe P) yang ditemukan**

	N	(%)
Tipe P Umum		
Tipe P[4]	298	20,9
Tipe P[8]	857	60,3
Tipe P[6]	172	12,1
Sub total	1327	93,3
Tipe P Tidak Umum		
Tipe P[9]	5	0,3
Tipe P[10]	3	0,1
Tipe P[11]	13	0,9
Tipe P[6][8]	23	1,6
Tipe P[6][11]	1	0,1
Tipe P[4][6]	2	0,1
Tipe P[4][8]	23	1,6
Tipe P[8][11]	1	0,1
Tipe PNT	24	1,7
Sub total	95	6,7
<b>Total</b>	<b>1422</b>	<b>100</b>

Jika dilihat secara lengkap akan genotipe rotavirus; yaitu karakter genetik dari kedua gen VP7 dan gen VP4, maka akan merupakan tipe kombinasi antara tipe G dengan tipe P. Hasil identifikasi genotipe rotavirus disajikan pada Tabel 5.8.a dan b. Genotipe dikelompokkan dalam dua (2) golongan, yaitu kelompok genotipe yang umum ditemukan di dunia (Tabel 5.8.a), dan kelompok yang tidak umum ditemukan di dunia (Tabel 5.8.b).

**Tabel 5.8.a Variasi Genotipe (Kombinasi tipe G dan tipe P) Umum Rotavirus**

Genotipe Umum	N	(%)
• G1 P[8]	391	27,5
• G2 P[4]	206	14,5
• G4 P[8]	17	1,2
• G1 P[6]	109	7,6
• G2 P[6]	16	1,1
• G3 P[6]	1	0,1
• G4 P[6]	1	0,1
Sub total	741	52,1

**Tabel 5.8.b Variasi Genotipe (Kombinasi tipe G dan tipe P) Tidak Umum Rotavirus**

Genotipe Tidak Umum					
	N	%		N	%
• G1 P[4]	51	3,6	• G2G4 P[9]	1	0,1
• G1 P[9]	2	0,1	• G2G4G9 P[10]	1	0,1
• G1 P[10]	1	0,1	• G2G4G9 P[4]	1	0,1
• G1 P[11]	4	0,3	• G2G4G9 P[8]	1	0,1
• G1 PNT	14	1,0	• G4 P[4]	6	0,4
• G1G2 P[6]	1	0,1	• G4 P[9]	1	0,1
• G1G2 P[8]	2	0,1	• G4G9 P[11]	7	0,5
• G1G2 PNT	16	1,1	• G4G9 P[4]	14	1,0
• G1 P[4]P[8]	14	1,0	• G4G9 P[4]P[8]	1	0,1
• G1 P[6]P[8]	1	0,1	• G4G9 P[6]	21	1,4
• G1G4 P[4]	1	0,1	• G4G9 P[6]P[11]	1	0,1
• G1G4 P[6]	1	0,1	• G4G9 P[6]P[8]	5	0,3
• G1G4G9 P[4]	1	0,1	• G4G9 P[8]	343	24,1
• G1G4G9 P[6]	1	0,1	• G4G9 P[8]P[11]	1	0,1
• G1G4G9 P[8]	2	0,1	• G4G9 PNT	4	0,3
• G1G9 P[4]	3	0,2	• G9 P[11]	1	0,1
• G1G9 P[6]	1	0,1	• G9 P[4]	11	0,8
• G1G9 P[8]	6	0,4	• G9 P[4]P[8]	2	0,1
• G2 P[10]	1	0,1	• G9 P[6]	16	1,1
• G2 P[11]	1	0,1	• G9 P[6]P[8]	3	0,2
• G2 P[4]P[6]	2	0,1	• G9 P[8]	66	4,6
• G2 P[4]P[8]	2	0,1	• G9 PNT	4	0,3
• G2 P[6]P[8]	1	0,1	• GNT P[4]	5	0,3
• G2 P[8]	20	1,4	• GNT P[4]P[8]	1	0,1
• G2 P[9]	1	0,1	• GNT P[6]	4	0,3
• G2G4 P[8]	1	0,1	• GNT P[8]	6	0,4
Sub total			n = 681	(47,9)	

Dalam kelompok genotipe umum ditemukan tujuh (7) variasi genotipe dan pada kelompok genotipe tidak umum ditemukan 52 variasi genotipe. Genotipe G1P[8] ditemukan dalam jumlah terbanyak (391) diantara kelompok genotipe umum, diikuti genotipe G2P[4] (206 galur), dan genotipe G1P[6] (106 galur). Sebaliknya genotipe G4P[8] dan G2P[6] ditemukan dalam jumlah kecil (17 dan 16 galur), sedangkan genotipe G1P[6] dan G4P[6] masing-masing hanya ditemukan 1 galur. Diantara genotipe tidak umum, genotipe G4G9 P[8] merupakan genotipe yang menonjol karena ditemukan dalam jumlah terbesar (343). Genotipe G1P[4] dan genotipe G9P[8] ditemukan dalam jumlah sedang (51 dan 66 galur), sedangkan genotipe G2P[8], G4G9P[4], G4G9P[6], G9P[6], G1G2PNT, G1PNT, G1P[4]P[8] ditemukan dalam jumlah kecil (14 – 21 galur). Variasi 42 genotipe yang tidak umum lainnya ditemukan dalam jumlah sangat kecil (jumlah galur masing-masing genotipe berkisar antara 1 sampai dengan 7). Distribusi variasi genotipe tidak umum tersebut pada jenis Yankes disajikan dalam Tabel 5.9 dan distribusinya pada tiap kota disajikan pada Tabel 5.10.

**Tabel 5.9 Prevalensi Genotipe GP, Tipe G dan Tipe P Tidak umum dan Umum di Rumah Sakit dan Puskesmas**

		Rumah Sakit		Puskesmas		Nilai-p
		n	%	n	%	
<b>Genotipe GP</b>	Tidak Umum	620	48,7	78	52,7	0,399
	Umum	654	51,3	70	47,3	
	Total	1274	100	148	100	
<b>Tipe G</b>	Tidak Umum	487	38,2	57	38,5	1,000
	Umum	787	61,8	91	61,5	
	Total	1274	100	148	100	
<b>Tipe P</b>	Tidak Umum	84	6,6	11	7,4	0,831
	Umum	1190	93,4	137	92,6	
	Total	1274	100	148	100	

Nilai-p: dari chi square untuk perbedaan proporsi genotipe tidak umum di RS dan puskesmas

**Tabel 5.10 Prevalensi Genotipe GP, Tipe G dan Tipe P Tidak umum dan Umum pada setiap kota**

			JKT	YGK	DPS	MTM	MKS	MDN
<b>Genotipe GP</b>	Tidak Umum	n	225	56	96	263	56	2
		%	46,1	59,6	46,8	51,7	45,2	100
	Umum	n	263	38	109	246	68	0
		%	53,9	40,4	53,2	48,3	54,8	0,0
	Total	n	488	94	205	509	124	2
		%	100	100	100	100	100	100
<b>Tipe G</b>	Tidak Umum	n	157	41	77	224	45	0
		%	32,2	43,6	37,6	44,0	36,3	0,0
	Umum	n	331	53	128	285	79	2
		%	67,8	56,4	62,4	56,0	63,7	100
	Total	n	488	94	205	509	124	2
		%	100	100	100	100	100	100
<b>Tipe P</b>	Tidak Umum	n	35	9	14	27	9	1
		%	7,2	9,6	6,8	5,4	7,3	50,0
	Umum	n	453	85	191	482	115	1
		%	92,8	90,4	93,2	94,7	92,7	50,0
	Total	N	488	94	205	509	124	2
		%	100	100	100	100	100	100

JKT: Jakarta, YGK: Yogyakarta, DPS: Denpasar, MTM: Mataram, MKS: Makassar, MDN: Medan

Prevalensi genotipe GP, tipe G, dan tipe P tidak umum di Rumah sakit dan Puskesmas hampir sama. Di Yogyakarta, prevalensi genotipe GP dan tipe P tidak umum adalah tertinggi dibanding kota-kota lainnya (selain Medan). Sedangkan jika dilihat dari tipe G tidak umum, prevalensi tertinggi ada di kota Mataram.

## 5.6 KARAKTER TOTAL SKOR TERHADAP GENOTIPE ROTAVIRUS

Seperti yang disajikan pada Tabel 5.11; nilai mean total skor pada genotipe GP tidak umum, sedikit lebih tinggi dari pada genotipe GP umum, meskipun perbedaan ini tidak signifikan (nilai-p >0,05). Pada genotipe GP tidak umum; mempunyai nilai median, nilai IQR, dan variance lebih tinggi dari pada genotipe umum. dengan nilai maximum lebih tinggi dan nilai minimum lebih rendah. Demikian juga dengan nilai mean total skor pada tipe P tidak umum dan nilai mean total skor tipe P umum hampir sama, oleh karena itu perbedaan diantara keduanya tersebut tidak signifikan dengan ditunjukkan mempunyai nilai-p >0,05.

Tetapi dari sisi tipe G, nilai mean total skor pada kelompok tipe G tidak umum lebih tinggi dari pada nilai mean total skor pada kelompok tipe G umum. Perbedaan nilai mean total skor pada tipe G ini adalah signifikan, ditunjukkan dengan nilai- $p < 0,05$ .

**Tabel 5.11 Karakter Total skor pada Genotipe-genotipe Rotavirus**

Variabel	Strata	n	%	Mean ± SD	95% CI	Median	Min-Max	Variance	Nilai-p*
<b>Genotipe GP</b>	TU	698	52,1	11,2 ± 2,3	11,0–11,4	11,5	2 – 18	5,2	0,275
	U	724	47,9	11,1 ± 2,1	10,9–11,2	11,0	4 – 17	4,2	
<b>Tipe G</b>	TU	544	38,3	11,4 ± 2,1	11,2–11,6	12,0	5 – 18	4,4	0,001
	U	878	61,7	11,0 ± 2,2	10,8–11,1	11,0	2 – 19	4,8	
<b>Tipe P</b>	TU	95	6,7	11,1 ± 2,5	10,5–11,5	11,0	3 – 19	6	0,755
	U	132	93,3	11,1 ± 2,1	11,0–11,2	11,0	2 – 18	4,6	

\*Nilai-p berdasarkan Uji beda dua mean (Independent T-test)

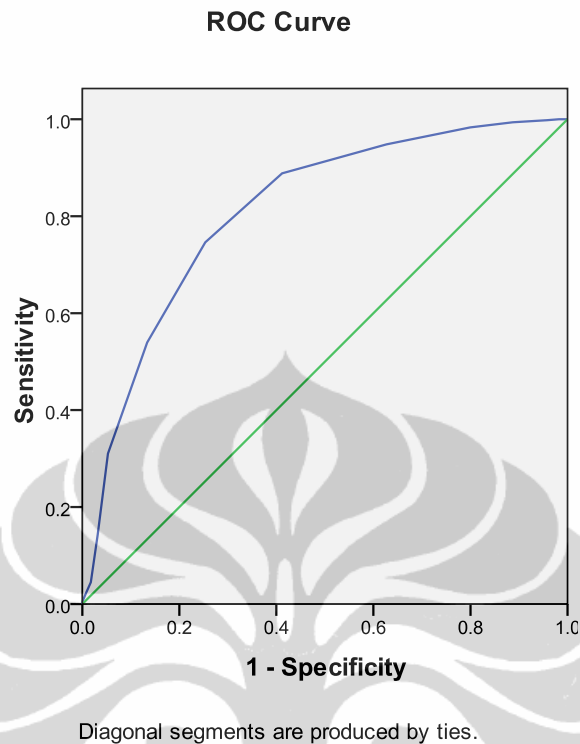
IQR: Interquartile Range

TU: Tidak Umum, U: Umum

## 5.7 MENENTUKAN STATUS KEPARAHAN

Status keparahan diare responden ditentukan dari besarnya nilai total skor yang didapat responden tersebut dari hasil perhitungan sistem skoring. Keparahannya dibagi dalam dua kategori, yaitu ‘Parah’ dan ‘Tidak Parah’. Untuk mendapatkan batas nilai (*cutoff value*) total skor dalam menentukan kategori ‘Parah’ atau ‘Tidak Parah’ dilakukan analisis kurva *Receiver Operating Characteristic* (ROC). Kurva ROC dibentuk dari ‘Jumlah Total Skor’ dan *Gold standard* status keparahan.

*Gold Standard* status keparahan yang dipakai adalah status diare ‘Parah’ klinis, yaitu apabila pasien mengalami dehidrasi dan mendapat terapi rawat inap (WHO, 2005). Batas nilai (*cutoff value*) ditentukan dari nilai total skor yang mempunyai nilai 1-spesifisitas terendah yang masih mendapatkan sensitivitas tertinggi dari koordinat kurva ROC.



**Gambar 5.2 Kurva ROC dari 'Jumlah Total Skor' dan 'Parah klinis'.**

Pada Gambar 5.2 terlihat bahwa area antara kurva ROC dan diagonal cukup luas, sehingga nilai koordinat untuk menentukan *cutoff* cukup bagus. Hal ini dikuatkan dengan nilai *Area Under the Curve* diperoleh 0,81. Dengan demikian dapat dikatakan bahwa kemampuannya untuk diskriminasi kedua kelompok yaitu parah dan tidak parah adalah sebesar 81%.

**Tabel 5.12 Hasil Analisis Besarnya Area Diskriminasi**

<i>Area Under the Curve</i>				
<i>Area</i>	<i>Std. Error</i>	<i>Asymptotic Sig.</i>	<i>Asymptotic 95% Confidence Interval</i>	
			<i>Lower Bound</i>	<i>Upper Bound</i>
<b>0,811</b>	0,015	0,000	0,781	0,840

Pada Tabel 5.13 dapat dilihat bahwa koordinat yang mempunyai nilai 1-spesifisitas terendah dan masih memberikan nilai sensitivitas cukup tinggi adalah pada titik dengan total skor 11,5. Hal ini diputuskan karena penelitian ini ingin

membedakan kelompok yang benar-benar parah diantara populasi yang hampir seluruhnya dikategorikan parah secara klinis. Sehingga peran dari variabel utama yang diteliti (faktor genetik rotavirus) terhadap keparahan dapat teridentifikasi. Oleh karena itu dalam pengambilan nilai *cutoff* lebih mengutamakan spesifitas tertinggi, namun tetap mempunyai sensitifitas cukup tinggi. Untuk itu dalam penelitian ini ditentukan bahwa nilai *cutoff* status keparahan adalah 11,5, sehingga dikategorikan ‘parah’ jika nilai total skor  $\geq 11,5$ .

**Tabel 5.13 Koordinat Kurva ROC**

<i>Positive if Greater Than or Equal To</i>	<i>Sensitivity</i>	<i>1 - Specificity</i>
1.00	1.000	1.000
2.50	1.000	0.996
3.50	1.000	0.989
4.50	1.000	0.982
5.50	0.998	0.958
6.50	0.994	0.887
7.50	0.983	0.799
8.50	0.948	0.627
9.50	0.888	0.412
10.50	0.746	0.254
11.50	0.540	0.134
12.50	0.310	0.053
13.50	0.143	0.032
14.50	0.045	0.018
15.50	0.021	0.007
16.50	0.004	0.000
17.50	0.001	0.000
19,00	0,000	0,000

Dengan menggunakan nilai *Cutoff* jumlah total skor  $\geq 11,5$  untuk kategori diare parah, dan jumlah total skor  $< 11,5$  untuk kategori diare tidak parah, maka status keparahan diare setiap subyek dapat ditentukan. Dalam analisis bivariat hubungan antara genotipe rotavirus dengan keparahan diare ini dilakukan pengelompokan, yaitu analisis terhadap kelompok subyek yang terinfeksi rotavirus saja (n= 1296 subyek) dan analisis terhadap kelompok subyek yang terinfeksi rotavirus dengan koinfeksi patogen lain (n= 126 subyek).



## 5.8 HUBUNGAN ANTARA GENOTIPE ROTAVIRUS DAN KEPARAHAN DIARE PADA KELOMPOK YANG TERINFEKSI ROTAVIRUS SAJA

Analisis hubungan antara genotipe dengan keparahan diare yang diakibatkannya pada kelompok yang terinfeksi rotavirus saja disajikan pada tabel-tabel berikut.

**Tabel 5.14 Hubungan Genotipe Rotavirus dengan Keparahahan Diare pada kelompok yang terinfeksi rotavirus saja**

		Keparahahan Diare				PR <sub>c</sub>	(95% CI) <sub>c</sub>	Nilai-p*
		PARAH N=593		TIDAK PARAH N=703				
		n	%	n	%			
<b>Genotipe GP</b>	Tidak Umum	314	50,2	312	49,8	1,21	1,07 – 1,36	0,003
	Umum	279	41,6	391	58,4			
<b>Tipe G</b>	Tidak Umum	254	52,3	232	47,7	1,25	1,15 – 1,40	0,000
	Umum	339	41,9	471	58,1			
<b>Tipe P</b>	Tidak Umum	42	50,0	42	50,0	1,10	0,88 – 1,37	0,488
	Umum	551	45,5	661	54,5			

\*Nilai-p berdasarkan Uji Chi-Square

Tabel 5.14 menyajikan nilai *prevalence ratio* (PR) dan nilai-p dari uji chi-square pada hubungan genotipe rotavirus, baik dilihat dari genotipe (kombinasi tipe G dan tipe P) maupun dilihat dari tipe G dan tipe P saja. Pada tabel diatas menunjukkan bahwa tanpa memperhitungkan faktor-faktor lain yang diduga turut berperan pada kejadian keparahan diare, hubungan antara kelompok genotipe (tidak umum dan umum); mempunyai prevalen ratio 1,22 dan bermakna secara statistik (nilai-p < 0,05). Demikian juga dengan jika dilihat dari sisi tipe G saja, hubungan tersebut tetap bermakna (nilai-p 0,000). Namun tidak demikian jika dilihat dari sisi tipe P saja; antara tipe P tidak umum dan tipe P umum terhadap kejadian diare dapat dikatakan tidak ada perbedaan.

### **Faktor-faktor yang Mempengaruhi Hubungan Genotipe Rotavirus dan Keparahan Diare pada Kelompok yang terinfeksi rotavirus saja**

Beberapa faktor risiko lain untuk kejadian keparahan diare yang diduga mempengaruhi hubungan antara genotipe rotavirus dengan kejadian keparahan diare pada populasi yang terinfeksi oleh rotavirus saja akan disajikan dalam uraian berikut ini. Faktor-faktor tersebut adalah jenis kelamin, umur, status nutrisi, status ASI, pendidikan ibu, dan pemberian terapi awal dirumah termasuk pemberian cairan rehidrasi melalui diminum (ORS) dan pemberian antibiotik.

Untuk mengetahui peran jenis kelamin dalam hubungan antara karakter genetik dengan kejadian keparahan, dilakukan stratifikasi berdasarkan jenis kelamin seperti yang disajikan pada Tabel 5.15. Pada kelompok yang terinfeksi rotavirus saja, dilihat dari genotipe GP dan tipe G; PRs (*Prevalence Ratio* pada tiap strata ) kejadian keparahan oleh genotipe tidak umum terhadap genotipe umum, pada kelompok laki-laki secara signifikan lebih tinggi dari pada PRs kelompok perempuan. Perbedaan PRs pada laki-laki dan perempuan ini diduga hanya secara *by chance*, karena secara substansi tidak mendukung adanya interaksi antara jenis kelamin dan tipe genetik rotavirus. Dengan nilai PRs lebih dari satu pada kelompok laki-laki maupun perempuan, ini menunjukkan bahwa pada kedua kelompok; genotipe GP tidak umum dan tipe G tidak umum mempunyai prevalensi kejadian keparahan yang lebih tinggi dari pada genotipe GP umum dan tipe G umum. Namun tidak demikian apabila ditinjau dari tipe P, nilai PRs kelompok perempuan (1,14) sedikit lebih tinggi dibanding dengan PRs kelompok laki-laki (1,07), meskipun perbedaan tersebut tidak signifikan.

**Tabel 5.15 Faktor Jenis Kelamin pada Hubungan Genotipe Rotavirus dengan Keparahan Diare pada kelompok yang terinfeksi rotavirus saja**

		Keparahan Diare				PR <sub>s</sub>	(95% CI) <sub>s</sub>	Nilai-P <sub>s</sub>	PR <sub>c</sub>	(95% CI) <sub>c</sub>	Nilai-P <sub>c</sub>
		PARAH N=593		TIDAK PARAH N=703							
		n	%	n	%						
<b><u>Genotipe GP</u></b>											
Laki-laki	TU	192	51,2	183	48,8	1,28	1,09-1,49	0,002	1,22	1,09-1,37	0,001
	U	161	40,0	241	60,0						
Perempuan	TU	110	47,4	132	52,6	1,15	0,94-1,39	0,199			
	U	111	41,4	157	58,6						
<b><u>Tipe G</u></b>											
Laki-laki	TU	153	53,3	134	46,7	1,31	1,12-1,52	0,001	1,39	1,15-1,44	0,000
	U	200	40,8	290	59,2						
Perempuan	TU	100	50,3	99	49,7	1,24	1,02-1,49	0,040			
	U	130	40,6	190	59,4						
<b><u>Tipe P</u></b>											
Laki-laki	TU	29	48,3	31	53,3	1,07	0,83-1,41	0,738			
	U	324	45,2	393	54,8						
Perempuan	TU	12	50,0	12	50,0	1,14	0,75-1,71	0,716	1,09	0,87-1,37	0,538
	U	218	44,0	277	56,0						

PRs: *prevalence ratio* pada setiap strata; PRc: *crude-prevalence ratio*  
 Nilai-Ps dan Nilai-Pc: nilai -p stratifikasi dan *crude* dari *Chi-Square* test  
 TU: Tipe tidak umum; U: Tipe Umum

Untuk mengetahui peran faktor umur pada hubungan antara genotipe rotavirus dengan keparahan diare, dilakukan penggolongan umur menjadi dua kategori; yaitu golongan umur 1 sampai dengan 12 bulan, dan golongan umur 13 sampai dengan 59 bulan. Sebagaimana disajikan pada Tabel 5.16; pada kedua kelompok umur, dilihat dari sisi genotipe GP dan tipe G; prevalensi diare parah pada penderita oleh rotavirus genotipe tidak umum lebih tinggi secara signifikan dari pada prevalensi diare parah pada penderita oleh genotipe umum. Nilai PRs pada kelompok umur 1-12 bulan (1,21) lebih rendah dari pada nilai PRs pada kelompok umur 13-59 bulan (1,30). Namun tidak demikian jika ditinjau dari tipe G, karena nilai PRs pada kedua kelompok umur hampir sama. Jika dilihat dari sisi tipe P, nilai PRs pada kedua kelompok umur hampir sama (1,21 dan 1,19), dan perbedaan prevalensi kejadian diare parah oleh rotavirus tipe P tidak umum dan tipe umum juga tidak signifikan. Dilihat dari genotipe GP, PRs antara genotipe tidak umum dan genotipe umum pada kedua kelompok umur berbeda, demikian

juga PR<sub>c</sub>, dimana ketiganya juga mempunyai nilai-p <0,05, oleh karena itu diduga faktor umur dapat memodifikasi efek genotipe GP dalam hubungannya dengan kejadian keparahan diare yang diakibatkannya.

**Tabel 5.16 Faktor Umur pada Hubungan Genotipe Rotavirus dengan Keparahannya Diare pada kelompok yang terinfeksi rotavirus saja**

		Keparahan Diare				PR <sub>s</sub>	(95% CI) <sub>s</sub>	Nilai-P <sub>s</sub>	PR <sub>c</sub>	(95% CI) <sub>c</sub>	Nilai-P <sub>c</sub>
		PARAH N=593		TIDAK PARAH N=703							
		n	%	n	%						
<b>Genotipe G-P</b>											
1-12 bulan	TU	200	52,4	182	47,6	1,21	1,05-1,39	0,013	1,22	1,08-1,38	0,001
	U	192	43,4	250	56,6						
13-59 bulan	TU	111	45,5	133	54,5	1,30	1,04-1,62	0,027			
	U	80	35,1	148	64,9						
<b>Tipe G</b>											
1-12 bulan	TU	168	55,6	134	44,4	1,26	1,09-1,45	0,002	1,25	1,11-1,40	0,000
	U	231	34,3	291	55,7						
13-59 bulan	TU	86	46,7	98	53,3	1,25	1,01-1,55	0,058			
	U	108	37,5	180	62,5						
<b>Tipe P</b>											
1-12 bulan	TU	25	51,0	24	49,0	1,06	0,79-1,40	0,820	1,10	0,88-1,37	0,488
	U	374	48,3	401	51,7						
13-59 bulan	TU	17	48,6	18	51,4	1,20	0,84-1,72	0,450			
	U	177	40,5	260	59,5						

PR<sub>s</sub>: prevalence ratio pada setiap strata; PR<sub>c</sub>: crude-prevalence ratio  
 Nilai-P<sub>s</sub> dan Nilai-P<sub>c</sub>: nilai -p stratifikasi dan crude dari Chi-Square test  
 TU: Tipe tidak umum; U: Tipe Umum

Untuk menilai pengaruh faktor nutrisi dalam analisis kejadian keparahan karena genotipe rotavirus, pada penelitian ini dipakai tiga indikator, yaitu berat badan (BB) untuk umur, tinggi badan (TB) untuk umur, dan berat badan terhadap tinggi badannya. Untuk itu dilakukan pengkatagorian menjadi BB terhadap umur nya normal (BB Normal), BB terhadap umur nya Kurang (BB Kurang), TB terhadap umurnya normal (TB Normal), TB terhadap umurnya kurang (*Stunting*), BB terhadap TB normal (BB/TB normal), dan BB terhadap TB nya kurang (*Wasting*), seperti disajikan pada Tabel 5.17

**Tabel 5.17 Faktor Status Nutrisi pada Hubungan Genotipe Rotavirus dengan Keparahan Diare pada kelompok yang terinfeksi rotavirus saja**

		Keparahan Diare				PR <sub>s</sub>	(95% CI) <sub>s</sub>	Nilai-P <sub>s</sub>	PR <sub>c</sub>	(95% CI) <sub>c</sub>	Nilai-P <sub>c</sub>
		PARAH N=593		TIDAK PARAH N=703							
		n	%	n	%						
<b>Genotipe GP</b>											
BB Normal	TU	210	48,7	221	51,3	1,17	1,01 - 1,36	0,038	1,22	1,08 - 1,38	0,001
	U	190	41,6	267	58,4						
BB Kurang	TU	80	55,6	64	44,4	1,35	1,07 - 1,70	0,016			
	U	68	41,2	97	58,8						
Tidak diketahui	TU	22	40,0	33	60,0	1,16	1,01 - 1,34	0,299			
	U	16	29,6	38	70,4						
TB normal	TU	111	50,7	108	49,3	1,01	0,85 - 1,21	0,950	1,22	1,08 - 1,38	0,001
	U	143	50,0	143	50,0						
<i>Stunting</i>	TU	60	56,1	47	43,9	1,16	0,89 - 1,50	0,341			
	U	49	48,5	52	51,5						
Tidak diketahui	TU	141	47,0	159	53,0	1,62	1,30 - 2,02	0,000			
	U	82	29,0	201	71,0						
BB/TB normal	TU	128	53,8	110	46,2	1,09	0,93 - 1,29	0,332	1,22	0,08 - 1,38	0,001
	U	134	49,1	139	50,9						
<i>Wasting</i>	TU	41	51,9	38	48,1	0,98	0,75 - 1,29	1,000			
	U	58	52,7	52	47,3						
Tidak diketahui	TU	157	46,6	180	53,4	1,62	1,30 - 2,02	0,000			
	U	95	30,0	222	70,0						
<b>Tipe G</b>											
BB Normal	TU	167	50,9	161	49,1	1,22	1,06 - 1,41	0,010	1,28	1,13 - 1,44	0,000
	U	233	41,6	327	58,4						
BB Kurang	TU	67	57,8	49	42,2	1,38	1,10 - 1,73	0,009			
	U	81	42,0	112	58,0						
Tidak diketahui	TU	168	51,2	160	48,8	1,61	0,95 - 2,74	0,120			
	U	239	42,7	321	57,3						
TB normal	TU	90	53,3	79	46,7	1,09	0,91 - 1,31	0,396	1,28	1,13 - 1,44	0,000
	U	164	48,8	172	51,2						
<i>Stunting</i>	TU	48	57,1	36	42,9	1,16	0,89 - 1,50	0,325			
	U	61	49,2	63	50,8						
Tidak diketahui	TU	115	49,4	118	50,6	1,60	1,30 - 1,96	0,000			
	U	108	30,9	242	69,1						
BB/TB normal	TU	104	57,5	77	42,5	1,20	1,01 - 1,42	0,236	1,28	1,13 - 1,45	0,126
	U	158	47,9	172	52,1						
<i>Wasting</i>	TU	31	50,0	31	50,0	0,93	0,69 - 1,26	0,368			
	U	68	53,5	59	46,5						
Tidak diketahui	TU	118	48,6	125	51,4	1,60	1,31 - 1,96	0,000			
	U	107	30,3	246	69,7						

**Tabel 5.17 (Sambungan)**

<b>Tipe P</b>											
BB Normal	TU	30	48,4	32	51,6	1,08	0,83 - 1,41	0,677	1,09	0,87 - 1,57	0,538
	U	370	44,8	456	55,2						
BB Kurang	TU	6	46,2	7	53,8	0,96	0,53 - 1,75	1,000			
	U	142	48,0	154	52,0						
Tidak diketahui	TU	31	50,0	31	50,0	1,67	0,87 - 3,20	0,335			
	U	376	45,5	450	54,5						
TB normal	TU	15	53,6	13	46,5	1,07	0,75 - 1,53	0,846	1,09	0,87 - 1,37	0,497
	U	239	50,1	238	49,9						
<i>Stunting</i>	TU	8	47,1	9	52,9	0,89	0,53 - 1,50	0,836			
	U	101	52,9	90	47,1						
Tidak diketahui	TU	18	46,2	21	53,8	1,22	0,86 - 1,75	0,378			
	U	205	37,7	339	62,3						
BB/TB normal	TU	17	50,0	17	50,0	0,97	0,69 - 1,38	1,000	1,09	0,87 - 1,37	0,538
	U	245	51,4	232	48,6						
<i>Wasting</i>	TU	6	60,0	4	40,0	1,16	0,68 - 1,95	0,865			
	U	93	52,0	86	48,0						
Tidak diketahui	TU	18	45,0	22	55,0	1,21	0,84 - 1,73	0,418			
	U	207	37,2	349	62,8						

PRs: *prevalence ratio* pada setiap strata; c: *crude-prevalence ratio*  
 Nilai-Pr dan Nilai-Pc: nilai -p stratifikasi dan *crude* dari *Chi-Square test*  
 TU: Tipe tidak umum; U: Tipe Umum

Stratifikasi pada TB terhadap umurnya dan BB terhadap TB nya, pada ketiga kriteria genetik; genotipe GP, tipe G, dan tipe P memberikan nilai PRs kecil mendekati satu (1). Tapi pada stratifikasi BB terhadap umurnya, nilai PRs dari genotipe GP maupun tipe G tidak umum terhadap umum berbeda antara kelompok dengan BB normal dan BB kurang, maupun dengan PRc nya. Oleh karena itu parameter faktor status nutrisi diduga berinteraksi dengan genotipe GP, dan tipe G dalam kaitannya dengan kejadian keparahan diare.

Faktor pemberian ASI secara umum memberikan perbedaan pada hubungan antara genotipe rotavirus dengan kejadian keparahan diare. Dalam penelitian ini, terlihat pada Tabel 5.18 kelompok yang tidak mendapatkan ASI mempunyai nilai PRs (antara genotipe tidak umum terhadap genotipe umum) lebih tinggi dari pada kelompok yang mendapatkan ASI, dan perbedaan ini signifikan pada strata genotipe GP dan tipe G, tetapi tidak pada tipe P. Sehingga bisa dikatakan bahwa pada kelompok yang tidak mendapat ASI akan mempunyai prevalensi kejadian diare parah oleh infeksi rotavirus genotipe tidak umum lebih tinggi dari pada

kelompok yang mendapat ASI. Untuk melihat pengaruh durasi pemberian ASI pada kelompok yang mendapatkan ASI, maka durasi ASI ini dikelompokkan menjadi 2 yaitu kurang dari 6 bulan dan lebih atau sama dengan 6 bulan.

**Tabel 5.18 Faktor Status ASI pada Hubungan Genotipe Rotavirus dengan Keperahan Diare pada kelompok yang terinfeksi rotavirus saja**

		Keperahan Diare				PR <sub>s</sub> (95% CI) <sub>s</sub>	Nilai-P <sub>s</sub>	PR <sub>c</sub> (95% CI) <sub>c</sub>	Nilai-P <sub>c</sub>
		PARAH N=593		TIDAK PARAH N=703					
		n	%	n	%				
<b>Genotipe G-P</b>						1,21	1,07-1,36	0,003	
Tidak ASI	TU	20	55,6	16	44,4	1,37	0,82-2,28	0,324	
	U	13	40,6	19	59,4				
ASI <6 Bln	TU	72	50,0	72	50,0	1,24	0,96-1,60	0,132	
	U	57	40,4	84	59,6				
ASI ≥ 6 Bln	TU	208	49,8	210	50,2	1,19	1,03-1,37	0,024	
	U	196	42,0	271	58,0				
Durasi ASI Tidak Diketahui	TU	14	50,0	14	50,0	1,15	0,66-2,00	0,806	
	U	13	43,3	17	56,7				
<b>Tipe G</b>						1,25	1,11-1,40	0,000	
Tidak ASI	TU	20	66,7	10	33,3	1,95	1,17-3,24	0,016	
	U	13	34,2	25	65,8				
ASI <6 Bln	TU	62	53,0	55	47,0	1,33	1,03-1,71	0,039	
	U	67	39,9	101	60,1				
ASI ≥ 6 Bln	TU	160	50,2	159	49,8	1,16	1,01-1,34	0,051	
	U	244	43,1	322	56,9				
Durasi ASI Tidak Diketahui	TU	12	60,0	8	40,0	1,52	0,89-2,59	0,172	
	U	15	39,5	23	60,5				
<b>Tipe P</b>						1,10	0,88-1,37	0,488	
Tidak ASI	TU	3	60,0	2	40,0	1,26	0,59-2,70	0,668	
	U	30	47,6	33	52,4				
ASI <6 Bln	TU	8	47,1	9	52,9	1,04	0,62-1,76	1,000	
	U	121	45,1	147	54,9				
ASI ≥ 6 Bln	TU	30	50,8	29	49,2	1,12	0,86-1,46	0,487	
	U	374	45,3	452	54,7				
Durasi ASI Tidak Diketahui	TU	1	33,3	2	66,7	0,71	0,14-3,58	1,000	
	U	26	47,3	29	52,7				

TU: Tipe tidak umum ; U: Tipe Umum. ; PR<sub>s</sub>: *prevalence ratio* pada setiap strata ; PR<sub>c</sub>: *crude-prevalence ratio*  
 Nilai-P<sub>s</sub> dan Nilai-P<sub>c</sub>: nilai -p stratifikasi dan *crude* dari *Chi-Square* test

Hasil analisis menunjukkan bahwa dilihat dari tipe G; kelompok yang diberi ASI < 6 bulan mempunyai nilai PRs (antara genotipe tidak umum terhadap genotipe umum) lebih tinggi dari pada kelompok yang mendapat ASI dengan durasi ≥ 6 bulan, dan perbedaan ini signifikan. Namun apabila dilihat dari genotipe GP dan

tipe P, maka kedua kelompok durasi ASI mempunyai nilai PRs yang hampir sama. Oleh karena itu, faktor ASI dan durasi pemberian ASI ini diduga memodifikasi efek tipe G tidak umum terhadap kejadian keparahan.

Faktor pendidikan ibu dianggap sebagai faktor yang cukup berperan pada kejadian keparahan diare anak-anak. Dalam penelitian ini pendidikan ibu dikelompokkan dalam tiga (3) kategori yaitu kelompok Pendidikan Rendah ('tidak mendapat pendidikan sampai dengan SD'), kelompok Pendidikan Menengah (SMP – SMU), dan kelompok Pendidikan Tinggi (Diploma – Universitas).

**Tabel 5.19 Faktor Pendidikan Ibu pada Hubungan Genotipe Rotavirus dengan Keparahan Diare pada kelompok yang terinfeksi rotavirus saja**

		Keparahan Diare				PR <sub>s</sub>	(95% CI) <sub>s</sub>	Nilai- P <sub>s</sub>	PR <sub>c</sub>	(95% CI) <sub>c</sub>	Nilai-P <sub>c</sub>
		PARAH		TIDAK PARAH							
		n	%	n	%						
<b>Genotipe G-P</b>											
								1,20	1,07 – 1,35	0,002	
Rendah	TU	105	59,3	72	40,7	1,38	1,11 – 1,72	0,000			
	U	65	43,0	8	57,0						
Menengah	TU	177	47,2	198	52,8	1,14	0,98-1,33	0,118			
	U	186	41,3	264	58,7						
Tinggi	TU	31	44,9	38	55,1	1,14	0,76 – 1,72	0,642			
	U	24	39,3	37	60,7						
<b>Tipe G</b>											
								1,25	1,11 – 1,40	0,000	
Rendah	TU	95	62,9	56	37,1	1,49	1,20 – 1,83	0,118			
	U	75	42,4	102	57,6						
Menengah	TU	132	48,0	143	52,0	1,14	0,97 - 1,34	0,731			
	U	231	42,0	319	58,0						
Tinggi	TU	26	44,8	32	55,2	1,11	0,75 – 1,66	0,731			
	U	29	40,3	43	59,7						
<b>Tipe P</b>											
								1,09	0,87 – 1,37	0,538	
Rendah	TU	11	61,1	7	38,9	1,19	0,81-1,75	0,503			
	U	159	51,3	151	48,7						
Menengah	TU	28	49,1	29	0,95	1,13	0,85-1,48	0,697			
	U	335	43,6	433	56,0						
Tinggi	TU	3	50,0	3	50,0	1,19	0,52-2,73	0,697			
	U	52	41,9	72	58,1						

TU: Tipe tidak umum; U: Tipe Umum ; PRs: *prevalence ratio* pada setiap strata; PRc: *crude-prevalence ratio*  
 Nilai-Ps dan Nilai-Pc: nilai -p stratifikasi dan *crude* dari *Chi-Square* test

Seperti yang disajikan pada Tabel 5.19 diatas; diketahui bahwa pada kelompok anak-anak dengan Ibu berstatus pendidikan rendah: PRs kejadian keparahan antara genotipe GP / tipe G tidak umum terhadap genotipe GP / tipe G umum,



mempunyai nilai paling tinggi jika dibandingkan dengan kelompok anak dengan ibu berpendidikan menengah dan berpendidikan tinggi. Hal ini mengindikasikan bahwa perbedaan prevalensi kejadian keparahan diare karena infeksi rotavirus genotipe GP / tipe G tidak umum dibandingkan dengan prevalensi kejadian keparahan diare karena infeksi rotavirus genotipe GP / tipe G umum adalah tertinggi pada kelompok anak dengan ibu berpendidikan rendah. Sedangkan pada kelompok anak dengan ibu berpendidikan menengah dan kelompok anak dengan ibu berpendidikan tinggi mempunyai nilai rasio prevalen hampir sama. Namun nilai PRs pada ketiga kelompok anak tersebut hampir sama jika dilihat dari sisi tipe P.

Faktor terapi awal yang diberikan di rumah dalam penelitian ini adalah pemberian cairan rehidrasi lewat diminum (ORS) dan pemberian antibiotik (AB) atas inisiatif sendiri. Faktor terapi awal ini secara substansi juga berperan dalam kejadian keparahan diare. Analisis faktor tersebut dalam penelitian ini disajikan pada Tabel 5.20. Pada kelompok anak yang diberikan terapi awal, baik ORS maupun AB, PRs yang dihasilkan antara genotipe GP maupun tipe G tidak umum terhadap genotipe GP maupun tipe G umum mempunyai nilai-p  $<0,05$ . Namun tidak demikian pada kelompok yang tidak diberikan terapi awal, kecuali pada kelompok yang tidak diberikan terapi ORS dan dilihat dari sisi tipe G.

Hal serupa juga diperoleh dari analisis terapi awal AB; jika dilihat dari genotipe GP maupun tipe G dalam hubungannya dengan kejadian keparahan diare, terapi awal AB diduga memodifikasi hubungan tersebut pada kelompok yang terinfeksi rotavirus saja. Namun jika ditinjau dari tipe P; nilai PRs pada kelompok yang tidak diberi ORS dan kelompok yang tidak diberi AB sedikit lebih tinggi dari pada PRs kelompok yang diberi ORS, dan perbedaan ini tidak signifikan dengan nilai-p  $>0,05$  pada semua kelompok.

**Tabel 5.20 Faktor Terapi Awal Dirumah pada Hubungan Genotipe Rotavirus dengan Keparahan Diare pada kelompok yang terinfeksi rotavirus saja**

		Keparahan Diare				PR <sub>s</sub>	(95% CI) <sub>s</sub>	Nilai-P <sub>s</sub>	PR <sub>c</sub>	(95% CI) <sub>c</sub>	Nilai-P <sub>c</sub>
		PARAH N=593		TIDAK PARAH N=703							
		n	%	n	%						
<b>Genotipe GP</b>											
Diberi ORS	TU	174	55,8	138	44,2	1,29	1,10-1,50	0,002	1,22	1,08 – 1,38	0,001
	U	156	43,3	204	56,7						
Tidak ORS	TU	129	39,0	171	61,0	1,17	0,96-1,42	0,144	1,22	1,08 – 1,38	0,001
	U	112	30,6	192	69,4						
Diberi AB	TU	149	49,5	152	50,5	1,20	1,02-1,42	0,038	1,22	1,08 – 1,38	0,001
	U	151	41,5	213	58,5						
Tidak AB	TU	94	42,9	125	57,1	1,09	0,87-1,38	0,525	1,22	1,08 – 1,38	0,001
	U	82	39,4	126	60,6						
Tidak diketahui	TU	70	66,0	36	34,0	1,41	1,09-1,81	0,009	1,22	1,08 – 1,38	0,001
	U	46	46,9	52	53,1						
<b>Tipe G</b>											
Diberi ORS	TU	139	56,5	107	43,5	1,26	1,08-1,47	0,005	1,28	1,13 – 1,44	0,000
	U	191	44,8	235	55,2						
Tidak ORS	TU	108	46,8	123	53,2	1,31	1,08-1,59	0,009	1,28	1,13 – 1,44	0,000
	U	133	35,7	240	64,3						
Diberi AB	TU	120	51,1	115	48,0	1,21	1,03-1,43	0,032	1,28	1,13 – 1,44	0,000
	U	181	42,1	249	57,9						
Tidak AB	TU	76	45,8	90	54,2	1,19	0,95-1,50	0,153	1,28	1,13 – 1,44	0,000
	U	100	38,3	161	61,7						
Tidak diketahui	TU	58	68,2	27	31,8	1,40	1,11-1,77	0,009	1,28	1,13 – 1,44	0,000
	U	58	48,7	61	51,3						
<b>Tipe P</b>											
Diberi ORS	TU	24	60,0	16	40,0	1,24	0,95-1,61	0,208	1,09	0,87 – 1,5137	0,538
	U	306	48,4	326	56,6						
Tidak ORS	TU	17	40,5	25	59,5	1,02	0,69-1,49	1,000	1,09	0,87 – 1,5137	0,538
	U	224	39,9	338	60,1						
Diberi AB	TU	20	50,0	20	50,0	1,11	0,82-1,57	0,648	1,09	0,87 – 1,37	0,538
	U	281	45,0	344	55,0						
Tidak AB	TU	12	38,7	19	61,3	0,93	0,59-1,48	0,916	1,09	0,87 – 1,37	0,538
	U	164	41,4	232	58,6						
Tidak diketahui	TU	10	76,9	3	23,1	1,39	1,00-1,92	0,223	1,09	0,87 – 1,37	0,538
	U	106	55,5	85	44,6						

PRs: prevalence ratio pada setiap strata; PRc: crude-prevalence ratio  
 Nilai-Ps dan Nilai-Pc: nilai -p stratifikasi dan crude dari Chi-Square test  
 TU: Tipe tidak umum; U: Tipe Umum

### 5.9 HUBUNGAN ANTARA GENOTIPE ROTAVIRUS DAN KEPARAHAN DIARE PADA KELOMPOK YANG TERINFEKSI ROTAVIRUS DAN KOINFEKSI DENGAN PATOGEN LAIN

Jumlah sampel yang termasuk dalam kelompok terinfeksi rotavirus dan koinfeksi dengan patogen lain adalah 126 subyek. Tabel 5.21 menyajikan nilai *prevalence ratio* (PR) dan nilai-p dari uji chi-square pada hubungan genotipe rotavirus, baik dilihat dari genotipe GP maupun dilihat dari tipe G dan tipe P saja, dengan kejadian keparahan diare dari populasi subyek penelitian yang terinfeksi oleh rotavirus dan koinfeksi dengan patogen lain.

**Tabel 5.21 Hubungan Genotipe Rotavirus dengan Keparahan Diare pada kelompok terinfeksi rotavirus dan patogen lain**

		Keparahan Diare				PR <sub>c</sub>	(95% CI) <sub>c</sub>	Nilai-p*
		PARAH N=59		TIDAK PARAH N=67				
		n	%	n	%			
<b>Genotipe GP</b>	Tidak Umum	35	48,6	37	51,4	1,09	0,75 – 1,60	0,777
	Umum	24	44,4	30	55,6			
<b>Tipe G</b>	Tidak Umum	31	53,4	27	46,6	1,30	0,89 – 1,88	0,231
	Umum	28	41,2	40	58,8			
<b>Tipe P</b>	Tidak Umum	5	45,5	6	54,5	0,97	0,49 – 1,90	1,000
	Umum	54	47,0	61	53,0			

\*Nilai-p berdasarkan Uji Chi-Square

Pada tabel tersebut terlihat bahwa tanpa memperhitungkan faktor-faktor lain yang diduga turut berperan pada kejadian keparahan diare; hubungan antara karakter genetik dengan keparahan diare, baik ditinjau dari genotipe GP, tipe G, maupun tipe P dikatakan tidak bermakna secara statistik karena mempunyai nilai-p > 0,05. Khususnya untuk tipe P, nilai-p tersebut adalah 1,000 dan PR 1,01, ini berarti bahwa prevalensi kejadian keparahan diare yang disebabkan oleh rotavirus tipe P tidak umum sama dengan yang disebabkan oleh rotavirus tipe P umum.

Namun tidak demikian jika dilihat dari sisi tipe G saja; meskipun tidak signifikan, rasio prevalen kejadian keparahan diare pada kelompok yang disebabkan oleh rotavirus tipe G tidak umum terhadap kejadian keparahan diare pada kelompok yang disebabkan oleh rotavirus tipe G umum bernilai 1,40. Dengan demikian dapat dikatakan bahwa pada kelompok yang terinfeksi rotavirus dan koinfeksi dengan patogen lain, prevalen kejadian diare parah pada kelompok yang terinfeksi rotavirus dengan tipe G tidak umum lebih tinggi dari pada prevalen kejadian diare parah pada kelompok yang terinfeksi rotavirus dengan tipe G umum.

### **Faktor-faktor yang Mempengaruhi Hubungan Genotipe Rotavirus dan Keparahan Diare pada Kelompok yang terinfeksi rotavirus dan Koinfeksi dengan Patogen lain**

Beberapa faktor risiko lain untuk kejadian keparahan diare yang diduga mempengaruhi hubungan antara genotipe rotavirus dengan kejadian keparahan diare pada populasi yang terinfeksi oleh rotavirus dan koinfeksi dengan patogen lain akan disajikan dalam uraian berikut ini. Seperti halnya pada kelompok yang terinfeksi rotavirus saja, faktor-faktor tersebut adalah jenis kelamin, umur, status nutrisi, status ASI, pendidikan ibu, dan pemberian terapi awal dirumah termasuk pemberian cairan rehidrasi melalui diminum (ORS) dan pemberian antibiotik. Secara keseluruhan; jika dilihat dari sisi tipe P, hubungan tipe genetik dan kejadian keparahan adalah tidak signifikan, karena mempunyai nilai PRc sekitar satu dan nilai-p = 1,000. Demikian juga dengan nilai PRs hasil stratifikasi pada semua faktor risiko yang mempengaruhi hubungan tersebut diperoleh nilai sekitar satu. Hal ini mengindikasikan bahwa dilihat dari tipe P, pada semua stratifikasi tidak ada perbedaan prevalensi kejadian keparahan antara infeksi oleh tipe P tidak umum dan infeksi oleh tipe P umum. Namun, didapatkan hasil statifikasi yang berbeda pada analisis berdasarkan tipe GP dan tipe G.

Tabel 5.22 menyajikan hasil stratifikasi berdasarkan jenis kelamin. Pada kelompok perempuan; rasio prevalen kejadian keparahan oleh genotipe GP dan tipe G tidak umum terhadap genotipe GP dan tipe G umum adalah positif (1,66 dan 2,19), berlawanan arah dengan kelompok subyek laki-laki yang dibawah satu (0,91 dan 0,99). Namun hal ini terjadi sebaliknya jika dilihat dari tipe P.

**Tabel 5.22 Faktor Jenis Kelamin pada Hubungan Genotipe Rotavirus dengan Keparahan Diare pada Kelompok yang terinfeksi rotavirus dan Koinfeksi dengan Patogen lain**

		<b>Keparahan Diare</b>				$PR_s$	<b>(95% CI)<sub>s</sub></b>	<b>Nilai-P<sub>s</sub></b>	$PR_c$	<b>(95% CI)<sub>c</sub></b>	<b>Nilai-P<sub>c</sub></b>
		<b>PARAH</b> N=59		<b>TIDAKPARAH</b> N=67							
		n	%	n	%						
<b>Genotipe GP</b>											
Laki-laki	TU	19	45,2	23	54,8	0,91	0,54–1,50	0,895	1,19	0,80–1,78	0,485
	U	13	50,0	13	50,0						
Perempuan	TU	16	53,3	14	46,7	1,66	0,88–3,13	0,173			
	U	9	32,1	19	67,9						
<b>Tipe G</b>											
Laki-laki	TU	15	46,9	17	53,1	0,99	0,59–1,64	1,000	1,40	0,95–2,06	0,126
	U	17	47,2	19	52,8						
Perempuan	TU	16	61,5	10	38,5	2,19	1,16–4,12	0,022			
	U	9	28,1	23	71,9						
<b>Tipe P</b>											
Laki-laki	TU	4	57,1	3	42,9	1,25	0,62–2,50	0,699	1,01	0,50–1,98	1,000
	U	28	45,9	33	54,1						
Perempuan	TU	1	25,0	3	75,0	0,56	0,10–3,15	0,627			
	U	24	44,4	30	55,6						

PRs: *prevalence ratio* pada setiap strata; PRc: *crude-prevalence ratio*  
 Nilai-Ps dan Nilai-Pc: nilai -p stratifikasi dan *crude* dari *Chi-Square* test  
 TU: Tipe tidak umum; U: Tipe Umum

Oleh karena itu, pada populai yang terinfeksi rotavirus dan koinfeksi dengan patogen lain; faktor jenis kelamin diduga mempunyai efek modifikasi pada hubungan antara genotipe rotavirrus dan kejadian keparahan diare.

Analisis faktor umur pada hubungan antara genotipe rotavirus dengan keparahan diare pada kelompok subyek yang terinfeksi rotavirus dan koinfeksi dengan patogen lain disajikan pada Tabel 5.23.

**Tabel 5.23 Faktor Umur pada Hubungan Genotipe Rotavirus dengan Keparahan Diare pada Kelompok yang terinfeksi rotavirus dan Koinfeksi dengan Patogen lain**

		Keparahan Diare				PR <sub>s</sub>	(95% CI) <sub>s</sub>	Nilai-P <sub>s</sub>	PR <sub>c</sub> (95% CI) <sub>c</sub>	Nilai-P <sub>c</sub>	
		PARAH N=59		TIDAK PARAH N=67							
		n	%	n	%						
<b>Genotipe GP</b>											
1-12 bulan	TU	20	60,6	13	39,4	1,10	0,72 – 1,69	0,861	1,19	0,80 – 1,78	0,485
	U	16	55,2	13	44,8						
13-59 bulan	TU	15	38,5	24	61,5	1,60	0,72 – 3,58	0,353			
	U	6	24,0	19	76,0						
<b>Tipe G</b>											
1-12 bulan	TU	18	62,1	11	37,9	1,14	0,75 - 1,74	0,611	1,30	0,89 – 1,88	0,045
	U	18	54,5	15	45,5						
13-59 bulan	TU	13	44,8	16	55,2	1,57	0,81- 3,04	0,032			
	U	10	28,6	25	71,4						
<b>Tipe P</b>											
1-12 bulan	TU	3	60,0	2	40,0	1,04	0,49 - 2,19	1,000	0,97	0,49 – 1,90	1,000
	U	33	57,9	24	42,1						
13-59 bulan	TU	2	33,3	4	66,7	0,92	0,28 - 3,00	1,000			
	U	21	36,2	37	63,8						

PR<sub>s</sub>: prevalence ratio pada setiap strata; PR<sub>c</sub>: crude-prevalence ratio  
 Nilai-P<sub>s</sub> dan Nilai-P<sub>c</sub>: nilai -p stratifikasi dan crude dari Chi-Square test  
 TU: Tipe tidak umum; U: Tipe Umum

Secara keseluruhan, nilai PRs pada kelompok berumur 13-59 bulan lebih tinggi dari pada kelompok berumur 1-12 bulan. Pada kelompok berumur 1-12 bulan ini baik dilihat dari genotipe GP maupun tipe G mempunyai nilai PRs mendekati satu. Sehingga dapat dikatakan, pada kelompok umur 1-12 bulan; prevalensi kejadian keparahan pada infeksi rotavirus genotipe tidak umum dan umum hampir tidak berbeda. Hal berbeda terjadi pada kelompok berumur 13-59 tahun, prevalensi kejadian keparahan karena infeksi rotavirus genotipe tidak umum lebih tinggi dari pada prevalensi kejadian keparahan karena infeksi rotavirus genotipe umum. Signifikan hubungan antara genotipe rotavirus dan keparahan diare hanya bila dilihat dari tipe G saja dan pada kelompok anak berumur 13 – 59 bulan. Nilai PRc pada analisis dari sisi genotipe GP dan tipe P berbeda dengan nilai PRs nya pada kedua kelompok umur, sehingga faktor umur diduga dapat memodifikasi efek genotipe rotavirus terhadap kejadian keparahan diare karena infeksi rotavirus dan koinfeksi dengan patogen lain.

Analisis faktor nutrisi pada pada hubungan genotipe dengan kejadian keparahan pada kelompok yang terinfeksi rotavirus dan koinfeksi dengan patogen lain seperti disajikan pada Tabel 5.24. Pada tabel tersebut terlihat bahwa dilihat dari genotipe GP maupun tipe G, pada semua stratifikasi yaitu BB terhadap umur, TB terhadap umur, dan BB terhadap TB menunjukkan hubungan yang tidak signifikan (nilai- $p > 0,05$ ). Meskipun demikian, dalam analisis dari sisi tipe G, PRs pada kelompok anak dengan kondisi BB kurang, *stunting* dan *wasting* lebih tinggi dari pada PRs pada kelompok anak dengan kondisi BB normal, TB normal dan BB/TB normal.

Hasil ini mengindikasikan bahwa; tipe G tidak umum mengakibatkan keparahan diare lebih tinggi pada anak-anak dengan BB kurang, *stunting*, dan *wasting* dari pada pada kelompok anak dengan kondisi BB normal, TB normal, dan BB/TB normal, meskipun tidak signifikan. Tetapi, kondisi ini menjadi terbalik jika analisis dilihat dari sisi genotipe GP.

**Tabel 5.24 Faktor Status Nutrisi pada Hubungan Genotipe Rotavirus dan Keparahan Diare pada Kelompok terinfeksi rotavirus dan Koinfeksi dengan Patogen lain**

		Keparahan Diare				PR <sub>s</sub>	(95% CI) <sub>s</sub>	Nilai-P <sub>s</sub>	PR <sub>c</sub>	(95% CI) <sub>c</sub>	Nilai-P <sub>c</sub>
		PARAH		TIDAK PARAH							
		n	%	n	%						
<b>Genotipe GP</b>											
BB Normal	TU	20	48,8	21	51,2	1,22	0,71 - 2,09	0,622	1,19	0,80 - 1,78	0,485
	U	12	40,0	21	60,0						
BB Kurang	TU	14	51,9	18	48,1	1,17	0,62- 2,19	0,855	1,19	0,80 - 1,78	0,485
	U	8	44,4	10	55,6						
Tidak diketahui	TU	1	25,0	3	75,0	1,08	0,33 - 3,55	1,000	1,19	0,80 - 1,78	0,485
	U	2	33,3	4	66,7						
TB normal	TU	16	50,0	16	50,0	1,38	0,58 - 3,23	0,501	1,19	0,80 - 1,78	0,485
	U	4	36,4	7	63,6						
<i>Stunting</i>	TU	5	45,5	6	54,5	1,00	0,40 - 2,50	1,000	1,19	0,80 - 1,78	0,485
	U	5	45,5	6	54,5						
Tidak diketahui	TU	14	48,3	15	51,7	1,18	0,67 - 2,09	0,732	1,19	0,80 - 1,78	0,485
	U	13	40,6	19	59,4						
TB/BB normal	TU	13	54,2	11	45,8	1,55	0,77 - 3,12	0,333	1,19	0,80 - 1,78	0,485
	U	7	35,0	13	65,0						
<i>Wasting</i>	TU	8	40,0	12	60,0	0,80	0,26 - 2,45	1,000	1,19	0,80 - 1,78	0,485
	U	2	50,0	2	50,0						
Tidak diketahui	TU	14	50,0	14	50,0	1,15	0,66 - 2,00	0,806	1,19	0,80 - 1,78	0,485
	U	13	43,3	17	56,7						

Tabel 5.24 (sambungan)

<b>Type G</b>											
BB Normal	TU	17	51,5	16	48,5	1,31	0,78 - 2,18	0,437	1,40	0,95 - 2,06	0,126
	U	15	39,5	23	60,5						
BB Kurang	TU	13	61,9	8	38,1	1,65	0,89 - 3,06	0,182			
	U	9	37,5	15	62,5						
Tidak diketahui	TU	1	25,0	3	75,0	0,75	0,10 - 5,77	1,000			
	U	2	33,3	4	66,7						
TB normal	TU	14	56,0	11	44,0	1,68	0,80 - 3,52	0,246			
	U	6	33,3	12	66,7						
<i>Stunting</i>	TU	5	62,5	3	37,5	1,75	0,72 - 4,24	0,378			
	U	5	35,7	9	64,3						
Tidak diketahui	TU	12	48,0	13	52,0	1,15	0,66 - 2,02	0,820			
	U	15	41,7	21	58,3						
TB/BB normal	TU	12	57,1	9	42,9	1,64	0,84 - 3,21	0,236			
	U	8	34,8	15	65,2						
<i>Wasting</i>	TU	7	53,8	6	46,2	1,97	0,67 - 5,86	0,240			
	U	3	27,3	8	72,7						
Tidak diketahui	TU	12	50,0	12	50,0	1,13	0,65 - 1,97	0,861			
	U	15	44,1	19	55,9						
<b>Type P</b>											
BB Normal	TU	3	42,9	4	57,1	0,95	0,39 - 2,32	1,000	1,01	0,51 - 1,98	1,000
	U	29	45,3	35	54,7						
BB Kurang	TU	2	50,0	2	50,0	1,03	0,37 - 2,87	1,000			
	U	20	48,8	21	51,2						
Tidak diketahui	TU	-	-	-	-	-	-	-			
	U	3	30,0	7	70,0						
TB normal	TU	3	42,9	4	57,1	0,91	0,36 - 2,28	1,000			
	U	17	47,2	19	52,8						
<i>Stunting</i>	TU	-	-	-	-	-	-	-			
	U	10	45,5	12	45,5						
Tidak diketahui	TU	2	50,0	2	50,0	1,14	0,41 - 3,17	1,000			
	U	25	43,9	32	56,1						
TB/BBnormal	TU	1	50,0	1	50,0	1,11	0,27 - 4,60	1,000			
	U	19	45,2	23	54,8						
<i>Wasting</i>	TU	2	40,0	3	60,0	0,95	0,29 - 3,14	1,000			
	U	8	42,1	11	57,9						
Tidak	TU	2	50,0	2	50,0	1,08	0,39 - 2,99	1,000			
	U	25	46,3	29	53,7						

PRs: *prevalence ratio* pada setiap strata; PRC: *crude-prevalence ratio*  
 Nilai-Ps dan Nilai-Pc: nilai -p stratifikasi dan *crude* dari *Chi-Square* test  
 TU: Tipe tidak umum; U: Tipe Umum

Oleh karena itu, status nutrisi dengan kriteia BB terhadap umurnya, TB terhadap umurnya, dan BB/TB diduga menjadi *efek modifier* dalam hubungan genotipe rotavirus dengan kejadian keparahan pada kelompok subyek yang terinfeksi rotavirus dan koinfeksi dengan patogen lain.



Faktor pemberian ASI dalam kaitannya dengan hubungan antara kejadian keparahan dengan genotipe rotavirus, pada populasi yang terinfeksi rotavirus dan koinfeksi dengan patogen lain, disajikan pada Tabel 5.25.

**Tabel 5.25 Status ASI pada Hubungan Genotipe Rotavirus dengan Keparahan Diare pada Kelompok yang terinfeksi rotavirus dan Koinfeksi dengan Patogen lain**

		Keparahan Diare				PR <sub>s</sub>	(95% CI) <sub>s</sub>	Nilai-P <sub>s</sub>	PR <sub>c</sub>	(95% CI) <sub>c</sub>	Nilai-P <sub>c</sub>
		PARAH N=59		TIDAK PARAH N=67							
		n	%	n	%						
<b>Genotipe GP</b>											
Tidak ASI	TU	3	60,0	2	40,0	1,40	0,46 - 4,27	1,000			
	U	3	42,9	4	57,1						
ASI <6 Bln	TU	7	41,2	10	58,8	0,62	0,31 - 1,24	0,264			
	U	8	66,7	4	33,3						
ASI ≥ 6 Bln	TU	25	50,0	25	50,0	1,55	0,87 - 2,77	0,182	1,09	0,75 - 1,60	0,777
	U	10	32,3	21	67,7						
Durasi ASI Tidak diketahui	TU	3	75,0	1	25,0	-	-	-			
	U	3	75,0	1	25,0						
<b>Tipe G</b>											
Tidak ASI	TU	3	60,0	2	40,0	1,40	0,46 - 4,27	1,000			
	U	3	42,9	4	57,1						
ASI <6 Bln	TU	5	45,5	6	54,5	0,82	0,38 - 1,76	0,710			
	U	10	55,6	8	44,4						
ASI ≥ 6 Bln	TU	23	54,8	19	45,2	1,78	1,03 - 3,07	0,051	1,30	0,89 - 1,88	0,231
	U	12	30,8	27	69,2						
Durasi ASI Tidak diketahui	TU	-	-	-	-	-	-	-			
	U	3	75,0	1	25,5						
<b>Tipe P</b>											
Tidak ASI	TU	0	-	0	-	-	-	-			
	U	6	50,0	6	50,0						
ASI <6 Bln	TU	2	40,0	3	60,0	0,74	0,24 - 2,30	0,651			
	U	13	54,2	11	45,8						
ASI ≥ 6 Bln	TU	3	50,0	3	50,0	1,17	0,51 - 2,72	1,000	0,97	0,49 - 1,90	1,000
	U	32	42,7	43	57,3						
Durasi ASI Tidak diketahui	TU	0	-	0	-	-	-	-			
	U	3	75,0	1	25,0						

PRs: *prevalence ratio* pada setiap strata; PRc: *crude-prevalence ratio*  
 Nilai-Ps dan Nilai-Pc: nilai -p stratifikasi dan *crude* dari *Chi-Square* test  
 TU: Tipe tidak umum; U: Tipe Umum

Secara keseluruhan pengaruh pemberian ASI pada hubungan antara kejadian keparahan dengan genotipe rotavirus yang menginfeksi adalah signifikan bila dilihat dari sisi tipe G saja, dan tidak signifikan bila diamati dari genotipe GP maupun tipe P. Nilai PRs dari kelompok yang tidak mendapat ASI (1,35) sedikit

lebih rendah dari pada kelompok yang mendapat ASI (1,42), dan keduanya signifikan. Sehingga bisa dikatakan bahwa prevalensi kejadian keparah oleh tipe G tidak umum lebih tinggi dari pada prevalensi kejadian keparah oleh tipe G umum, pada kelompok yang mendapatkan ASI maupun tidak. Namun jika dilihat dari sisi genotipe GP, meskipun tidak signifikan, nilai PRs yang mendapat ASI (1,19) lebih rendah dari pada nilai PRs kelompok yang tidak mendapat ASI (1,35).

Pada analisis tipe G; stratifikasi pada kelompok yang mendapatkan ASI, dan yang mendapatkan ASI dengan durasi  $\geq 6$  bulan mempunyai nilai PRs 2,14 dan signifikan. Ini mengindikasikan bahwa pada kelompok yang tidak mendapatkan ASI dan durasi mendapatkan ASI  $\geq 6$  bulan; prevalensi kejadian keparahan karena tipe G tidak umum adalah dua kali prevalensi kejadian keparahan karena tipe G umum. Dari nilai-nilai PRs dan PRc yang diperoleh, faktor pemberian dan lama waktu pemberian ASI diduga dapat memodifikasi hubungan genotipe rotavirus dengan kejadian keparahan diare karena infeksi rotavirus dan koinfeksi dengan patogen lain.

Tabel 5.26 menyajikan hasil analisis pengaruh pendidikan ibu terhadap hubungan antara kejadian keparahan dengan genotipe rotavirus yang menginfeksi, pada populasi subyek yang terinfeksi rotavirus dan koinfeksi dengan patogen lain. Pengamatan dari genotipe GP, tipe G, dan tipe P diperoleh PRc ketiganya tidak signifikan. Pada penilaian tahap stratifikasi pada kelompok individu dengan pendidikan ibu menengah, secara umum mempunyai nilai PRs tertinggi yaitu baik dilihat dari sisi genotipe GP, tipe G, maupun tipe P. Sedangkan pada kelompok subyek dengan ibu berpendidikan tinggi, memiliki PRs terendah, meskipun hal ini hanya bisa dilihat dari sisi tipe G.

**Tabel 5.26 Faktor Pendidikan Ibu pada Hubungan Genotipe Rotavirus dengan Keparahan Diare pada Kelompok yang terinfeksi rotavirus dan Koinfeksi dengan Patogen lain**

		Keparahan Diare				PR <sub>s</sub>	(95% CI) <sub>s</sub>	Nilai-P <sub>s</sub>	PR <sub>c</sub>	(95% CI) <sub>c</sub>	Nilai-P <sub>c</sub>
		PARAH N=59		TIDAK PARAH N=67							
		n	%	n	%						
<b>Genotipe GP</b>											
						1,07	0,73-1,32	0,871			
Rendah	TU	12	50,0	12	50,0	1,07	0,55-2,10	1,00			
	U	7	46,7	8	53,3						
Menengah	TU	22	52,4	20	47,6	1,18	0,74-1,88	0,637			
	U	16	44,4	20	55,6						
Tinggi	TU	1	20,0	4	80,0	-	-	-			
	U	1	100	0	0						
<b>Tipe G</b>											
						1,24	0,86-1,79	0,333			
Rendah	TU	12	52,2	11	47,8	1,19	0,60-2,35	0,848			
	U	7	43,8	9	56,3						
Menengah	TU	18	58,1	13	41,9	1,37	0,87-2,13	0,267			
	U	20	42,6	27	57,4						
Tinggi	TU	1	25,0	3	75,0	0,50	0,06-4,47	1,000			
	U	1	50,0	1	50,0						
<b>Tipe P</b>											
						1,05	0,55-2,00	1,000			
Rendah	TU	1	33,3	2	66,7	0,67	0,13-3,41	1,000			
	U	18	50,0	18	50,0						
Menengah	TU	4	57,1	3	42,9	1,19	0,60-2,37	0,708			
	U	34	47,9	37	52,1						
Tinggi	TU	2	33,3	4	66,7	-	-	-			
	U	-	-	-	-						

PR<sub>s</sub>: prevalence ratio pada setiap strata; PR<sub>c</sub>: crude-prevalence ratio  
 Nilai-P<sub>s</sub> dan Nilai-P<sub>c</sub>: nilai -p stratifikasi dan crude dari Chi-Square test  
 TU: Tipe tidak umum; U: Tipe Umum

Hasil analisis faktor terapi awal yang diberikan dirumah dalam hubungannya dengan genotipe rotavirus dengan kejadian keparahan pada kelompok yang terinfeksi rotavirus dan koinfeksi dengan patogen lain disajikan pada Tabel 5.27. Dengan analisis dari sisi genotipe GP, tipe G, dan sisi tipe P pada stratifikasi terapi awal ORS AB tidak diperoleh rasio prevalen yang signifikan antara tipe genetik tidak umum dan tipe genetik umum. Meskipun demikian, diperoleh pola bahwa pada kelompok yang diberi terapi awal ORS mempunyai PRs lebih tinggi dari pada yang tidak diberi. Hal ini menunjukkan bahwa pada kelompok yang diberi terapi awal ORS; prevalensi kejadian keparahan karena genotipe tidak umum lebih tinggi dari pada prevalensi kejadian keparahan karena genotipe umum. Sedangkan pada kelompok yang tidak diberi ORS, prevalensi kejadian keparahan karena genotipe tidak umum dan prevalensi kejadian keparahan karena genotipe umum bernilai hampir sama.

**Tabel 5.27 Faktor Terapi Awal pada Hubungan Genotipe Rotavirus dan Keparahan Diare pada Kelompok yang terinfeksi rotavirus dan Koinfeksi dengan Patogen lain**

		<b>Keparahan Diare</b>				$PR_s$	(95% CI) <sub>s</sub>	Nilai- $P_s$	$PR_c$	(95% CI) <sub>c</sub>	Nilai- $P_c$
		PARAH N=59		TIDAK PARAH N=67							
		n	%	n	%						
<b>Tipe GP</b>											
Diberi ORS	TU	20	58,8	14	41,2	1,28	0,77 - 2,10	0,475	1,19	0,80 - 1,78	0,485
	U	12	46,2	14	53,8						
Tidak ORS	TU	13	37,1	22	62,9	1,04	0,54 - 2,01	1,000			
	U	10	35,7	18	64,3						
Diberi AB	TU	10	34,5	19	65,5	0,78	0,40 - 1,53	0,663	1,19	0,80 - 1,78	0,485
	U	11	44,0	14	56,0						
Tidak AB	TU	13	48,1	14	51,9	1,23	0,65 - 2,34	0,723			
	U	9	39,1	14	60,9						
Tidak diketahui	TU	12	75,0	4	25,0	2,25	0,70 - 7,22	0,137			
	U	2	33,3	4	66,7						
<b>Tipe G</b>											
Diberi ORS	TU	20	66,7	10	33,3	1,67	1,01 - 2,77	0,070	1,40	0,95 - 2,06	0,126
	U	12	40,0	18	60,0						
Tidak ORS	TU	10	38,5	16	61,5	1,10	0,57 - 2,11	0,997			
	U	13	35,1	24	64,9						
Diberi AB	TU	10	38,5	16	61,5	0,98	0,50 - 1,91	1,000	1,40	0,95 - 2,06	0,126
	U	11	39,3	17	60,7						
Tidak AB	TU	11	52,4	10	47,6	1,38	0,74 - 2,56	0,467			
	U	11	37,9	18	62,1						
Tidak diketahui	TU	10	90,9	1	8,1	2,5	1,12 - 5,58	0,024			
	U	4	36,4	7	36,4						
<b>Tipe P</b>											
Diberi ORS	TU	1	50,0	1	50,0	0,94	0,23 - 3,82	1,000	1,01	0,51 - 1,98	1,000
	U	31	53,4	27	46,6						
Tidak ORS	TU	4	44,4	5	55,6	1,26	0,56 - 2,85	0,713			
	U	19	35,2	35	64,8						
Diberi AB	TU	1	33,3	2	66,7	0,85	0,17 - 4,37	1,000	1,01	0,51 - 1,98	1,000
	U	20	39,2	31	60,8						
Tidak AB	TU	2	50,0	2	50,0	1,15	0,41 - 3,23	1,000			
	U	20	43,5	26	56,5						
Tidak diketahui	TU	2	50,0	2	50,0	0,75	0,27 - 2,11	0,602			
	U	12	66,7	6	33,3						

PRs: *prevalence ratio* pada setiap strata; PRc: *crude-prevalence ratio*  
 Nilai- $P_s$  dan Nilai- $P_c$ : nilai -p stratifikasi dan *crude* dari *Chi-Square* test  
 TU: Tipe tidak umum; U: Tipe Umum

Kondisi sebaliknya terjadi pada faktor pemberian AB dirumah; pada kelompok yang tidak diberi AB mempunyai PRs lebih tinggi dari pada yang diberi terapi

AB. Pada kelompok yang tidak mendapat terapi awal AB; kejadian keparahan karena genotipe tidak umum lebih tinggi dari pada karena genotipe umum. Oleh karena itu, faktor pemberian awal ORS dan AB diduga dapat memodifikasi efek hubungan genotipe rotavirus dan keparahan diare.

Untuk memprediksi apakah ada peran konfonder dan/atau efek modifikasi dari faktor-faktor risiko penyerta pada hubungan genotipe rotavirus dan keparahan diare yang diakibatkannya dilakukan perhitungan perbedaan nilai PR<sub>c</sub>, PR<sub>a</sub>, dan PRs (Zheng T, 1998). Variabel faktor risiko penyerta dikatakan berperan sebagai konfonder dan/atau efek modifikasi jika nilai PR<sub>c</sub> dan PR<sub>a</sub> berbeda  $\geq 10\%$ , dan diikuti dengan perbedaan nilai PRs. Hasil analisis tersebut disajikan pada Tabel 5.28, Tabel 5.29 dan Tabel 5.30.

**Tabel 5.28 Perbedaan Nilai *crude*, *adjusted*, dan PR pada setiap strata dari hubungan antara Genotipe GP dan Kejadian Keparahan**

Stratifikasi pada	PR <sub>c</sub>	PR <sub>a</sub>	PR <sub>s1</sub>	PR <sub>s2</sub>	PR <sub>s3</sub>	PR <sub>s4</sub>	Selisih PR <sub>c</sub> dan PR <sub>a</sub>
<b>Jenis Kelamin</b>	1,195	1,195	1,44	1,16			0,0 %
<b>Umur</b>	1,195	1,208	1,17	1,29			1,0 %
<b>Status Nutrisi (BB/TB)</b>	1,195	1,211	0,93	1,09	1,55		1,3 %
<b>Status ASI</b>	1,195	1,195	1,37	1,16	1,20	1,06	0,0 %
<b>Pendidikan Ibu</b>	1,195	1,193	1,34	1,15	1,07		0,1 %
<b>Pemberian ORS</b>	1,195	1,203	1,25	1,14			1,0 %
<b>Pemberian Antibiotik</b>	1,195	1,188	1,16	1,09	1,46		1,0 %
<b>Koinfeksi</b>	1,195	1,194	1,09	1,20			0,1 %

PR<sub>c</sub>: *crude-prevalence ratio*

PR<sub>a</sub>: *adjusted-prevalence ratio*

PR<sub>s1</sub>: *Prevalence ratio* pada strata 1

PR<sub>s2</sub>: *Prevalence ratio* pada strata 2

PR<sub>s3</sub>: *Prevalence ratio* pada strata 3

PR<sub>s4</sub>: *Prevalence ratio* pada strata 4

**Tabel 5.29 Perbedaan Nilai *crude*, *adjusted*, dan *stratified* PR dari hubungan antara Tipe G dan Kejadian Keparahan**

Stratifikasi pada	PR <sub>c</sub>	PR <sub>a</sub>	PR <sub>s1</sub>	PR <sub>s2</sub>	PR <sub>s3</sub>	PR <sub>s4</sub>	Selisih PR <sub>c</sub> dan PR <sub>a</sub>
Jenis Kelamin	1,253	1,254	1,25	1,25			0,0 %
Umur	1,253	1,259	1,25	1,27			0,5 %
Status Nutrisi (BB/TB)	1,253	1,273	0,94	1,96	1,54		1,6 %
Status ASI	1,253	1,253	1,85	1,26	1,20	1,40	0,0 %
Pendidikan Ibu	1,253	1,235	1,45	1,17	1,07		1,4 %
Pemberian ORS	1,253	1,257	1,25	1,27			0,3 %
Pemberian Antibiotik	1,253	1,245	1,18	1,20	1,48		0,7 %
Koinfeksi	1,253	1,253	1,30	1,25			0,0 %

PR<sub>c</sub>: *crude-prevalence ratio*

PR<sub>a</sub>: *adjusted-prevalence ratio*

PR<sub>s1</sub>: *Prevalence ratio* pada strata 1

PR<sub>s2</sub>: *Prevalence ratio* pada strata 2

PR<sub>s3</sub>: *Prevalence ratio* pada strata 3

PR<sub>s4</sub>: *Prevalence ratio* pada strata 4

**Tabel 5.30 Perbedaan Nilai *crude*, *adjusted*, dan *stratified* PR dari hubungan antara Tipe P dan Kejadian Keparahan**

Stratifikasi pada	PR <sub>c</sub>	PR <sub>a</sub>	PR <sub>s1</sub>	PR <sub>s2</sub>	PR <sub>s3</sub>	PR <sub>s4</sub>	Selisih PR <sub>c</sub> dan PR <sub>a</sub>
Jenis Kelamin	1,085	1,084	1,08	1,10			0,1 %
Umur	1,085	1,097	1,06	1,16			1,1 %
Status Nutrisi (BB/TB)	1,085	1,086	1,15	0,96	1,19		0,1 %
Status ASI	1,085	1,086	1,25	0,99	1,13	0,68	0,1 %
Pendidikan Ibu	1,085	1,136	1,12	1,14	1,20		4,7 %
Pemberian ORS	1,085	1,136	1,19	1,08			4,7 %
Pemberian Antibiotik	1,085	1,082	1,09	0,96	1,25		0,3 %
Koinfeksi	1,085	1,084	0,97	1,10			0,1 %

PR<sub>c</sub>: *crude-prevalence ratio*

PR<sub>a</sub>: *adjusted-prevalence ratio*

PR<sub>s1</sub>: *Prevalence ratio* pada strata 1

PR<sub>s2</sub>: *Prevalence ratio* pada strata 2

PR<sub>s3</sub>: *Prevalence ratio* pada strata 3

PR<sub>s4</sub>: *Prevalence ratio* pada strata 4

Hasil perhitungan selisih nilai PR<sub>c</sub>, PR<sub>a</sub>, dan PR<sub>s</sub> tidak ada yang bernilai  $\geq 10\%$ . Sehingga dengan perhitungan ini diperoleh hasil bahwa tidak ada dari variabel faktor risiko penyerta yang dapat diduga sebagai konfonder dan/atau efek modifikasi pada hubungan antara genotipe rotavirus dan keparahan diare yang diakibatkannya.

Selanjutnya dilakukan analisis multivariat sebagai usaha untuk memperoleh model kejadian keparahan diare dalam kaitannya dengan variabilitas genotipe rotavirus yang menginfeksi dengan memperhitungkan faktor-faktor risiko penyerta tersebut diatas.

#### 5.10 PEMODELAN HUBUNGAN ANTARA GENOTIPE ROTAVIRUS DAN KEPARAHAN DIARE

Analisis sederhana dengan menggunakan Cox regresi pada hubungan antara genotipe rotavirus dan keparahan diare yang diakibatkannya, dan stratifikasi pada ada tidaknya koinfeksi dengan patogen lain, disajikan pada Tabel 5.31 dibawah ini. Dari tabel tersebut diketahui bahwa tanpa memperhatikan ada atau tidak patogen lain penyerta infeksi, maupun faktor-faktor risiko lain yang diduga turut berperan dalam kejadian keparahan diare, rotavirus genotipe tidak umum akan mengakibatkan prevalensi keparahan lebih tinggi dibandingkan dengan genotipe umum, baik dilihat dari genotipe GP maupun dari sisi tipe G, namun tidak demikian dilihat pada tipe P saja. Lebih tinggi nya prevalensi diare parah karena infeksi rotavirus genotipe GP dan tipe G tidak umum dari pada infeksi rotavirus genotipe GP dan tipe G umum adalah signifikan.

Namun, hubungan tersebut menjadi tidak signifikan pada strata adanya patogen lain yang menyertai infeksi rotavirus, baik dilihat dari sisi genotipe GP maupun dari sisi tipe G saja. Sebaliknya, pada kelompok yang terinfeksi oleh rotavirus saja (tidak ada koinfeksi dengan patogen lain) PRs yang diperoleh pada analisis genotipe GP dan tipe G tidak umum terhadap genotipe GP dan tipe G umum pada kejadian keparahan diare adalah tetap signifikan dan mempunyai nilai hampir sama dengan nilai PRc nya. Oleh karena itu, analisis multivariat dilakukan secara umum, tidak membedakan kedua strata, dan faktor koinfeksi dengan patogen lain akan diperhitungkan sebagai variabel pengontrol.

**Tabel 5.31 Analisis bivariat pada hubungan antara genotipe rotavirus dan kejadian keparahan diare, secara umum dan stratifikasi pada jenis infeksi**

	Keparahan Diare				PRs	95% CI	Nilai-p	PRc	95% CI	Nilai-p
	PARAH		TIDAK PARAH							
	n	%	n	%						
<b>Genotipe GP</b>										
Tidak Umum	349	50,0	349	50,0			1,19	1,07–1,34	0,002	
Umum	303	41,9	421	58,1						
Infeksi Rotavirus saja										
Tidak Umum	314	50,2	312	49,8	1,21	1,07-1,36	0,003			
Umum	279	41,6	391	58,4						
Infeksi Rotavirus & Koinfeksi Patogen lain										
Tidak Umum	35	48,6	37	51,4	1,09	0,75-1,60	0,777			
Umum	24	44,4	30	55,6						
<b>Tipe G</b>										
Tidak Umum	285	52,4	259	47,6			1,25	1,2–1,40	0,000	
Umum	367	41,8	511	58,2						
Infeksi Rotavirus saja										
Tidak Umum	254	52,3	232	47,7	1,25	1,11-1,40	0,000			
Umum	339	41,9	471	58,1						
Infeksi Rotavirus & Koinfeksi Patogen lain										
Tidak Umum	31	53,4	27	46,6	1,30	0,89-1,88	0,231			
Umum	28	41,2	40	58,8						
<b>Tipe P</b>										
Tidak Umum	47	49,5	48	50,5			1,09	0,88–1,34	0,531	
Umum	605	45,6	722	54,4						
Infeksi Rotavirus saja										
Tidak Umum	42	50,0	42	50,0	1,10	0,88-1,37	0,488			
Umum	551	45,5	661	54,5						
Infeksi Rotavirus & Koinfeksi Patogen lain										
Tidak Umum	5	45,5	6	54,5	0,97	0,49-1,90	1,000			
Umum	54	47,0	61	53,0						

Selain itu, terhadap variabel faktor risiko penyerta yang diduga mempunyai hubungan yang dekat satu dengan yang lainnya, yaitu antara variabel BB, TB dan BB/TB, telah dilakukan uji korelasi dengan uji *Pearson correlation*. Meskipun hasilnya tidak signifikan, namun secara substansi berkorelasi sangat dekat, sehingga untuk faktor risiko status nutrisi dipakai variabel BB/TB pada analisis pemodelan.

Pemodelan untuk melihat hubungan yang sesungguhnya bagaimana peran variabilitas genotipe rotavirus pada kejadian keparahan diare, dilakukan dengan menggunakan analisis multivariabel Cox regresi. Pemodelan dilakukan dengan



menyertakan semua faktor risiko penyerta pada terjadinya keparahan diare untuk kemudian diperoleh *Gold Cox-proportional hazard model (Gold C-PH model)*.

**Tabel 5.32 *Gold Cox-proportional hazard model* untuk Kejadian Keparahan dan hubungannya dengan Genotipe GP**

		Koef.	SE	PR	95% CI	Nilai-p
<b>Rotavirus</b>	Genotipe GP umum			1,00	Ref	
	Genotipe GP tidak umum	0,218	0,081	1,24	1,06- 1,46	0,007
<b>Jenis kelamin</b>	Perempuan			1,00	Ref	
	Laki-laki	-0,010	0,081	0,99	0,84- 1,16	0,905
<b>Umur</b>	13-59 bulan			1,00	Ref	
	1-12 bulan	0,214	0,089	1,24	1,04- 1,47	0,016
<b>Status nutrisi</b>	Normal			1,00	Ref	0,001
	<i>Wasting</i>	0,011	0,114	1,01	0,81- 1,27	0,920
	Tidak diketahui	-0,327	0,091	0,72	0,60- 0,86	0,000
<b>Status ASI</b>	Tidak ASI			1,00	Ref	0,943
	ASI <6 bulan	-0,089	0,183	0,91	0,64- 1,31	0,627
	ASI ≥6 bulan	-0,061	0,171	0,94	0,67- 1,31	0,719
	Durasi ASI tidak diketahui	0,013	0,255	1,01	0,61- 1,67	0,960
<b>Pendidikan Ibu</b>	Rendah			1,00	Ref	0,406
	Menengah	-0,069	0,091	0,93	0,78- 1,12	0,449
	Tinggi	-0,208	0,158	0,81	0,60- 1,11	0,188
	Tidak diketahui					
<b>ORS awal</b>	Tidak diberi			1,00	Ref	
	Diberi	0,162	0,083	1,18	0,99- 1,38	0,051
<b>AB awal</b>	Diberi			1,00	Ref	0,064
	Tidak diberi	-0,158	0,096	0,85	0,71- 1,03	0,099
	Tidak diketahui	0,109	0,110	1,12	0,90- 1,38	0,322
<b>Koinfeksi</b>	Tidak ada			1,00	Ref	
	Ada	0,052	0,141	1,05	0,80- 1,39	0,710

Model *Gold Cox-proportional hazard* untuk kejadian keparahan dan hubungannya dengan genotipe GP disajikan pada Tabel 5,32 diatas, sedangkan *Gold C-PH model* untuk hubungan kejadian keparahan dengan tipe G disajikan pada Tabel 5.33, dan *Gold C-PH model* untuk hubungan kejadian keparahan dengan tipe P disajikan pada Tabel 5.34 dibawah ini.

**Tabel 5.33 Gold Cox-proportional hazard model untuk Kejadian Keparahan dan hubungannya dengan Tipe G**

		<b>Koef.</b>	<b>SE</b>	<b>PR</b>	<b>95% CI</b>	<b>Nilai-p</b>
<b>Rotavirus</b>	Tipe G umum			1,00	Ref	
	Tipe G tidak umum	0,244	0,082	1,28	1,09- 1,50	0,003
<b>Jenis kelamin</b>	Perempuan			1,00	Ref	
	Laki-laki	-0,007	0,081	0,99	0,85- 1,16	0,935
<b>Umur</b>	13-59 bulan			1,00	Ref	
	1-12 bulan	0,206	0,089	1,23	1,03- 1,46	0,021
<b>Status nutrisi</b>	Normal			1,00	Ref	
	<i>Wasting</i>	0,014	0,114	1,01	0,81- 1,27	0,901
	Tidak diketahui	-0,330	0,091	0,72	0,60- 0,86	0,000
<b>Status ASI</b>	Tidak ASI			1,00	Ref	
	ASI <6 bulan	-0,086	0,183	0,92	0,64- 1,31	0,639
	ASI ≥6 bulan	-0,059	0,171	0,94	0,68- 1,32	0,731
	Durasi ASI tidak diketahui	0,015	0,255	1,02	0,62- 1,67	0,953
<b>Pendidikan Ibu</b>	Rendah			1,00	Ref	
	Menengah	-0,053	0,092	0,95	0,79- 1,14	0,563
	Tinggi	-0,208	0,158	0,81	0,59- 1,11	0,187
<b>ORS awal</b>	Tidak diberi			1,00	Ref	
	Diberi	0,158	0,083	1,17	0,99- 1,38	0,058
<b>AB awal</b>	Diberi			1,00	Ref	
	Tidak diberi	-0,152	0,096	0,86	0,71- 1,04	0,113
	Tidak diketahui	0,110	0,110	1,12	0,90- 1,38	0,318
<b>Koinfeksi</b>	Tidak ada			1,00	Ref	
	Ada	0,46	0,141	1,04	0,79- 1,38	0,742

Model *Gold Cox-proportional hazard* untuk kejadian keparahan dan hubungannya dengan dengan tipe P disajikan pada Tabel 5.34 dibawah ini.

**Tabel 5.34 Gold Cox-proportional hazard model untuk Kejadian Keparahan dan hubungannya dengan Tipe P**

		<b>Koef.</b>	<b>SE</b>	<b>PR</b>	<b>95% CI</b>	<b>Nilai-p</b>
<b>Rotavirus</b>	Tipe P umum			1,00	Ref	
	Tipe P tidak umum	0,180	0,153	1,20	0,89- 1,61	0,237
<b>Jenis kelamin</b>	Perempuan			1,00	Ref	
	Laki-laki	-0,014	0,082	0,98	0,84- 1,15	0,859
<b>Umur</b>	13-59 bulan			1,00	Ref	
	1-12 bulan	0,203	0,089	1,22	1,03- 1,46	0,022
<b>Status nutrisi</b>						0,001
	Normal			1,00	Ref	
	<i>Wasting</i>	-0,001	0,114	1,00	0,80- 1,25	0,995
	Tidak diketahui	-0,311	0,091	0,73	0,61- 0,88	0,001
<b>Status ASI</b>						0,956
	Tidak ASI			1,00	Ref	
	ASI <6 bulan	-0,086	0,183	0,92	0,64- 1,31	0,636
	ASI ≥6 bulan	-0,066	0,171	0,94	0,67- 1,31	0,699
	Durasi ASI tidak diketahui	-0,003	0,255	1,00	0,61- 1,64	0,990
<b>Pendidikan Ibu</b>						0,382
	Rendah			1,00	Ref	
	Menengah	-0,092	0,091	0,91	0,76- 1,09	0,314
	Tinggi	-0,200	0,158	0,82	0,60- 1,11	0,204
<b>ORS awal</b>						
	Tidak diberi			1,00	Ref	
	Diberi	0,160	0,083	1,17	1,00- 1,38	0,054
<b>AB awal</b>						0,064
	Diberi			1,00	Ref	
	Tidak diberi	-0,143	0,096	0,87	0,72- 1,05	0,136
	Tidak diketahui	0,130	0,109	1,14	0,92- 1,41	0,234
<b>Koinfeksi</b>						
	Tidak ada			1,00	Ref	
	Ada	0,069	0,141	1,07	0,81- 1,41	0,625

Untuk mengetahui adanya peran konfounding dari variabel-variabel faktor risiko penyerta pada hubungan genotipe GP, tipe G dan tipe P terhadap kejadian keparahan diare dilakukan analisis dengan perhitungan selisih PR dari genotipe GP, tipe G atau tipe P tidak umum terhadap Kejadian keparahan pada *Gold C-PH model* dan *Reduced Cox-proportional hazard model (Reduced C-PH model)*.

Suatu variabel faktor risiko ditetapkan sebagai konfonder apabila selisih nilai PR dari *Gold C-PH model* dan *Reduced C-PH model* tersebut  $\geq 10\%$  (Kleinbaum,

2005). Hasil analisis perhitungan variabel konfonder pada hubungan antara kejadian keparahan dan genotipe GP disajikan pada Tabel 5.35, dengan tipe G disajikan pada Tabel 5.36, dan kejadian keparahan dengan tipe P disajikan pada Tabel 5.37.

**Tabel 5.35 Perubahan Nilai PR dari hubungan antara Genotipe GP dan Kejadian Keparahan pada proses penentuan variabel konfounding**

	PR	Selisih PR	Penilaian Konfonder
<b>Gold Model</b>	1,243		
<b>Reduced Model</b> (dengan Pengurangan Variabel)			
• Jenis Kelamin	1,241	0,2 %	Bukan
• Umur	1,211	2,6 %	Bukan
• Status Nutrisi	1,195	3,9 %	Bukan
• Status ASI	1,241	0,2 %	Bukan
• Pendidikan Ibu	1,236	0,6 %	Bukan
• Pemberian ORS	1,245	0,2 %	Bukan
• Pemberian Antibiotik	1,235	0,6 %	Bukan
• Koinfeksi	1,226	1,4 %	Bukan

**Tabel 5.36 Perubahan Nilai PR dari hubungan antara Tipe G dan Kejadian Keparahan pada proses penentuan variabel konfounding**

	PR	Selisih PR	Penilaian Konfonder
<b>Gold Model</b>	1,276		
<b>Reduced Model</b> (dengan Pengurangan Variabel)			
• Jenis Kelamin	1,275	0,1 %	Bukan
• Umur	1,278	0,2 %	Bukan
• Status Nutrisi	1,253	1,8 %	Bukan
• Status ASI	1,275	0,1 %	Bukan
• Pendidikan Ibu	1,281	0,4 %	Bukan
• Pemberian ORS	1,273	0,2 %	Bukan
• Pemberian Antibiotik	1,284	0,6 %	Bukan
• Koinfeksi	1,277	0,1 %	Bukan

**Tabel 5.37 Perubahan Nilai PR dari hubungan antara Tipe P dan Kejadian Keparahan pada proses penentuan variabel konfounding**

	PR	Selisih PR	Penilaian Konfounder
<b>Gold Model</b>	1,198		
<b>Reduced Model</b> (dengan Pengurangan Variabel)			
• Jenis Kelamin	1,194	0,3 %	Bukan
• Umur	1,136	5,2 %	Bukan
• Status Nutrisi	1,085	9,4 %	Bukan
• Status ASI	1,196	0,2 %	Bukan
• Pendidikan Ibu	1,146	4,3 %	Bukan
• Pemberian ORS	1,086	9,3 %	Bukan
• Pemberian Antibiotik	1,152	3,8 %	Bukan
• Koinfeksi	1,196	0,2 %	Bukan

Hasil analisis perhitungan selisih nilai PR pada *Gold C-PH model* dan *Reduced C-PH model* untuk semua variabel faktor risiko penyerta; tidak ada yang mempunyai selisih nilai  $\geq 10\%$ . Demikian pula dengan hasil analisis perhitungan selisih nilai antara PR<sub>c</sub> dan PR<sub>a</sub> pada stratifikasi variabel faktor risiko penyerta; tidak ada yang mempunyai selisih nilai  $\geq 10\%$ . Dengan demikian dikatakan bahwa semua variabel faktor risiko penyerta tidak ada yang berperan sebagai konfounder pada hubungan antara genotipe GP, tipe G, dan tipe P terhadap Kejadian keparahan.

Penilaian peran efek modifikasi dari variabel-variabel terduga terhadap hubungan genotipe rotavirus dan kejadian keparahan diare juga dianalisis dengan menggunakan uji *Breslow-Day*, yaitu melakukan uji perbedaan nilai PRs pada semua strata pada setiap variabel. Jika nilai uji adalah signifikan ( $< 0,05$ ) maka berarti bahwa perbedaan nilai PRs dari semua strata adalah disebabkan oleh adanya efek modifikasi dari faktor tersebut, dan jika sebaliknya adalah karena *by chance* saja. Hasil analisis uji *Breslow-Day* tersebut disajikan pada Tabel 5.38, 5.39, dan Tabel 5.40.

**Tabel 5.38 Uji *Breslow-Day* pada Variabel-variabel yang diduga dapat memodifikasi hubungan genotipe GP rotavirus dan kejadian keparahan diare**

Variabel	Strata	PRs	Uji <i>Breslow-Day</i>	Nilai-p	Efek Modifikasi
Umur	1-12 bulan	1,17	0,227	0,634	Tidak
	13-59 bulan	1,29			
Berat Badan (BB)	Normal	1,16	0,596	0,742	Tidak
	Kurang	1,26			
	Tidak diketahui	1,35			
Tinggi Badan (TB)	Normal	1,01	0,215	0,643	Tidak
	Kurang ( <i>Stunting</i> )	1,08			
	Tidak diketahui	1,56			
BB/TB	Normal	1,09	9,321	0,009	Ya
	Kurang ( <i>Wasting</i> )	0,93			
	Tidak diketahui	1,56			
Status ASI	Tidak ASI	1,37	0,637	0,888	Tidak
	ASI <6 Bln	1,15			
	ASI ≥ 6 Bln	1,20			
	Tidak diketahui	1,06			
Pendidikan Ibu	Rendah	1,34	2,318	0,314	Tidak
	Menengah	1,15			
	Tinggi	1,07			
Terapi awal ORS	Diberi	1,25	1,133	0,287	Tidak
	Tidak diberi	1,14			
Terapi awal AB	Diberi	1,16	4,995	0,082	Tidak
	Tidak diberi	1,09			
	Tidak diketahui	1,46			
Koinfeksi	Tidak	1,21	0,217	0,641	Tidak
	Iya	1,09			

**Tabel 5.39 Uji *Breslow-Day* pada Variabel-variabel yang diduga dapat memodifikasi hubungan tipe G rotavirus dan kejadian keparahan diare**

Variabel	Strata	PRs	Uji <i>Breslow-Day</i>	Nilai-p	Efek Modifikasi
Umur	1-12 bulan	1,25	0,037	0,847	Tidak
	13-59 bulan	1,27			
Berat Badan (BB)	Normal	1,20	1,340	0,512	Tidak
	Kurang	1,35			
	Tidak diketahui	1,52			
Tinggi Badan (TB)	Normal	1,09	5,267	0,072	Tidak
	Kurang ( <i>Stunting</i> )	1,15			
	Tidak diketahui	1,54			
BB/TB	Normal	1,19	6,862	0,032	Ya
	Kurang ( <i>Wasting</i> )	0,94			
	Tidak diketahui	1,54			

**Tabel 5.39 (Sambungan)**

Status ASI	Tidak ASI	1,85	3,720	0,293	Tidak
	ASI <6 Bln	1,26			
	ASI ≥ 6 Bln	1,20			
	Tidak diketahui	1,40			
Pendidikan Ibu	Rendah	1,45	4,365	0,113	Tidak
	Menengah	1,17			
	Tinggi	1,07			
Terapi awal ORS	Diberi	1,25	0,080	0,778	Tidak
	Tidak diberi	1,26			
Terapi awal AB	Diberi	1,18	4,646	0,098	Tidak
	Tidak diberi	1,21			
	Tidak diketahui	1,49			
Koinfeksi	Tidak	1,25	0,040	0,842	Tidak
	Iya	1,30			

**Tabel 5.40 Uji *Breslow-Day* pada Variabel-variabel yang diduga dapat memodifikasi hubungan tipe P rotavirus dan kejadian keparahan diare**

Variabel	Strata	PRs	Uji <i>Breslow-Day</i>	Nilai-p	Efek Modifikasi
Umur	1-12 bulan	1,06	0,108	0,742	Tidak
	13-59 bulan	1,16			
Berat Badan (BB)	Normal	1,08	1,491	0,475	Tidak
	Kurang	0,95			
	Tidak diketahui	1,68			
Tinggi Badan (TB)	Normal	1,06	1,017	0,601	Tidak
	Kurang ( <i>Stunting</i> )	0,88			
	Tidak diketahui	1,22			
BB/TB	Normal	0,96	0,798	0,671	Tidak
	Kurang ( <i>Wasting</i> )	1,15			
	Tidak diketahui	1,19			
Status ASI	Tidak ASI	1,25	0,802	0,849	Tidak
	ASI <6 Bln	0,99			
	ASI ≥ 6 Bln	1,23			
	Tidak diketahui	0,68			
Pendidikan Ibu	Rendah	1,12	0,013	0,993	Tidak
	Menengah	1,14			
	Tinggi	1,20			
Terapi awal ORS	Diberi	1,19	0,371	0,542	Tidak
	Tidak diberi	1,07			
Terapi awal AB	Diberi	1,09	1,132	0,479	Tidak
	Tidak diberi	0,95			
	Tidak diketahui	1,25			
Koinfeksi	Tidak	1,10	0,130	0,718	Tidak
	Iya	0,97			

Dari hasil uji *Breslow-Day* pada variabel-variabel yang diduga tersebut diketahui bahwa keadaan BB terhadap TB nya (BB/TB) yang merupakan indikator status nutrisi memberikan efek modifikasi pada pengaruh genotipe GP dan tipe G rotavirus terhadap status keparahan diare.

Selanjutnya dilakukan analisis statistik lanjutan untuk memperoleh model akhir pengaruh genotipe GP dan tipe G terhadap status keparahan diare dengan adanya modifikasi efek dari faktor status nutrisi (BB/TB). Model akhir dengan modifikasi efek status nutrisi tersebut disajikan pada Tabel 5.41 dan Tabel 5.42.

**Tabel 5.41 Model akhir dari *Cox-proportional hazard model* untuk Hubungan antara Genotipe GP Rotavirus dan Kejadian Keparahan Diare**

	<b>Koef.</b>	<b>SE</b>	<b>PR</b>	<b>95% CI</b>	<b>Nilai-p</b>
<b>Rotavirus</b> (Ref. Genotipe GP umum)					
Genotipe GP tidak umum	0,449	0,130	-	-	0,001
<b>Status nutrisi</b> (Ref. Normal)					0,000
<i>Wasting</i>	-0,407	0,211	-	-	0,054
Tidak diketahui	-1,006	0,305	-	-	0,001
<b>Genotipe GP * Status Nutrisi</b>					
Genotipe GP* <i>Wasting</i>	-0,834	0,345	-	-	0,016
Genotipe GP* Tidak diketahui	-0,471	0,232	-	-	0,043
<b>Umur</b>					
13-59 bulan			1,00	Ref	
1-12 bulan	0,211	0,087	1,24	1,04- 1,46	0,015
<b>Status ASI</b>					0,892
Tidak ASI			1,00	Ref.	
ASI <6 bulan	-0,077	0,181	0,93	0,65- 1,32	0,671
ASI ≥6 bulan	-0,023	0,169	0,98	0,70- 1,36	0,891
Durasi ASI tidak diketahui	0,063	0,245	1,06	0,66- 1,72	0,796
<b>AB awal</b>					0,013
Diberi			1,00	Ref.	
Tidak diberi	-0,178	0,093	0,84	0,69- 1,01	0,048
Tidak diketahui	0,148	0,106	1,16	0,94- 1,43	0,164
<b>Koinfeksi</b>					
Tidak ada			1,00	Ref.	
Ada	0,068	0,139	1,07	0,82- 1,40	0,623



**Tabel 5.42 Model akhir dari *Cox-proportional hazard model* untuk Hubungan antara Tipe G Rotavirus dan Kejadian Keparahan Diare**

		Koef.	SE	PR	95% CI	Nilai-p
<b>Rotavirus</b> (Ref. Tipe G umum)						
	Tipe G tidak umum	0,438	0,126	-	-	0,001
<b>Status nutrisi</b> (Ref. Normal)						0,000
	<i>Wasting</i>	-0,367	0,220	-	-	0,095
	Tidak diketahui	-0,906	0,295	-	-	0,002
<b>Tipe G * Status Nutrisi</b>						
	Tipe G* <i>Wasting</i>	-0,719	0,344	-	-	0,027
	Tipe G* Tidak diketahui	-0,471	0,236	-	-	0,043
<b>Umur</b>						
	13-59 bulan			1,00	Ref	
	1-12 bulan	0,208	0,086	1,23	1,04- 1,46	0,015
<b>Status ASI</b>						0,896
	Tidak ASI			1,00	Ref	
	ASI <6 bulan	-0,062	0,181	0,94	0,66- 1,34	0,733
	ASI ≥6 bulan	-0,007	0,169	0,99	0,71- 1,38	0,969
	Durasi ASI tidak diketahui	0,079	0,245	1,08	0,67- 1,75	0,746
<b>AB awal</b>						0,016
	Diberi			1,00	Ref	
	Tidak diberi	-0,175	0,093	0,84	0,70- 1,01	0,060
	Tidak diketahui	0,145	0,106	1,16	0,94- 1,42	0,171
<b>Koinfeksi</b>						
	Tidak ada			1,00	Ref	
	Ada	0,053	0,138	1,06	0,80- 1,38	0,700

Dalam *Cox-proportional hazard model* akhir tersebut, genotipe GP (kombinasi gen VP7 dan gen VP4) tidak umum memberikan risiko yang lebih tinggi dari pada genotipe GP umum pada Kejadian Keparahan diare, meskipun sudah mendapat pengaruh (*adjusted*) dari faktor-faktor lain yang secara substansi merupakan faktor risiko penyerta untuk kejadian keparahan diare, termasuk adanya modifikasi efek dari faktor status nutrisi (BB/TB). Pada analisis tipe gen VP7 (tipe G) rotavirus, mandapatkan *Cox-proportional hazard model* akhir yang hampir sama dengan hazard model pada analisis genotipe GP rotavirus untuk kejadian diare parah.

Pada populasi penelitian ini; jenis kelamin, status pemberian ASI, faktor pendidikan ibu, serta ada tidaknya koinfeksi dengan enteropatogen lain tidak signifikan ikut berperan dalam menentukan kejadian diare parah. Secara statistik, faktor-faktor penyerta tersebut juga tidak terbukti memberikan efek konfounding maupun modifikasi pada hubungan antara genotipe GP (dan tipe G) rotavirus dan Kejadian Keparahan diare, maupun berinteraksi dengan genotipe GP (dan tipe G, maupun tipe P) rotavirus.

Selanjutnya, untuk mengetahui lebih detail bagaimana efek modifikasi faktor nutrisi terhadap hubungan antara genotipe GP (dan tipe G) rotavirus dan Kejadian Keparahan diare, dilakukan perhitungan besar efek pada masing-masing strata dalam variabel status nutrisi terhadap nilai PR dari hubungan antara genotipe GP (dan tipe G) rotavirus dan Kejadian Keparahan diare tersebut. Hasil perhitungan tersebut disajikan pada tabel 5.43 dan tabel 5.44.

**Tabel 5.43 Hubungan antara Genotipe GP Rotavirus dan Kejadian Keparahan Diare dengan adanya interaksi antara genotipe GP dan status nutrisi**

	PR	95% CI
<b>Status nutrisi Normal</b>		
Genotipe GP Umum	1,00	Referen
Genotipe GP Tidak umum	1,01	0,81 – 1,25
<b>Status nutrisi Wasting</b>		
Genotipe GP Umum	1,00	Referen
Genotipe GP Tidak umum	0,93	0,92 – 1,15
<b>Status nutrisi Tidak diketahui</b>		
Genotipe GP Umum	1,00	Referen
Genotipe GP Tidak umum	1,55	1,11 – 2,17

Jumlah subyek pada kelompok strata status nutrisi tidak diketahui ini adalah 654, 46% dari jumlah keseluruhan populasi penelitian ini. Diantara kelompok ini, diketahui bahwa 26% mengalami berat badan untuk umurnya kurang, dan 1,2% mengalami *stunting*. Dengan demikian dapat dikatakan bahwa 27,2% subyek pada kelompok ini mengalami masalah nutrisi, sedangkan selebihnya tidak diketahui status nutrisinya, apakah *underweight*, *stunting*, *wasting*, atau normal (Data lengkap dapat dilihat pada Lampiran 4).

**Tabel 5.44 Hubungan antara Tipe G Rotavirus dan Kejadian Keperahan Diare dengan adanya interaksi antara tipe G dan status nutrisi**

	PR	95% CI
<b>Status nutrisi Normal</b>		
Tipe G Umum	1,00	Referen
Tipe G Tidak umum	1,06	0,85 – 1,34
<b>Status nutrisi Wasting</b>		
Tipe G Umum	1,00	Referen
Tipe G Tidak umum	0,94	0,89 – 1,12
<b>Status nutrisi Tidak diketahui</b>		
Tipe G Umum	1,00	Referen
Tipe G Tidak umum	1,54	1,04 – 2,03

Karakter kelompok subyek pada strata status nutrisi tidak diketahui ini antara lain adalah; sebagian besar subyek (65%) sudah mendapat antibiotik (AB) dirumah, dan proporsi genotipe GP tidak umum yang menginfeksi kelompok subyek pada strata status nutrisi tidak diketahui lebih tinggi (52%) dari pada proporsi genotipe GP tidak umum yang menginfeksi kelompok subyek pada strata status nutrisi wasting (46%) dan normal (47%). Kelompok subyek pada status nutrisi tidak diketahui tersebut mempunyai proporsi ‘sudah mendapat AB dirumah’ jauh lebih tinggi dari pada proporsi pada kelompok subyek dengan status nutrisi wasting (37%) dan kelompok subyek dengan status nutrisi normal (40%). Sedangkan faktor jenis kelamin, umur, faktor pemberian ASI, pemberian ORS awal, serta faktor koinfeksi dengan patogen enterik lain mempunyai karakter (pola proporsi) hampir sama dengan kelompok subyek pada strata status nutrisi normal dan kelompok subyek pada strata dengan status nutrisi *wasting*, dengan sedikit perbedaan pada faktor pendidikan ibu, dan faktor gejala dehidrasi.

## BAB 6 PEMBAHASAN

### 6.1 KETERBATASAN PENELITIAN

Penelitian ini dilaksanakan dengan desain *cross sectional* pada populasi bayi dan anak balita yang menderita diare akut karena adanya infeksi rotavirus, untuk mengetahui peran faktor genetik rotavirus terhadap kejadian diare parah. Populasi penelitian ini berbasis unit layanan kesehatan, yaitu bayi dan anak balita penderita diare yang datang berobat ke tujuh rumah sakit dan enam puskesmas di enam kota di Indonesia, yaitu Jakarta, Yogyakarta, Denpasar, Mataram, Makassar, dan Medan. Sejumlah 1422 sampel memenuhi kriteria inklusi penelitian ini dan dilakukan analisa.

Sebagaimana pada umumnya sebuah penelitian, pada penelitian inipun mempunyai keterbatasan. Beberapa keterbatasan dalam penelitian ini antara lain adalah desain penelitian, dan kemungkinan adanya bias seleksi, bias informasi, dan bias temporal.

#### 6.1.1. *Desain Penelitian.*

Desain penelitian adalah *cross sectional* yang berarti bahwa pengambilan data ‘paparan’ dan ‘luaran’ dilakukan pada waktu yang bersamaan, sehingga ‘sebab’ dan ‘akibat’ (*temporal relationship*) tidak dapat dijelaskan. Namun demikian,

unsur ‘sebab’ yaitu genetik rotavirus dianggap tetap, dan secara substansi selalu mendahului akibat/ luaran, yaitu diare. Sehingga dalam hal ini hubungan sebab dan akibat cukup jelas.

Masalah lain yang berkaitan adalah cara pengukuran luaran (variabel dependen) yaitu ‘derajat keparahan diare’ yang menggunakan sistem skor. Penilaian sistem skor akan menjadi sempurna apabila penelitian ini dilakukan dengan desain Kohort. Hal ini berkaitan dengan salah satu faktor pendukung sistem skor tersebut yaitu faktor ‘lamanya pasien menderita diare’. Faktor ini pada sistem skor asal oleh Ruuska dan Vesikari (1990) dihitung berdasarkan jumlah hari sejak gejala muncul sampai dengan gejala diare hilang, yaitu saat pasien sembuh dari diare. Pada penelitian ini; kesembuhan pasien tidak diikuti, sehingga ‘jumlah hari menderita diare’ dihitung sejak gejala diare muncul sampai dengan pasien datang ke rumah sakit atau puskesmas untuk mendapatkan layanan kesehatan dan tercatat keikutsertaan dalam penelitian.

Oleh karena itu, untuk mengantisipasi masalah ini telah dilakukan modifikasi nilai *cutoff* dalam menentukan kategori diare parah dan kategori diare tidak parah; yaitu dengan merubah nilai jumlah total skor dari nilai 11 pada sistem skor asal menjadi 12 pada sistem skor dalam penelitian ini. Nilai *cutoff* 12 ini diperoleh dari hasil analisa kurva ROC (Tabel 5.13) untuk mendapatkan spesifitas dan sensitivitas optimal. Dengan modifikasi nilai *cutoff* dan melakukan cara pengukuran yang sama terhadap semua subyek penelitian, peneliti berkeyakinan bahwa adanya bias pengukuran (seperti yang telah dijelaskan pada paragraf diatas) dalam hal ini sudah diminimalisir, sehingga tidak mengganggu validitas

internal.

### 6.1.2 *Bias Seleksi*

Pada ‘penelitian payung’, proses pengambilan sampel untuk populasi yang dilakukan pemeriksaan rotavirus dilakukan secara konsekutif, yaitu hanya subyek yang memberikan sampel feses saja dari seluruh subyek penderita diare yang berobat di rumah sakit atau puskesmas (*hospital-based study*). Bias seleksi yang mungkin terjadi disini adalah *self-selection/non-participation*. Kelompok subyek yang memberikan spesimen feses mungkin berbeda secara sistematis dengan kelompok subyek yang tidak memberikan feses. Mengenai karakter demografis, proporsi perolehan sampel dari kota Jakarta dan Yogyakarta pada kelompok yang memberikan feses lebih tinggi dari pada kelompok yang tidak memberikan feses, namun kebalikannya dari kota Makassar (Tabel distribusi proporsi pada kedua kelompok disajikan pada bagian lampiran; Lampiran 2.). Proporsi jenis kelamin laki-laki dan perempuan pada kelompok yang memberikan dan tidak memberikan feses hampir sama. Namun pada kelompok yang memberikan feses; 82% berasal dari rumah sakit (18% merupakan pasien puskesmas), 59% berumur 1-12 bulan. Sedangkan kelompok yang tidak memberikan feses; hanya 25% yang berasal dari rumah sakit, dan 41% berumur 1-12 bulan. Mengenai karakter klinis, kelompok yang memberikan feses; 73% mendapat terapi rawat inap, 69% menderita dehidrasi (ringan-berat), 44% mendapat ORS dirumah, dan 49% sudah mendapat antibiotik dirumah. Sedangkan kelompok yang tidak memberi feses; hanya 22% yang mendapat terapi rawat inap, 40% yang mengalami dehidrasi, hanya 25% yang dinyatakan diberi ORS dirumah, dan 44% saja yang mendapat antibiotik

dirumah. Oleh karena itu, hasil pemeriksaan identifikasi dan karakter genetik rotavirus yang diperoleh dalam penelitian ini sebagian besar adalah dari pasien yang kemudian memerlukan rawat inap dan menderita dehidrasi, sehingga lebih menggambarkan kondisi populasi di rumah sakit (*hospital-based study*) dan tidak bisa mewakili populasi masyarakat diluar rumah sakit atau puskesmas.

Masalah yang serupa dengan proses *sampling* untuk kelompok yang dilakukan pemeriksaan rotavirus, mungkin juga terjadi pada *sampling* untuk populasi penelitian ini. Subyek yang masuk dalam populasi penelitian ini adalah kelompok subyek yang dapat ditentukan status keparahannya, yaitu kelompok subyek yang mempunyai data lengkap dari tujuh variabel yang diperlukan untuk penghitungan sistim skor saja. Kelompok subyek yang tidak memiliki data lengkap sehingga tidak bisa ditentukan status keparahannya dengan menggunakan sistim skor, tidak diikutkan dalam penelitian ini. Namun demikian, kelompok tersebut memiliki data demografi dan data patogen yang cukup lengkap, sehingga dapat diketahui bahwa karakter patogen (proporsi koinfeksi/non koinfeksi, dan proporsi genotipe tidak umum/ umum), serta karakter demografis kelompok tersebut hampir sama dengan populasi penelitian ini (Tabel lengkap disajikan dalam lampiran 3.). Sehingga dapat dikatakan populasi penelitian ini cukup mewakili/ menggambarkan karakter genetik rotavirus pada populasi di rumah sakit (*hospital-based study*).

Namun demikian, meskipun terjadi bias seleksi dalam penelitian ini, hal tersebut tidak mengganggu validitas internal, karena bias seleksi yang ada hanya akan mempengaruhi validitas eksternal, sehingga hasil penelitian ini tidak dapat di

generalisasikan ke seluruh populasi penelitian anak yang terkena diare.

### 6.1.3 *Bias Informasi*

#### 6.1.3.1 *Recall bias*

Beberapa variabel yang menyangkut data demografi, status kunjungan pra klinis, serta beberapa variabel gejala klinis subyek, diperoleh dari hasil wawancara dengan orang tua, atau pengasuhnya. Pada saat dilakukan proses wawancara; orang tua atau pengasuh harus mengingat kembali hal-hal yang pernah dialami (dilihat) atau dilakukan terhadap anaknya atau yang diasuh, sehingga pengukuran ini bersifat subyektif (bias pengukuran) dan retrospektif. Oleh karena daya ingat orang tua atau pengasuh subjek sangat berperan terhadap kualitas dan ketepatan data, maka ada kemungkinan pada pengambilan data tersebut terjadi bias informasi.

Pada penelitian payung, hal tersebut telah diusahakan untuk diantisipasi. Pengisian kuesioner untuk kelengkapan data demografi, data pra klinis, gejala klinis per anamnesa, dan tindakan klinis (oleh petugas medis Yankes), dilakukan oleh petugas Yankes yang mempunyai kualifikasi seragam. Petugas medis dan paramedis dari seluruh unit layanan kesehatan yang terlibat dalam penelitian telah diberikan pelatihan mengenai maksud dan cara pengisian setiap pertanyaan dalam kuesioner pada awal sebelum dimulainya penelitian payung. Demikian juga dengan cara menjawab dan kriteria jawaban untuk pertanyaan-pertanyaan dalam kuesioner sudah di standarisasi.



Bias informasi yang mungkin terjadi pada beberapa variabel demografi, dapat dipastikan tidak terjadi pada penentuan variabel utama yang diteliti, yaitu faktor genetik rotavirus. Penentuan tipe gen VP7 dan gen VP4 yang menjadi dasar penentuan genotipe rotavirus dilakukan dengan metode biologi molekuler yang mempunyai akurasi sangat tinggi, sehingga sangat kecil kemungkinan terjadinya kesalahan. Dengan demikian, bias informasi yang terjadi pada penelitian ini merupakan bias informasi yang sifatnya *non-differential*, sehingga tidak mengganggu validitas internal.

#### **6.1.3.2 Bias Misklasifikasi**

Pengukuran tingkat keparahan diare dengan menggunakan sistim skoring ini mempunyai kelemahan jika diterapkan pada populasi Yankes seperti pada populasi penelitian ini. Pada penentuan status diare parah dengan menggunakan kriteria klini; adanya dehidrasi baik dehidrasi tingkat *sum dehidration* maupun dehidrasi parah, dan diberikannya terapi rawat inap, akan menjadikan kasus tersebut tergolong sebagai diare parah. Namun tidak demikian dengan tingkat keparahan dengan menggunakan sistim skor ini. Faktor dehidrasi yang menjadi salah satu variabel penyusun sistem skor tersebut tidak menjadi pedoman inti dalam penentuan status keparahan, karena jika pada responden ditemukan ada tanda-tanda dehidrasi meskipun dehidrasi tingkat parah, tetapi jika variabel penyusun lain tidak mendukung sehingga diperoleh nilai total skor kurang dari 12 (dibawah nilai *cutoff*), maka tidak termasuk dalam status diare parah.

Dalam penelitian ini ditemukan 9 kasus (15%) dari kelompok subyek yang

menderita dehidrasi dengan tingkat dehidrasi parah (60 subyek) namun mempunyai nilai total skor kurang dari 12 (1 kasus dengan nilai total skor 9, 3 kasus dengan nilai total skor 10, dan 5 kasus dengan nilai total skor 11) dan termasuk dalam kategori diare tidak parah. Hal ini terjadi karena sebagian besar dari mereka mempunyai durasi diare yang belum lama, kenaikan suhu badan yang tidak terlalu tinggi, tetapi mempunyai frekuensi diare dan frekuensi muntah tinggi, dan hampir semuanya mendapat terapi rawat inap.

Sebaliknya, ada 20 kasus (10%) dari kelompok subyek dengan tanpa/tidak ditemukan tanda-tanda dehidrasi (194 subyek), tetapi termasuk dalam kategori diare parah. Hal ini terjadi karena sebagian besar dari mereka mempunyai frekuensi diare dan frekuensi muntah pada 24 jam terakhir yang tinggi, dan hampir semuanya mendapat terapi rawat inap, tetapi mempunyai durasi diare yang belum lama, dan kenaikan suhu badan yang tidak terlalu tinggi.

Oleh karena itu, dengan pemakaian sistem skor dalam penilaian ini ada kemungkinan terjadi misklasifikasi pada penentuan kategori diare parah atau diare tidak parah. Namun, bias klasifikasi yang terjadi pada penelitian ini bersifat *non-differential* karena kejadiannya equal pada kelompok genotipe tidak umum dan kelompok genotipe umum.

Adanya bias misklasifikasi ini menyebabkan besarnya PR dari peran faktor genotipe tidak umum dan genotipe umum rotavirus pada kejadian keparahan diare dalam penelitian ini menjadi *under estimate*.

## 6.2 POPULASI PENELITIAN

Menurut jenis kelamin, populasi laki-laki penelitian ini sedikit lebih tinggi dari pada populasi perempuan, namun tidak terbukti adanya kecenderungan infeksi rotavirus pada jenis kelamin tertentu. Penelitian lain berbasis rumah sakit di Toronto (Jones *dkk*, 2000) dan India (Banerjee *dkk*, 2006) misalnya, juga mendapatkan lebih banyak laki-laki dari pada perempuan. Dalam penelitian ini, lebih tingginya prevalensi pada laki-laki tersebut mungkin lebih banyak berkaitan dengan cara bermain anak laki-laki yang berbeda dengan perempuan. Anak laki-laki lebih senang bermain diluar rumah dengan teman-teman dan berhubungan dengan alam, sehingga kemungkinan tertular rotavirus dari teman main atau dari lingkungan /binatang sekitar (terkena infeksi) lebih tinggi dari pada anak perempuan yang lebih senang bermain di dalam rumah. Studi *review* literatur terhadap 41 artikel yang dipublikasi tahun 2005 – 2006 oleh Parashar *dkk* (2006) menyimpulkan bahwa cara penyebaran rotavirus memang berbeda dari cara penyebaran bakteri atau parasit enteropatogen lain yang terutama melalui makanan atau minuman terkontaminasi, rotavirus lebih ditularkan secara langsung dari orang ke orang lain (*person to person transmission*).

Sebagaimana pola umur penderita diare karena infeksi rotavirus pada umumnya yaitu pada dua tahun pertama masa hidup anak (Parashar *dkk*, 2006; Orenstein *dkk*, 2007), sebagian besar (62%) populasi penelitian ini juga tergolong bayi (berumur 1-12 bulan), dan hanya sekitar sepertiga tergolong anak di bawah tiga tahun (berumur 13-36 bulan). Secara lebih rinci, ada sebanyak 308 subyek (21,8%) dari seluruh populasi penelitian yang berumur  $\leq 6$  bulan. Pada periode

umur  $\leq 6$  bulan tersebut, seharusnya bayi masih mempunyai antibodi terhadap rotavirus dari ibunya yang diperoleh pada saat masih dalam kandungan atau melalui ASI yang diperolehnya (Ramachandran *dkk*, 1998), karena 81,5 % subyek dalam kelompok ini mendapat ASI. Namun, jika dilihat status keparahan diare, 48% subyek dari kelompok ini tergolong diare parah. Rotavirus yang menginfeksi subyek dari kelompok ini; 48% tergolong genotipe GP tidak umum, yang merupakan kombinasi dari tipe G dengan 39% termasuk tipe G tidak umum dan tipe P dengan 5% termasuk tipe P tidak umum. Oleh karena penelitian ini tidak meneliti antibodi yang dipunyai oleh subyek dalam kelompok ini, maka peneliti menduga bahwa subyek dalam kelompok ini terinfeksi oleh rotavirus dengan tipe G yang berbeda dari antibodi tipe G rotavirus yang mereka terima dari ibunya (Velazquez *dkk*, 1996), atau oleh rotavirus dengan tipe P yang berbeda dari antibodi tipe P rotavirus yang mereka terima dari ibunya (Ramachandran *dkk*, 1998), karena diketahui bahwa infeksi rotavirus tergolong *homotypic protection* (Velazquez *dkk*, 1996). Seperti hasil penelitian kohort oleh Velazquez *dkk* (1996) pada 200 bayi di Mexico yang diikuti hingga berumur 2 tahun; bahwa pada periode ini hanya 4% yang mengalami infeksi rotavirus kedua, maka peneliti menduga; kelompok ini sebagian besar berada pada tahap pengalaman pertama mendapat infeksi rotavirus.

Gejala klinis yang menyertai infeksi rotavirus pada hampir semua populasi penelitian ini adalah muntah dan dehidrasi yang mempunyai dominasi kisaran ringan sampai sedang. Gejala muntah memang menjadi gejala yang umum menyertai infeksi rotavirus (Parashar *dkk*, 2006). Gejala dehidrasi yang juga menyertai sebagian besar populasi penelitian ini barangkali menjadi penyebab

diberikannya tindakan rawat inap pada sebagian besar (85,9%) populasi penelitian ini. Gejala kenaikan suhu badan di atas 37 °C juga dialami sekitar 60 % dari populasi. Gejala lain yang menyertai infeksi rotavirus pada populasi penelitian ini adalah gejala ISPA (batuk atau/ dan pilek), tenesmus, serta ditemukan lendir pada fesesnya, dengan prevalensi masing-masing 30%. Ketiga gejala klinis tersebut tidak termasuk gejala yang diperhitungkan dalam menentukan status keparahan.

Diantara populasi penelitian ini, teridentifikasi ada 37 subyek (2,6%) ditemukan darah pada fesesnya. Ditemukannya darah dalam spesimen feses biasanya merupakan manifestasi dari desentery; diare infeksi yang disebabkan oleh patogen yang invasif, misalnya *Entamoeba histolytica*, *E coli* patogen (EIEC, EHEC), *Shigella spp.*, *Salmonella spp.*, *Campylobacter spp.* Pada penelitian ini, hanya enam (enam) dari 37 individu yang ditemukan darah pada feses nya, yang disebabkan koinfeksi dengan bakteri (1 kasus dengan *Campylobacter jejuni*, 1 kasus dengan *Shigella flexneri*, 1 kasus dengan *Shigella spp* dan parasit *Blastocystis hominis*, 1 kasus dengan *Aeromonas sp*, 1 kasus dengan *E coli* patogen EIEC, dan 1 kasus dengan *E coli* patogen EPEC). Penelitian lain sebelumnya (Tylor *dkk*, 1988) dengan populasi diare infeksi berdarah, juga mendapati 11 % diantaranya disebabkan oleh infeksi rotavirus. Pada 31 kasus dengan feses berdarah lain yang tidak ditemukan adanya koinfeksi dengan bakteri atau parasit, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui apakah penyebab diare berdarah yang dialaminya. Dalam penelitian payung pemeriksaan yang dilakukan untuk deteksi bakteri dan parasit sudah dilakukan semaksimal mungkin. Untuk identifikasi adanya bakteri enteropatogen dalam spesimen, selain

metode standard kultur dan reaksi biokimia juga dilakukan dengan menggunakan metode biologi molekuler (metode PCR). Namun untuk identifikasi virus hanya dilakukan deteksi terhadap rotavirus.

Terhadap 34 dari ke 37 kasus diare berdarah tersebut mendapat tindakan rawat inap, 36 kasus disertai gejala muntah, 30 kasus mengalami dehidrasi, 30 kasus juga ditemukan mukus pada fesesnya, 22 kasus mengalami kram perut, 25 kasus sudah mendapat antibiotik dirumah, 19 kasus sudah mendapat ORS dirumah, hanya 20 kasus yang mendapat ASI, dan kesemuanya masuk dalam golongan umur 1-11 bulan.

### 6.3 VARIASI GENOTIPE ROTAVIRUS

Dalam penelitian ini, genotipe rotavirus yang teridentifikasi sangat beragam. Variasi genotipe dikelompokkan sebagai genotipe umum dan genotipe tidak umum berdasarkan diskripsi oleh Kobayasi (2007). Meskipun beberapa peneliti sebelumnya juga membuat deskripsi mengenai genotipe umum dan tidak umum atau genotipe spesifik untuk masing-masing daerah, namun diskripsi oleh Kobayasi merupakan rangkuman dari peneliti-peneliti sebelumnya.

Penelitian ini mendapatkan genotipe G1P[8] sebagai genotipe yang dominan secara keseluruhan maupun pada kelompok genotipe GP umum, dengan prevalensi 27,5% dari seluruh sampel yang diteliti. Hal ini berbeda dengan hasil penelitian Sunarto *dkk* (2009) yang mendapatkan genotipe G1P[6], dan hasil

penelitian Putnam *dkk* (2007) yang mendapatkan G2P[4] sebagai genotipe yang dominan pada kelompok genotipe umum, diikuti oleh genotipe G1P[6]. Pada penelitian ini, yang dilaksanakan pada periode September 2005 sampai dengan April 2008; prevalensi genotipe G2P[4] ada pada urutan kedua, dan prevalensi genotipe G1P[6] berada pada urutan ketiga dalam kelompok genotipe umum.

Jika sampai saat ini genotipe G1P[8] masih tetap mendominasi genotipe rotavirus yang bersirkulasi di Indonesia, maka vaksinasi dengan menggunakan salah satu dari dua vaksin rotavirus yang sudah mendapat lisensi yaitu vaksin Rotateq dan Rotarix yang dibuat dengan desain genotipe yang umum terdeteksi di dunia (Rotateq merupakan *pentavalent*: G1P[5] + G2P[5] + G3P[5] + G4P[5] + G6P[8], dan Rotarix merupakan *monovalent*: G1P[8]), diduga masih akan memberikan proteksi terhadap infeksi rotavirus bagi sekitar 30% dari populasi bayi dan balita di Indonesia pada dua tahun pertama masa hidupnya. Pada percobaannya di negara-negara maju Amerika Latin dan Finlandia, Rotarix memberikan proteksi terhadap diare parah sebesar 85% dan Rotateq sebesar 98% (Dennehy, 2008). Namun apakah besarnya efikasi vaksin rotavirus yang diperoleh di negara-negara maju akan juga diperoleh jika dicoba di negara sedang berkembang seperti Indonesia?. Hal ini masih menjadi pertanyaan para ahli, mengingat di negara sedang berkembang seperti Indonesia terdapat beberapa faktor yang dapat menghambat efikasi dari vaksin rotavirus (Parashar, *dkk.*, 1998). Faktor-faktor tersebut adalah: 1. Bersirkulasinya rotavirus dengan karakter genotipe yang tidak umum atau spesifik untuk negara tersebut (Gentsch, *dkk.*, 2009; Parashar, *dkk.*, 1998); 2. Tingginya prevalensi enteropatogen lain yang akan mengganggu bekerjanya vaksin; 3. Status nutrisi bayi dan balita yang secara umum lebih

rendah, yang dapat membahayakan varian jadwal pembnyakan bayi atau balita tersebut jika dilakukan vaksinasi; dan 4. Bayi dan balita umumnya terinfeksi rotavirus pada umur yang lebih muda sehingga ini akan menyebabkan jadwal pemberian vaksin yang direkomendasikan oleh pembuatnya menjadi kurang tepat diaplikasikan pada populasi ini.

Genotipe dengan tipe G4 dan G3 mempunyai prevalensi sangat kecil pada penelitian ini, begitu juga dalam penelitian Putnam *dkk* (2007). Bahkan, penelitian ini hanya mengidentifikasi satu kasus G3 yang berkombinasi dengan P[6]. Waktu penelitian Sunarto adalah tahun 2006 dan Putnam adalah 2003-2004. Dengan berasumsi adanya persamaan pada teknik identifikasi genotipe rotavirus, meskipun daerah penelitian yang tidak sama persis dengan kedua peneliti terdahulu (hanya empat dari 6 daerah penelitian Sunarto *dkk* yang sama, dan daerah penelitian Putnam *dkk* merupakan sebagian dari daerah penelitian ini), hasil penelitian ini dapat mengindikasikan bahwa dominasi prevalensi genotipe rotavirus yang bersirkulai dapat berganti seiring dengan perubahan waktu. Hasil ini menguatkan penemuan Gentsch *dkk* (2009) dan hasil studi literatur *review* oleh Matthijnsens *dkk* (2009) bahwa terjadi fluktuasi alamiah genotipe rotavirus, dan terjadi secara periodik, yang akan berdampak pada efikasi vaksin. Oleh karena itu kemudian disarankan oleh keduanya pada setiap negara yang akan menerapkan program vaksinasi rotavirus untuk melakukan surveilliance secara kontinyu, pada periode sebelum dan sesudah diterapkannya vaksin. Tate *dkk* (2012) dalam *expert review* nya mengatakan bahwa genotipe yang ditemukan bersirkulasi sebelum periode vaksinasi sebaiknya dijadikan acuan komposisi vaksin rotavirus, untuk mendapatkan vaksin dengan efikasi tinggi. Monitoring terhadap variabilitas



genotipe rotavirus sesudah vaksinasi adalah untuk dapat mengetahui akan genotipe-genotipe yang berevolusi sebagai respon atas tekanan seleksi vaksin (*vaccine selective pressure*) dan kemudian muncul sebagai genotipe *emergence* dengan fenotipe dapat menghindar dari imunitas. Genotipe *emergence* tersebut yang kemudian harus diwaspadai dan diakomodasi dalam melakukan koreksi desain vaksin untuk masa berikutnya.

Dari semua genotipe rotavirus dalam penelitian ini, kelompok genotipe GP tidak umum mempunyai nilai prevalensi hampir sama dengan kelompok genotipe GP umum. Rotavirus genotipe GP tidak umum dan umum terdistribusi seimbang pada pasien yang berobat di rumah sakit dan pasien puskesmas, meskipun sedikit lebih tinggi di Puskesmas, namun prevalensi tipe G tidak umum di Rumah sakit dan Puskesmas sama. Namun demikian, hal ini belum tentu menunjukkan bahwa rotavirus dengan genotipe yang tidak umum bersirkulasi dalam keadaan seimbang dengan rotavirus genotipe yang umum di daerah penelitian, karena masih perlu diketahui bagaimana karakter genotipe rotavirus di masyarakat diluar seting yankes, yang bisa diketahui dengan seting berdasarkan populasi (*community-based surveillance*). Kang G. (2006) pada *editorial commentary* nya mengatakan bahwa genotipe rotavirus yang diketahui dari hasil penelitian berbasis yankes (*hospital-based study*) biasanya merupakan genotipe-genotipe yang mengakibatkan diare yang lebih parah sehingga lebih relevan untuk pembuatan/komposisi vaksin dan pertimbangan para pembuat kebijakan (*policy makers*)

Proporsi genotipe GP tidak umum di Yogyakarta tertinggi dibanding kota-kota

lainnya dalam penelitian, meskipun tidak berbeda signifikan. Namun tipe G tidak umum proporsinya tertinggi di Mataram. Meskipun ada variasi proporsi dari tipe tidak umum yang bersirkulasi di tiap kota, namun perbandingannya dengan tipe umum masih dapat dikatakan seimbang di masing-masing kota tersebut. Dengan demikian dapat dikatakan bahwa evolusi natural rotavirus terjadi merata di kota-kota daerah penelitian.

Genotipe GP tidak umum yang teridentifikasi dalam penelitian ini juga sangat bervariasi; yaitu ada sebanyak 52 macam kombinasi yang tidak umum dari tipe G dan tipe P yang umum, kombinasi dari tipe G umum dan tipe P tidak umum atau kebalikannya, maupun kombinasi dari tipe G dan tipe P yang tidak umum keduanya. Beberapa kombinasi diantaranya merupakan galur campuran lebih dari satu tipe G dan atau campuran lebih dari satu tipe P. Dalam kelompok genotipe GP tidak umum ini, genotipe G4G9P[8] merupakan genotipe dengan prevalensi tertinggi. Genotipe G4G9P[8] sudah terdeteksi sejak tahun 2003-2004 dan merupakan genotipe dengan prevalensi tertinggi dari seluruh genotipe yang teridentifikasi (Putnam *dkk*, 2007), namun tidak teridentifikasi dalam penelitian Soenarto *dkk* (2009).

Tingginya variasi genotipe rotavirus yang teridentifikasi dapat menjadi indikasi bahwa di daerah penelitian telah terjadi *reassortment intra spesies* cukup tinggi yang menyebabkan adanya rekombinasi dari tipe G umum dan tipe P umum menjadi kombinasi tipe G dan tipe P yang tidak umum. Genotipe tersebut antara lain adalah G1P[4], G2P[8], G4P[4]. Tipe G1P[4] dan G2P[8], juga terdeteksi pada penelitian sebelumnya di Indonesia dengan prevalensi <1% (Putnam *dkk*,

2007). Satu galur genotipe G1P[4] dan 11 galur genotipe G2P[8] pernah ditemukan di Amerika Utara dalam rotavirus survey tahun 2005-2008 (Hull JH *dkk*, 2011). Genotipe G2P[8] juga pernah teridentifikasi di Australia pada survey nasional tahun 2009-10 (Kirckwood, *dkk*. 2010), dan di Brazil tahun 1997-1998 (Araujo IT. *dkk*, 2001). Tidak seperti genotipe G1P[4] dan G2P[8], genotipe G4P[4] belum pernah ditemukan di Indonesia pada penelitian sebelumnya. Genotipe ini tergolong jarang, dan baru dilaporkan diidentifikasi di Manipal, India tahun 2011, diisolasi dari pasien yang menderita diare parah dan dirawat di rumah sakit (Mukherjee A, *dkk*, 2011).

Ditemukannya galur-galur baru yang merupakan kombinasi tidak umum tersebut diduga merupakan hasil *reassortment intra spesies*; pada saat dua galur umum rotavirus yang biasa menginfeksi manusia (*human rotavirus*) menginfeksi satu individu. *Reassortment* juga bisa terjadi interspesies, yaitu antara galur *human rotavirus* dengan galur rotavirus yang biasa menginfeksi hewan (*animal rotavirus*). Kedua *reassortment*, dan *intragenic recombination*, serta (*multiple*) substitusi nukleotida merupakan mekanisme evolusi natural rotavirus (Ramig, 1997; Estes, 2001), yang mungkin telah terjadi dengan intensitas tinggi di daerah penelitian ini. Hal ini dikuatkan dengan ditemukannya satu kasus tipe G12 yang berkombinasi dengan P[6] (Wulan *dkk*, 2010) pada tahun 2007 dari bayi berumur 1 bulan yang dirawat di rumah sakit di Jakarta, dalam penelitian payung. Genotipe G12P[6] tersebut untuk pertama kalinya ditemukan di Indonesia. Besar kemungkinan tipe G12 ini semakin besar prevalensinya, dan menambah besar variabilitas genotipe tidak umum yang bersirkulasi di Indonesia.

Genotipe kombinasi dari tipe G umum dan tipe P yang tidak umum antara lain adalah G1P[9], G2P[9], G4P[9], G1P[10], G2P[10], G1P[11], G2P[11]. Tipe P[9], P[10], dan P[11] ini sangat jarang menginfeksi manusia, asalnya hanya menginfeksi hewan. Ketiga tipe P tersebut mempunyai prevalensi rendah, yaitu <1%. Dalam penelitian sebelumnya tahun 2003-2004 oleh Putnam *dkk* (2007), ketiga tipe P tidak umum ini juga telah terdeteksi dengan prevalensi rendah, namun tidak terdeteksi dalam penelitian tahun 2006 oleh Sunarto *dkk* (2008). Pada umumnya tipe P[9] hanya menginfeksi kucing, tipe P[10] menginfeksi kuda, dan tipe P[11] menginfeksi sapi dan kambing (Kobayasi, 2007). Tipe P[9] pernah ditemukan di Bangladesh pada survey nasional th 2000-2007 (Rahman M, 2007). Tipe P[11] dilaporkan terdeteksi juga di India (Sharma, 2008), dan kemudian dijadikan sebagai galur calon vaksin yang diproduksi di India. Peneliti menduga; bahwa ketiga galur tersebut dapat menginfeksi manusia karena mungkin sebagian populasi penelitian hidup berdekatan atau bahkan bersama ketiga jenis hewan tersebut. Kondisi kehidupan tersebut umum ditemukan pada daerah-daerah rural di Indonesia. Ditemukannya galur baru yang *emergence* ini diduga menginfeksi manusia dengan diawali adanya hasil *reassortment (reassortant)* antara *human rotavirus* dan *animal rotavirus* di alam, atau akibat transmisi langsung galur *animal rotavirus* ke manusia. Secara *independent*, dari analisa sederhana P[10] dan P[11] terhadap keparahan diare, mengindikasikan bahwa kedua tipe P tidak umum ini menimbulkan prevalensi keparahan yang jauh lebih tinggi (1,8 kali) dibandingkan dengan tipe P lainnya (data tidak disajikan).

Genotipe tidak umum yang ditemukan juga merupakan kombinasi dari tipe G tidak umum dan tipe P umum. Genotipe tersebut antara lain G9P[4], G9P[6],

G9P[8], GNT[4], GNT [6], GNT[8]. Tipe G9 merupakan tipe G tidak umum yang mulai banyak ditemukan di beberapa negara, khususnya di Asia, misalnya India (Ramani & Kang, 2007), Bangladesh (Rahman *dkk.*, 2007), Cina (Orenstein *dkk.*, 2007), dan beberapa negara di Eropa tengah-tenggara yang dirangkum oleh Tcheremenskaia *dkk.* (2007). Dari hasil satu percobaan klinis (*clinical trial*) oleh Linhares *dkk.* (2006) menunjukkan bahwa infeksi oleh rotavirus tipe G9 mengakibatkan diare dengan kategori parah, yaitu dengan rata-rata total skor vesikari lebih tinggi (rata-rata total skor=16) dari pada infeksi oleh tipe G1 (rata-rata total skor=11), dengan durasi diare lebih panjang, frekuensi rata-rata diare tiap hari nya lebih tinggi, durasi muntah lebih lama, mengalami dehidrasi lebih berat, dan diperlukan perawatan rumah sakit lebih tinggi.

Genotipe kombinasi campuran lebih dari satu tipe G dan satu tipe P, atau kebalikannya yang ditemukan disini antara lain; G2G4G9P[4], G2G4G9P[8], G2G4G9P[10], G1G4G9P[4], G1G4G9P[6], G1G4G9P[8], G1P[4]P[8], G2P[4]P[6], G9P[4]P[8]. Dan genotipe kombinasi tipe G dan tipe P dimana keduanya campuran lebih dari satu tipe G dan P, antara lain adalah G4G9P[4]P[8], G4G9P[6]P[11], G4G9P[8]P[11]. Dengan ditemukannya galur kombinasi campuran lebih dari satu tipe G dan satu tipe P, atau kebalikannya, atau keduanya campuran lebih dari satu tipe G dan P, mengisyaratkan bahwa peristiwa *reassortment* antar galur rotavirus di alam masih terus (konstan) terjadi, dan berintensitas tinggi. Keadaan ini dapat terjadi pada daerah-daerah yang endemis rotavirus dengan keanekaragaman yang tinggi akan genotipe rotavirus yang bersirkulasi, seperti di daerah penelitian khususnya dan Indonesia pada umumnya.

Faktor lain yang mungkin menunjang adalah akibat dari kepadatan penduduk di daerah penelitian, dengan frekuensi dan probabilitas kontak orang dengan orang yang tinggi, serta pengetahuan pencegahan penularan yang kurang sehingga meningkatkan kemungkinan terjadinya transmisi rotavirus antar manusia. *Reassortment* antar galur rotavirus juga dimungkinkan karena struktur genom rotavirus yang bersegmen, sehingga terjadi pertukaran segmen antar genom pada kejadian infeksi dua atau lebih galur rotavirus dalam satu sel. Hal ini sesuai dengan yang dinyatakan Gentsch (2009) bahwa genotipe rotavirus sangat bervariasi di negara sedang berkembang dengan pendapatan rendah; dan seringkali ditemukan genotipe yang unik/spesial, yang kadang mempunyai prevalensi lebih tinggi dari pada genotipe yang umum ditemukan di dunia.

Keberadaan galur-galur yang tidak umum tersebut, bersama dengan keberadaan enteropatogen lain, dan status nutrisi bayi yang rendah di negara-negara sedang berkembang akan dapat mengakibatkan penurunan efikasi vaksin (Parashar *dkk*, 1998). Hal senada disampaikan Ramani dan Kang (2007) dari hasil review artikel mereka bahwa perbedaan variasi (distribusi) genotipe di negara-negara sedang berkembang dengan negara maju akan berdampak pada komposisi vaksin rotavirus, serta kemungkinan adanya koinfeksi dengan enteropatogen lain akan berdampak pada perbedaan cara pemberiannya antara negara sedang berkembang dan negara maju. Oleh karena itu, vaksin rotavirus untuk bayi-bayi di Indonesia seharusnya di desain dengan memperhatikan karakter genetik rotavirus yang bersirkulasi di Indonesia sebagaimana yang dihasilkan dalam penelitian ini agar diperoleh proteksi yang maksimal dan tidak membahayakan bagi bayi-bayi di Indonesia.

#### 6.4 KEJADIAN KEPARAHAN DIARE

Cara menilai tingkat keparahan diare ada bermacam-macam. Para peneliti terdahulu ada yang melakukan penilaian berdasarkan lamanya (hari) yang dialami penderita diare dan atau frekuensi/ banyaknya episode diare yang terjadi dalam 24 jam (Bhandari *dkk*, 2002), atau diperlukannya perawatan di rumah sakit karena mengalami dehidrasi, ditemukan darah dalam feses, atau/ dan sakit perut yang hebat (Schiller, 2007), atau membandingkan kenaikan suhu badan, adanya muntah, banyaknya episode diare tiap 24 jam, dan lamanya menderita diare (Sazawal *dkk* (1995), atau melakukan pengukuran tingkat keparahan dehidrasi saja (Bern *dkk*, 1992). Pengukuran dengan menggunakan sistim skoring pertama dilakukan oleh Flores *dkk* (1987) dan kemudian disempurnakan oleh Ruuska dan Vesikari (1990). Sistim skor ini banyak diaplikasikan untuk menilai derajat keparahan diare dari responden dalam beberapa penelitian evaluasi keberhasilan vaksin rotavirus di beberapa negara akhir-akhir ini. Dengan modifikasi di beberapa faktor penyusun sistim skor agar sesuai dengan situasi Yankes di Indonesia, sistim skor Ruuska & Vesikari (1990) yang dipergunakan dalam penelitian ini diharapkan dapat bermanfaat dan dapat diaplikasikan pada penilaian status keparahan diare di klinik dan utamanya pada penelitian-penelitian kesehatan selanjutnya.

Secara keseluruhan, proporsi diare parah pada populasi yang terinfeksi rotavirus saja (45,8%) hampir sama dengan proporsi diare parah pada populasi yang

terinfeksi rotavirus plus koinfeksi dengan patogen lain (46,8%). Hal ini menandakan bahwa adanya koinfeksi dengan patogen lain tidak tentu merubah derajat keparahan diare infeksi akut karena rotavirus.

Proporsi diare parah di rumah sakit (50,5%) jauh lebih tinggi dari pada proporsi diare parah di puskesmas (5,4%). Sedangkan, proporsi infeksi rotavirus genotipe GP tidak umum pada subyek yang berobat di rumah sakit hampir sama dengan proporsi infeksi rotavirus genotipe GP tidak umum pada subyek yang berobat di puskesmas. Fenomena ini akan dapat menjadi bukti tambahan bahwa kejadian keparahan tidak *monocausal*; tidak oleh peranan faktor genetik rotavirus saja. Meskipun demikian, penelitian ini juga membuktikan bahwa prevalensi keparahan yang diakibatkan oleh rotavirus genotipe tidak umum lebih tinggi dari pada prevalensi keparahan yang disebabkan oleh rotavirus genotipe umum. Sehingga hal ini memberikan bukti bahwa genetik rotavirus secara signifikan berperan pada kejadian keparahan diare yang diakibatkannya.

#### 6.5 HUBUNGAN GENETIPE ROTAVIRUS DAN KEPARAHAN DIARE

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa secara keseluruhan genotipe GP tidak umum rotavirus memberikan risiko lebih tinggi untuk terjadinya diare parah dari pada genotipe GP umum rotavirus. Perbedaan risiko tersebut terjadi pada populasi yang terinfeksi rotavirus saja maupun pada populasi yang terinfeksi rotavirus dan koinfeksi dengan patogen lain, dengan besar PR yang hampir sama pada kedua populasi. Hasil ini dapat memberikan satu kenyataan bahwa adanya koinfeksi



dengan patogen lain tidak merubah besarnya risiko infeksi rotavirus pada keparahan diare. Hal ini tidak sejalan dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Grimprel *dkk* (2008) dalam penelitian metaanalisisnya, bahwa adanya koinfeksi dengan astrovirus atau koinfeksi dengan bakteri akan menyebabkan diare yang lebih parah dari pada diare yang disebabkan oleh infeksi rotavirus saja. Tetapi, tidak demikian jika koinfeksi dengan parasit/protozoa. Namun, penilaian keparahan pada penelitian tersebut berdasarkan lamanya hari dan frekuensi terjadinya diare saja.

Pada penelitian ini terlihat adanya perbedaan nilai PR keparahan diare antara genotipe tidak umum dan genotipe umum pada strata BB, TB, BB/TB, dan pemberian awal AB karena adanya koinfeksi dengan patogen lain. Pada populasi terinfeksi rotavirus saja, kelompok dengan kondisi BB rendah, *Stunting*, dan diberi terapi AB awal; nilai PRs untuk keparahan diare antara genotipe tidak umum dan genotipe umum adalah lebih tinggi dari pada kelompok dengan kondisi BB normal, TB normal, dan tidak diberi terapi AB awal. Tetapi kondisi ini menjadi kebalikannya pada populasi terinfeksi rotavirus dan koinfeksi dengan patogen lain. Oleh karena itu, dapat dikatakan bahwa infeksi rotavirus genotipe tidak umum saja dan dengan kondisi BB kurang atau *stunting*, lebih beresiko untuk menjadi parah diare yang dideritanya. Selain itu, pemberian terapi AB awal pada kelompok yang terinfeksi rotavirus saja justru akan meningkatkan resiko terjadinya keparahan pada penderitanya. Pemberian AB pada penderita yang terinfeksi rotavirus saja akan mematikan bakteri alamiah yang ada dalam usus yang seharusnya berfungsi juga sebagai pertahanan pertama (*innate immunity*). Kondisi tersebut menginduksi terjadinya AAD, dan memperparah diare infeksi

rotavirus. Namun, pemberian terapi AB awal ini akan memberikan proteksi terjadinya keparahan jika infeksi rotavirus disertai dengan adanya koinfeksi dengan patogen lain.

Secara keseluruhan dan berdasarkan stratifikasi pada variabel-variabel faktor risiko penyerta, nilai PR genotipe GP tidak umum dan umum rotavirus sederajat dengan nilai PR tipe G tidak umum dan umum. Dengan demikian dapat dikatakan bahwa protein VP7 yang menyandi tipe G berperan utama pada hubungan genotipe rotavirus terhadap kejadian keparahan. Beberapa penelitian sebelumnya yang juga menemukan bahwa protein VP7 yang menyandi tipe G berperan utama pada hubungan genotipe rotavirus terhadap kejadian keparahan adalah hasil penelitian Linhares *dkk* (2006) yang mendapati tipe G9 mengakibatkan keparahan diare lebih tinggi dari pada tipe G1 pada populasi bayi di Amerika Latin. Protein VP7 dikode oleh RNA segmen 7, 8, dan 9, tersusun oleh 326 asam amino, dan bertindak sebagai antigen netralisasi. Oleh karena itu reaksi antibodi netralisasi tubuh ditujukan terutama pada protein VP7 rotavirus ini. Sehingga, dengan karakter baru dari protein VP7 pada genotipe tidak umum tersebut dapat menghindar dari antibodi yang dimiliki bayi atau anak yang diperoleh dari ibu baik transplasental maupun melalui ASI yang didapatkan. Oleh karena itu, protein ini dianggap sebagai antigen paling penting untuk imunisasi dalam mendapatkan proteksi terhadap rotavirus (Kobayasi *dkk*, 2007; Ramig, 2004; ).

Tipe P (gen VP4) rotavirus tidak mempunyai peran yang sama dengan tipe G (gen VP7) rotavirus; karena nilai PR keseluruhan dan stratifikasi mendekati satu. Hasil penelitian ini mengindikasikan bahwa tipe P tidak umum dan tipe P umum

memberikan pengaruh yang tidak berbeda terhadap kejadian keparahan. Dengan demikian dapat dikatakan bahwa karakter gen VP4 tidak ikut menentukan kejadian keparahan.

Gen VP4 yang merupakan salah satu protein penutup luar (*outer capsid structural proteins*) yang dikode oleh RNA segmen 4, terdiri dari dua protein VP8 dan VP5 yang dibatasi oleh posisi pemotongan oleh trypsin dan tersusun oleh 775 asam amino; merupakan daerah antigenik minor. Offit *dkk* (1986) mengatakan bahwa protein VP4 ini berperan pada adaptasi rotavirus pada pertumbuhannya di kultur sel, serta mengontrol infektivitas virus. Namun Broome *dkk* (1993) menemukan dari percobaan binatangnya bahwa VP4 bukan yang petanggung jawab utama pada virulensi dan bukan yang menentukan kemampuan rotavirus untuk dapat menyebar secara efisien (*host range restriction*). Protein VP4 berfungsi pada penempelan sel (*cell attachment*), antigen netralisasi, hemaglutinasi, dan *protease-enhanced infectivity* (Ramig *dkk*, 1997).

Hasil penelitian ini mencerminkan bahwa adanya perubahan karakter gen VP4, yang ditunjukkan dengan terbentuknya tipe P tidak umum, tidak ikut menentukan perubahan fenotipe rotavirus.

Penelitian ini mandapatkan bahwa karakter genotipe GP dalam kaitannya dengan kejadian keparahan diare diperankan terutama oleh karakter gen VP7 (tipe G) rotavirus, dan tidak oleh protein gen VP4 (tipe P). Genotipe GP tidak umum diduga mempunyai kemampuan lebih tinggi pada proses internalisasi infeksi yaitu fusi, kemudian memperbanyak diri di dalam sel target. Peneliti juga menduga

bahwa dengan adanya proses mutasi, *reassortment*, dan rekombinasi hingga membentuk genotipe baru yang tidak umum ditemukan, tidak tertutup kemungkinan terjadi perubahan karakter pada gen NSP4 juga yang dapat menyebabkan toxin enterovirus disekresi lebih banyak, sehingga terjadi kerusakan enterosit dan vili lebih parah. Kondisi tersebut akan mengakibatkan diare yang lebih parah juga. Keadaan tersebut kemungkinan terjadi karena selain rotavirus dengan genotipe tidak umum dapat menghindari imunitas, juga karena bayi tidak mendapatkan antibodi yang sesuai dari ibunya dan tidak cukup memberikan proteksi.

#### 6.6 PENGARUH FAKTOR RISIKO PENYERTA LAIN PADA HUBUNGAN GENOTIPE ROTAVIRUS DAN KEPARAHAN DIARE

Keparahan diare terjadi tidak hanya disebabkan oleh faktor virus nya saja, namun juga faktor dari penjamu (*host factors*), terutama respon imun *innate* atau *adaptive* yang berperan penting pada perkembangan penyakit di intestinum dan penyebaran sistemik nya. Menurut Ramig (2004); patofisiologi infeksi rotavirus bersifat multifaktor, berkaitan dengan terjadinya malabsorpsi karena luasnya penyebaran infeksi pada usus intestinum (usus halus) hingga terjadi kerusakan enterosit dan vili-vili usus, dan akibat sekresi NSP4 (enterotoksin virus). Namun hal ini pada saat ini masih lebih banyak diteliti pada binatang percobaan.

Berdasarkan stratifikasi yang dilakukan pada masing-masing faktor risiko penyerta, hasil penelitian ini menyatakan bahwa pada strata yang berbeda dari

jenis kelamin, umur, status nutrisi, status ASI, pendidikan Ibu, dan terapi ORS dan AB awal dirumah; mempunyai nilai PRs genotipe tidak umum dan genotipe umum terhadap keparahan diare yang berbeda pula. Namun demikian, tidak semua PRs yang berbeda tersebut berbeda signifikan. Perbedaan prevalensi keparahan karena genotipe tidak umum dan prevalensi keparahan karena genotipe umum ditemukan signifikan pada kelompok laki-laki, pada kedua kelompok umur, kelompok BB kurang dan BB normal, kelompok yang mendapatkan ASI  $\geq 6$  bulan, kelompok subyek dengan ibu berpendidikan rendah dan ibu berpendidikan menengah, serta kelompok yang mendapat terapi ORS awal dan kelompok yang mendapat terapi AB awal dirumah.

Tetapi hasil penelitian ini menunjukkan bahwa analisa pengurangan pada model utama (*Gold C-PH model*) oleh *Reduced Cox-proportional hazard model* (*Reduced C-PH model*), diketahui bahwa tidak satupun dari variabel faktor risiko penyerta yang memberikan efek konfounding pada hubungan genotipe rotavirus dan kejadian keparahan diare.

Dari hasil analisa statistik dengan multivariat model interaksi dan perhitungan uji *Breslow-day*, diperoleh hasil bahwa faktor status nutrisi dengan ukuran berat badan terhadap tinggi badannya terbukti memodifikasi efek genotipe rotavirus terhadap keparahan diare. Menurut Brown (2003), faktor malnutrisi yang sudah ada pada penderita (*preexisting malnutrition*) berhubungan dengan peningkatan status keparahan penyakit diare. Hal tersebut didukung oleh hasil penelitian Nitiema *dkk* (2011) pada populasi anak-anak balita, bahwa balita dengan kondisi kurang menyebabkan diare yang lebih parah dari pada balita dengan nutrisi

normal. Pada penelitian dengan binatang percobaan, Uhnoo *dkk* (1990) dengan menggunakan binatang percobaan pada mencit, menemukan bahwa mencit yang dikondisikan malnutrisi dan diinokulasi dengan rotavirus mengalami diare dengan gejala lebih parah dan waktu diare lebih lama dari pada mencit yang dikondisikan nutrisinya normal dan diinokulasi dengan rotavirus.

Penelitian serupa oleh Zijlstra *dkk* (1999) tetapi dengan menggunakan binatang piglet yang dikondisikan malnutrisi dan kontrol dengan kondisi nutrisi normal dan kedua kelompok diinokulasikan dengan rotavirus, mendapatkan hasil yang mendukung. Kelompok Piglet dengan kondisi malnutrisi mengalami diare dan kerusakan intestinum lebih lama (yaitu terdeteksi sampai dengan hari ke 16) dari pada piglet dengan status nutrisi normal. Hal tersebut berhubungan dengan lebih panjangnya ekspresi mediator lokal (prostaglandin PGE2 intestinum) dan ekspresi *major Histocompatibility complex* kelas I (MHCI) sebagai marker untuk inflamasi lokal pada intestinum. Sedangkan pada kelompok piglet dengan kondisi nutrisi normal, kedua marker biologi tersebut sudah kembali pada kadar normal pada hari ke 9. Pada kelompok Piglet dengan kondisi malnutrisi juga teridentifikasi tidak mampu memberikan respon imun seperti halnya kelompok dengan kondisi nutrisi normal. Hal tersebut terbukti dengan tidak meningkatnya ekspresi MHC kelas II (MHCII), CD4 dan CD8 sel T limfosit. Sehingga kondisi nutrisi *wasting* jika diderita subyek akan menambah resiko keparahan diare yang dideritanya.

Namun, pada penelitian ini diperoleh hasil bahwa Efek modifikasi dari status nutrisi pada peran genotipe rotavirus terhadap keparahan diare yang diakibatkannya tidak terlihat pada strata dengan status nutrisi normal dan

kelompok dengan status nutrisi *wasting*. Pada kedua kelompok tersebut efek genotipe GP / tipe G tidak umum terhadap keparahan diare dapat dikatakan tidak berbeda, karena kedua kelompok tersebut mempunyai PR yang hampir bisa dikatakan sama. Efek modifikasi dari status nutrisi pada hubungan genotipe rotavirus dengan keparahan diare tersebut terjadi pada strata status nutrisi yang tidak diketahui.

Kelompok subyek pada strata status nutrisi tidak diketahui ini mempunyai karakter (pola proporsi) jenis kelamin, umur, faktor pemberian ASI, pemberian ORS awal, serta faktor koinfeksi dengan patogen enterik lain hampir sama dengan kelompok subyek pada strata status nutrisi normal dan kelompok subyek pada strata dengan status nutrisi *wasting*, dengan sedikit perbedaan pada faktor pendidikan ibu, dan faktor gejala dehidrasi. Proporsi pendidikan tingkat menengah dari ibu subyek pada kelompok dengan status nutrisi tidak diketahui (73%) lebih tinggi dari pada kelompok dengan status nutrisi normal (57%) dan *wasting* (54%), dan sebaliknya dengan proporsi tingkat pendidikan tingkat rendah dan tinggi pada kelompok tersebut lebih rendah.

Hal khusus yang menjadi karakter kelompok subyek pada strata status nutrisi tidak diketahui ini adalah bahwa sebagian besar subyek (65%) sudah mendapat antibiotik (AB) dirumah, padahal 91% subyek pada kelompok ini hanya terinfeksi oleh rotavirus saja, tidak mengalami koinfeksi dengan patogen lain. Proporsi subyek yang sudah mendapat AB dirumah tersebut jauh lebih tinggi dari pada proporsi pada kelompok subyek dengan status nutrisi *wasting* (37%) dan kelompok subyek dengan status nutrisi normal (40%). Demikian juga dengan

proporsi genotipe GP tidak umum yang menginfeksi kelompok subyek pada strata status nutrisi tidak diketahui lebih tinggi (52%) dari pada proporsi genotipe GP tidak umum yang menginfeksi kelompok subyek pada strata status nutrisi wasting (46%) dan normal (47%).

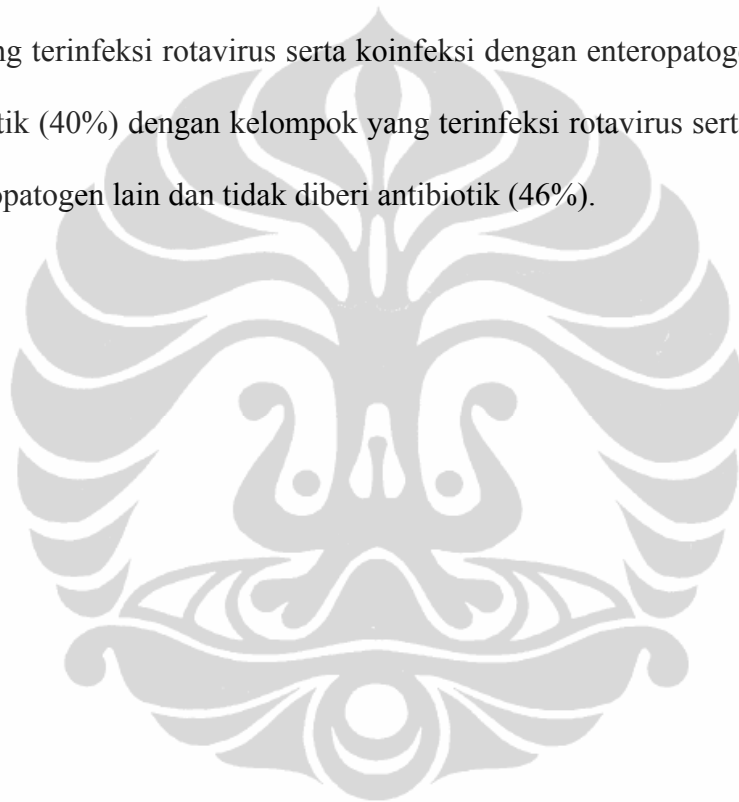
Dari 654 subyek pada kelompok strata status nutrisi tidak diketahui ini, diketahui bahwa 26% mengalami berat badan untuk umurnya kurang, dan 1,2% mengalami *stunting*. Dengan demikian dapat dikatakan bahwa 27,2% subyek pada kelompok ini mengalami masalah nutrisi, sedangkan selebihnya tidak diketahui status nutrisinya, apakah *underweight*, *stunting*, *wasting*, atau normal (data lengkap dapat dilihat pada Lampiran 4).

Oleh karena itu, dengan karakter subyek pada kelompok strata status nutrisi tidak diketahui ini, dan hampir tidak berbedanya PR untuk hubungan genotipe rotavirus dan kejadian keparahan diare pada strata status nutrisi normal dan *wasting*, maka dapat dikatakan bahwa efek modifikasi dari status nutrisi terhadap peran genotipe rotavirus pada kejadian keparahan diare yang diakibatkannya tersebut lebih dikarenakan adanya faktor sudah diberikannya antibiotik dirumah.

Infeksi rotavirus akan mengakibatkan inflamasi dan kerusakan intestinum karena adanya proses replikasi rotavirus pada lisisnya enterosit intestinum sehingga terjadi pengurangan kemampuan asorpsi dan aktifitas enzimatik pada intestinum sehingga terjadi diare. Pengurangan kemampuan atau kegagalan mengasorpsi makanan yang masuk inipun dapat dikategorikan sebagai malnutrisi. Dengan pemberian antibiotik dan kondisi malnutrisi pada diare karena infeksi rotavirus



saja, terutama oleh rotavirus genotipe tidak umum, akan menambah kerusakan intestinum dan mematikan kuman komensal, sehingga mengakibatkan diare yang lebih parah dan lebih lama. Pada penelitian ini diperoleh perbedaan prevalensi diare parah pada kelompok yang terinfeksi rotavirus saja dan diberi antibiotik (45%) dengan kelompok yang terinfeksi rotavirus saja dan tidak diberi antibiotik (41%). Dan sebaliknya, diperoleh perbedaan prevalensi diare parah pada kelompok yang terinfeksi rotavirus serta koinfeksi dengan enteropatogen lain dan diberi antibiotik (40%) dengan kelompok yang terinfeksi rotavirus serta koinfeksi dengan enteropatogen lain dan tidak diberi antibiotik (46%).



## BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN

### 7.1 KESIMPULAN

1. Keanekaragaman genotipe rotavirus yang bersirkulasi di daerah penelitian sangat tinggi.
  - a. Ditemukan 7 variasi genotipe umum, dan 52 variasi genotipe tidak umum.
  - b. Genotipe umum G1P[8] dan genotipe tidak umum G4G9P[8] merupakan genotipe dengan prevalensi tertinggi pada masing-masing kelompoknya.
  - c. Pada kelompok genotipe umum, G2P[4] merupakan genotipe tertinggi kedua, dan G1P[6] diurutan ketiga. Genotipe G3P[6] dan G4P[6] masing-masing ditemukan hanya satu dari kasus.
  - d. Pada kelompok genotipe tidak umum, G9P[8] merupakan genotipe tertinggi kedua, dan G1P[4] diurutan ketiga.
  - e. Rotavirus genotipe tidak umum terdistribusi merata keseluruhan daerah penelitian.
  - f. Prevalensi genotipe tidak umum dapat dikatakan seimbang dengan prevalensi genotipe umum, baik antara rumah sakit dan puskesmas, maupun dalam satu kota dengan kota lainnya, meskipun tidak tepat sama.
2. Rotavirus genotipe GP tidak umum menimbulkan risiko terjadi diare parah lebih tinggi dari pada genotipe GP umum. Secara umum, tanpa memperhatikan faktor risiko penyerta lain; genotipe tidak umum mempunyai PR 1,2 kali lebih besar dari pada genotipe umum dalam

kaitannya dengan keparahan diare yang diakibatkannya. Karakter gen VP7 (tipe G) berperan penting dan menentukan peran genotipe GP dalam kaitannya dengan risiko keparahan diare yang diakibatkannya.

3. a) Faktor umur tidak memberikan efek modifikasi pada peran genotipe rotavirus pada kejadian keparahan diare, tapi secara independen menjadi faktor risiko pada kejadian keparahan diare. Subyek pada kelompok umur 1-12 bulan mempunyai risiko 1,2 kali lebih tinggi diarenya menjadi parah jika terinfeksi rotavirus genotipe tidak umum dari pada subyek pada kelompok umur 13-59 bulan.
  - b) Status nutrisi berat badan (BB) terhadap tinggi badannya (TB) memodifikasi efek peran genotipe rotavirus pada kejadian keparahan diare.
  - c) Pemberian antibiotik sendiri dirumah tidak terbukti memberikan efek modifikasi pada peran genotipe rotavirus terhadap kejadian keparahan diare, tetapi secara independen menjadi faktor risiko pada kejadian keparahan diare. Sehingga, jika pemberian antibiotik sendiri dirumah tidak dilakukan akan merupakan proteksi (0,8 kali) untuk terjadinya diare parah.
4. Adanya koinfeksi dengan patogen lain (bakteri atau/ dan parasit) pada infeksi rotavirus disini tidak signifikan merubah derajat keparahan diare infeksi akut yang diakibatkannya.
  5. Variabel-variabel jenis kelamin, umur, status nutrisi, status ASI, pendidikan Ibu, terapi ORS dan AB awal dirumah tidak memberikan efek konfounding pada hubungan genotipe rotavirus dan kejadian keparahan diare.

## 7.2 SARAN

Berdasarkan temuan-temuan yang dihasilkan dari penelitian ini, maka dapat disarankan kepada:

### 1. Praktisi Kesehatan, Pemerintah dan Institusi terkait

- a). Bagian Promosi Kesehatan KemenKes; untuk menambahkan atau menggalakkan **Peringatan** untuk tidsak memberikan antibiotik sendiri dirumah, agar tidak memperparah diare infeksi yang disebabkan oleh rotavirus, dan pemakaian antibiotik skala nasional tetap rasional dan terkendali.
- b). Petugas medis dan paramedis di Yankes (Puskesmas dan Poliklinik rumah sakit), atau petugas posyandu; perlu terus menyampaikan kepada para ibu bayi dan balita mengenai cara-cara yang benar dan higienis akan pemberian cairan rehidrasi melalui oral pada anaknya yang sakit diare, dirumah.
- c). Direktorat Jendral Bina Gizi dan Kesehtan Ibu dan Anak, KemenKes, untuk memperhatikan lebih akan hal-hal yang diperlukan untuk meningkatkan status nnutrisi bayi dan balita di Indonesia
- d). Direktorat Jendral Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan (P2PL) KemenKes, untuk lebih memperhatikan bayi berumur 1-12 bulan pada program-program pencegahan dan pengendalian penyakit diare, karena akan berisiko lebih tinggi untuk menjadi parah diare yang dideritanya, dari pada anak-anak umur yang lain.

## 2. Ilmuwan (khususnya pemerhati rotavirus)

- a). Tingginya keaneka ragaman genotipe rotavirus yang bersirkulasi di Indonesia khususnya di daerah penelitian hendaknya menjadi perhatian (*awarness*) dan dasar pengetahuan (*acuan*) dalam menentukan desain vaksin rotavirus terbaik yang akan diterapkan di Indonesia, agar diperoleh proteksi yang maksimal untuk populasi bayi dan balita di Indonesia.
- b). Dilakukan penelitian lanjutan (serupa) dengan metode yang lebih tepat, yaitu identifikasi genotipe rotavirus dengan menggunakan primer dan probe yang lebih *update*, dan metode penelitian yang lebih tepat dalam menilai keparahan yaitu metode kohort, sehingga akan diperoleh hasil yang lebih baik, yaitu keaneka ragaman genotipe rotavirus yang lebih banyak, dan penilaian keparahan dengan sistim skor yang lebih tepat dimana responden diamati sejak belum sakit – sakit diare - hingga sakit diare nya sembuh.
- c). Dilakukan surveilen berkelanjutan mengenai keanekaragaman dan distribusi genotipe rotavirus yang besirkulasi di Indonesia untuk mengidentifikasi adanya potensi mutasi atau reassortment pada gen-gen yang berkaitan dengan fenotipe virulensinya, dan untuk memonitor desain vaksin rotavirus agar tetap terjaga efikasinya.

## DAFTAR ACUAN

- Abid, I., Guix, S., Aouni, M., Pintó, R., & Bosch, A. (2007). Detection and characterization of human group C rotavirus in the pediatric population of Barcelona, Spain. *Journal of Clinical Virology*, 38, 78–82.
- Ahmed, H.M., Coulter, J.B.S., Nakagomi, O., Hart, C.A., Zaki, J.M., Al-Rabaty, A.A., Dove W., & Cunliffe, N.A. (2006). Molecular characterization of rotavirus gastroenteritis strains, Iraqi Kurdistan. *Emerging Infectious Diseases*, 12(5): 824–826.
- Araújo, I.T., Ferreira, M.S.R., Fialho, A.M., Assis, R.M., Cruz, C.M., Rocha, M., and Leite, J.P. (2001). Rotavirus genotypes P[4]G9, P[6]G9, and P[8]G9 in hospitalized children with acute gastroenteritis in Rio de Janeiro, Brazil. *Journal of Clinical Microbiology*, 39:1999-2001.
- Axelsson, O., Fredriksson, M., and Ekberg, K. (1994). Use of the prevalence ratio vs the prevalence odds ratio as measure of risk in cross sectional studies. *Occupational and Environmental Medicine*, 51:574.
- Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan (Balitbangkes), Departemen Kesehatan RI. (2008). *Laporan Hasil Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) Nasional 2007*. Jakarta: Author.
- Barros, A.J.D., and Hirakata, V.N. (2003). Alternatives for logistic regression in cross-sectional studies: an empirical comparison of models that directly estimate the prevalence ratio. *BMC Medical Research Methodology*, 3:21.
- Bern, C., Unicomb, L., Gentsch, J.R., Banul, N., Yunus, M. (1992). Rotavirus Diarrhea in Bangladeshi Children: Correlation of Disease Severity with Serotypes. *Journal of Clinical Microbiology*, (30);12:3234–3238.
- Bhandari, N., Bahl, R., Taneja, S., Strand, T., Melbak, K. (2002). Substantial reduction in severe diarrheal morbidity by daily zinc supplementation in young north Indian children. *Pediatric*, 109:e86.
- Black, R.E., Morris, S.S., and Bryce, J. (2003). Where and why are 10 million children dying every year? *Lancet*, 361:2226–2234.
- Black, R.E., Diarrheal Diseases. In: Nelson KE, William CM, Graham NMH, eds. (2001). *Infectious Disease Epidemiology, Theory and Practice*. Maryland: Aspen Publishers, Inc.,497-517.
- Brandt, C.D., Kim, H.W., Rodriguez, W.J., Arrobio, J.O., Jeffries, B.C., Parrott, R.H. (1982). Rotavirus gastroenteritis and wheather. *Journal of Clinical Microbiology*, 16(3):478-482.

- Britton, R.A. and Versalovic. (2008). Probiotic and gastrointestinal Infection. *Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases*. Article ID 290769.
- Brooks, G.F., Butel, J.S., & Morse, S.A. (2005). *Mikrobiologi kedokteran*. Buku 2. Terj. dari *Jawetz, Melnick, & Adelberg's medical microbiology*. 22nd ed., oleh Widorini N. Salemba Medika, Jakarta: x + 507 hlm.
- Brooks, G.F., Carroll, K.C., Butel, J.S., Morse, S.A. (2007). *Medical microbiology*. 24<sup>th</sup> ed. New York : McGrawHill.
- Broome, R.L., Vo, P.T., Ward, R.L., Clark, H.F., and greenberg, H.B. (1993). Murine rotavirus genes encoding outer capsid proteins VP4 and VP7 are not major determinants of host range restriction and virulence. *J. Virology*, 67(5): 2448-2455
- Brown, K.H. (2003). Diarrhea and malnutrition. *Journal of Nutrition*, 133:3285–3325.
- Butte, N.F., Lopez-Alarcon, M.G., Garza, C. (2002). World Health Organization (WHO). Nutrient Adequacy of exclusive breast feeding for the term infant during the first six months of life. *Geneva*.
- Caballero, B., Maqbool, A., (2003). International Nutrition., In: Walker WA., Watkins JB., Duggan C., eds. *Nutrition in Pediatrics*. London: BC Decker Inc. 195–204.
- Cama, R.I., Parashar, U.D., Taylor, D.N., Hickey, T., Figueroa, D. (1999). Enteropathogen and other factors associated with severe disease in children with acute watery diarrhea in Lima, Peru. *Journal Infectious Diseases*, 179:1139–44.
- Carmona, R.C.C., Timenetsky, M.C.S.T., Morillo, S.G., & Richtzenhain, L.J. (2006). Human rotavirus serotype G9, São Paulo, Brazil, 1996–2003. *Emerging Infectious Diseases*, 12(6): 963–968.
- Cascio, A., Vizzi, E., Alaimo, C., Arista, S. (2001). Rotavirus Gastroenteritis in Italian Children: Can Severity of Symptoms Be Related to the Infecting Virus. *Clinical Infectious Diseases*, 32: 1126–1132.
- CDC/ DHSS. Managing Acute Gastroenteritis Among Children. (2003). *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 21(52).
- Center for Disease Control and Prevention. (1992). The Management of Acute Diarrhea in Children: Oral Rehydration, maintenance, and Nutritional Therapy. *MMWR*. 41(No.RR-16):(inclusive page numbers).
- Checkley, W., Buckley, G., Gilman, R.H., Assis, A.M.O., Guerrant, R.L., et al. (2008). Multi-country analysis of the effects of diarrhea on childhood stunting. *International Journal of Epidemiology*, 37: 816–830.

- Chachu, K.A., LoBue, A.D., Strong, D.W., Baric, R.S., Virgin, H.W. (2008). Immune Mechanisms Responsible for Vaccination against and Clearance of Mucosal and Lymphatic Norovirus Infection. *PLoS Pathogens*, 4(12): e1000236. doi:10.1371/Journal.ppat.1000236.
- Conly, J.M., and Johnston, L. (2004). Coming full circle: From antibiotics to probiotics and prebiotics. *Canadian Journal of Infectious Disease Medical Microbiology*. 15(3): 161–163.
- Corwin, A.L., Subekti, D., Sukri, N.C., Willy, R.J., Master, J., Priyanto, E. & Laras, K. (2005). A large outbreak of probable rotavirus in Nusa Tenggara Timur, Indonesia. *American J. of Tropical Medicine and Hygiene*, 72(4): 488–494.
- Costa-Ribeiro, H., Ribeiro, T.C.M., Mattos, A.P., Valois, S.S., Neri, D.A., et al. (2003). Limitation of probiotic therapy in acute, severe dehydrating diarrhea. *Journal Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 36:112–115.
- De Grazia, S., Martella, V., Giammanco, G.M., Iturriza-Gómara, M., Ramirez, S., Cascio, A., Colomba, C. & Arista, S. (2007). Canine-origin G3P[3] rotavirus strain in child with acute gastroenteritis. *Emerging Infectious Diseases*, 13(7): 1091–1093.
- D'Souza, R.M., Hall, G., Becker, N.G. (2008). Climatic factors associated with hospitalizations for rotavirus diarrhoea in children under 5 years of age. *Epidemiology Infection*, 136: 56-64.
- Endara, P., Trueba, G., Solberg, O.D., Bates, S.J., Ponce, K., Cevallos, W., Matthijnsens, J., & Eisenberg, J.N.S. (2007). Symptomatic and subclinical infection with rotavirus P[8]G9, rural Ecuador. *Emerging Infectious Diseases*, 13(4): 574–580.
- Estes, M.K. (2001). Rotavirus and their replication. In “*Field Virology*”, 4th ed., Vol.2, Knipe, D.M., and Howley, P.M. Eds., pp. 1747-1785.
- Farmer III, J.J., Murray, P.R., Baron, E.J., Pfaller, M.A., Tenover, F.C., Tenover, R.H., editors. (1999). *Enterobacteriaceae: introduction and identification. Manual of clinical microbiology*. Washington, DC: American Society for Microbiology. p. 442–58.
- Fernández, J., Sandino, A.M., Pizzaro, J., Avendano, L.F., Pizzaro, J.M., Spencer, E. (1991). Characterization of rotavirus electropherotypes excreted by symptomatic and asymptomatic infants. *Epidemiology and Infection*, 106(1): 189–198.
- Flores, J., Gonzales, M., Perez, M., Cunto, W., Perez-Schael, I., Garcia, D., Daoud, N., Chanock, R.M., Kapikian, A .Z. (1987). Protection against severe rotavirus diarrhea by rhesus rotavirus vaccine in Venezuelan infants. *The Lance*,. 18:882-4.



- Forsberg, B.C., Petzold, M.G., Tomson, G., Allebeck. (2007). Diarrhoea case management in low- and middle-income countries – an unfinished agenda. *Bulletin of the World Health Organization*. January,85(1).
- Freedman, S.B., Eltorkey, M., Gorelic, M. (2010). Evaluation of a gastroenteritis severity score for use in outpatient settings. *Pediatrics*, 125(6):1278-1285.
- Freifelder, D. *Molecular biology*. (1987). 2nd ed. Jones and Bartlett Publishers., Inc., Boston: xxiv + 834 hlm.
- Gallay, A., H. De Valk, M. Cournot, B. Ladeuil, C. Hemery, C. Castor, F. Bon, F. Mégraud, P. Le Cann & Desenclos, J.C. (2006). A large multi-pathogen waterborne community outbreak linked to faecal contamination of a groundwater system, France, 2000. *Clinical Microbiology and Infection*, 12(6):561--570.
- Gentsch, J.R., Glass, R.I., Woods, P., Gouvea, V., Gorziglia, M., Flores, J., Das, B.K. & Bhan, M.K. (1992). Identification of group A rotavirus gene 4 types by polymerase chain reaction. *Journal Clinical Microbiology*, 30(6): 1365–1373.
- Gentsch, J.R., Parashar, U.D., Glass, R.I. (2009). Impact of rotavirus vaccination: the importance of monitoring strains. *Future Microbiology*, 4(10):1231-1234.
- Gouvea, V., Glass, R.I., Woods, P., Taniguchi, K., Clark, H.F., Forrester, B. & Zhao-Yin Fang. (1990). Polymerase chain reaction amplification and typing of rotavirus nucleic acid from stool specimens. *Journal of Clinical Microbiology*, 28(2): 276–282.
- Grimprel, E., Rodrigo, C., Desselberger, U. (2008). Rotavirus Disease: Impact of Coinfections. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 27(1):S3-S10, doi: 10.1097/INF.0b013e31815eedfa
- Guandalini, S., Pansabene, L., Zikri, M.A., Dias, J.A., Casali, L.G., Hoekstra, H. et al. (2000). *Lactobacillus* GG administered in oral rehydration solution to children with acute diarrhea: A multicenter European trial. *Journal Pediatric Gastroenterology Nutriron*. 3:54–60.
- Guerrero, M.L., Noel, J.S., Mitchell, D.K., et al. (1998). A prospective study of astrovirus diarrhea of infancy in Mexico City. *Pediatr Infect Dis J*;17:723–727
- Guerrant, R.L., Van Gilder, T., Steiner, T.S., Thielman, N.M., Slutsker, L., et al.. (2001). Practice Guidelines for the Management of Infectious Diarrhea. IDSA Guidelines, *Clinical Infectious Diseases*,32:331–350.
- Guerrant, R.L., Schorling, J.B., McAuliffe, J.F., De Souza, M.A. (1992). Diarrhea as a cause and an effect of malnutrition: Diarrhea prevents catch-up growth and

- malnutrition increases diarrhea frequency and duration. *American Journal Tropical Medical Hygiene*. 47(1\_Suppl), 28–35.
- Green, S.T., Small, M.J., Casman, E.A. (2006). Determinants of national diarrheal disease burden. *Environmental Science Technology*. x; 43(4): 993–9.
- Hilton, E., Kolakowski, P., Singer, C., Smith, M., Efficiency of Lactobacillus GG as a diarrheal preventive in traveler. (1997). *Journal Travel Medicine*. 4: 41–43.
- Hori, H., Akpedonu, P., Armah, G, et al. (1996) Enteric pathogens in severe forms of acute gastroenteritis in Ghanaian children. *Acta Paediatr Jpn*, 38:672– 676.
- Hoshino, Y., Sereno, M.M., Midthun, K., Flores, J., Kapikian, A.Z. & Chanock, R.M. (1985). Independent segregation of two antigenic specificities (VP3 and VP7) involved in neutralization of rotavirus infectivity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 82(24): 8701–8704.
- Hughes, S., and Kelly, P. (2006). Interaction of malnutrition and Immune Impairment, with Specific Reference to Immunity against Parasites. *Parasite Immunology*, 28: 577–588.
- Iturriza-Gómara, M., Clarke, I., Desselberger, U., Brown, D., Thomas, D. & Gray, J. (2004). Seroepidemiology of group C rotavirus infection in England and Wales. *European Journal of Epidemiology*, 19(6): 589–595.
- Iturriza-Gómara, M., Isherwood, B., Desselberger, U., Gray, J. (2001). Reassortment in vivo: Driving force for diversity of human rotaviruses strains isolated in the United Kingdom between 1995 and 1999. *Journal of Virology*, 75(8):3696-3705.
- Janssen, R., Kroogfelt, K.A., Cawthraw, S.A., Van Pelt, W., Wagenaar, J., Owen, R.J., (2008). Host-Pathogen Interaction in *Campylobacter* Infection: the Host Perspective. *American Society for Microbiology*, 21(3): 505–518.
- Jihong, Y., Ting, W., Yang, W., Lu, B., Bai, X., Lei Zhang, Wang, M. & Wang, H. (2007). Emergence of human rotavirus group A genotype G9 strains, Wuhan, China. *Emerging Infectious Diseases*, 13(10): 1587–1589.
- Juto P. (1985). Human Milk Stimulates B cell function. *Archives of Disease in Childhood*, 60:610–613.
- Kakai, R., Brayo, J.J., Wamola, I.A., Ndinya-Achola, J.O., Nagelkerke, N.J.D., Anzalla, A.O., Plumber, F.A. (1995). Breastfeeding and Immunity to Intestinal Infections. *East African Medical Journal*, 72(3): 150–154.

- Kaminogawa, S. and Nanno, M. (2004). Modulation of Immune Function by Foods. Evidence-based Complementary and Alternative Medicine. *Oxford University Press*, 1(3): 241–250.
- Kang Gagandep, (2006). Rotavirus Genotypes and Severity of Diarrheal Disease. *Clinical Infectious Diseases*, 43:315–316.
- King, C.K., Glass, R., Bresee, J.S., and Duggan, C. (2003). Managing acute gastroenteritis among children; oral rehydration, maintenance, and nutritional therapy. *US-CDC and MMWR Recommendation and Reports*. 52(RR16);1-16
- Kirkwood, C.D., Boniface, K., Barnes, G.L., Bishop, R.F. (2011). Distribution of rotavirus genotypes after introduction of rotavirus vaccines, Rotarix and Rotateq, into the National Immunization Program of Australia. *J. Pediatric Infectious Disease*; 30(1 Suppl.): S48-53.
- Kobayashi, N., Ishino, M., Wang, Y.H., Chawla, M. – Sarkar, Krishnan, T. & Naik, T.N. (2007). Diversity of G-tpe and P-type of human and animal rotaviruses and its genetic background. *Dalam: Méndez-Vilas, A. (ed.). Communication current research and educational topics and trends in applied microbiology*. FORMATEX: 847–858.
- Kosek, M., Bern, C. and Guerrant, R.L. (2003). The global burden of diarrhoeal disease, as estimated from studies published between 1992 and 2000. *Bull World Health Organ*, 81:197–204.
- Lee, J. and Chia, K.S. (1993). Estimation of prevalence rate ratios for cross sectional data: an example in occupational epidemiology. *British J. of Industrial Medicine*. 50:861-862.
- Leung, A.K.C. and Sauve, R.S. (2005). Breast is Best for Babies. *Journal the National Medical Association*, 97: 1010–1019.
- Linhares, A.C., Verstreuten, T., Van den Bosh, J.W., Clemens, R., Breuer, T. (2006). Rotavirus Serotypes G9 is associated with More-Severe Disease in Latin America. *Clinical Infectious Diseases*, 43: 312–314.
- Lodish, H., Baltimore, D., Berk, A., Zipursky, S.L., Matsudaira, P. & Darnell, J. (1995). *Molecular cell biology*. 3rd ed. *Scientific American Books, Inc., New York*: xlvii + 1344 + G-18 + I-55 hlm.
- Macleod, M.K.L., Clambey, E.T., Kappler, J.W., Marrack, P. (2009). CD4 memory T cells: what are they and what can they do?. *Semin Immunology*, 21(2): 53–61. doi: 10.1016/j.smim.2009.02.006.
- Masrizal MA. (2003). Effect Protein-energy Malnutrition on the Immune System. *Makara, Sain*, Vol.7, No.2.

- Matthijnssens, J., Bileke, J., Martella, M., et. Al. (2009). Rotavirus disease and vaccination: impact on genotype diversity. *Future Microbiology*, 4(10): 1303-16.
- Morrow, A., Ruiz-Palacios, G., Altaye, M., Jiang, X., Guerrero, M., Meinzen-Den J., Farkas, T., Chatuverdi, P., Pickering, L.K. and Newburg, D.S. (2004). Human Milk Oligosaccharides are associated with protection against diarrhea in breast-fed infants. *J. Pediatrics*, 145: 297–303.
- Mota-Hernandez, F., Calva, J.J., Camacho, C.G., Contreras, S.V., Arias, C.F., et.al. (2003). Rotavirus Diarrhea Severity is Related to the VP4 Type in Mexican Children. *J. Clinical Microbiology*, vol.41, No.7: 3158–3162.
- Mukherjee, A., Ghosh, S., Bagchi, P., Dutta, D., Chattopadhyay, S., Kobayashi, N., Chawla-Sarkar, M. (2011). Full genomic analyses of human rotavirus G4P[4], G4P[6], G9P[19] and G10P[6] strains from North-eastern India: evidence for interspecies transmission and complex reassortment events. *Clinical Microbiol Infect* 17(9):1343-6.
- Murray, P.R., Baron, E.J., Jorgensen, J.H., Landry, M.L. & Pfaller, M.A.(eds.). (2007). *Manual of Clinical Microbiology*. Volume 2. 9th ed. ASM Press, Washington, D.C.: cxv + 1268–2256 hlm.
- Nure, H.A and Asharf, H. (2003). Treatment of Infectious Diarrhea in Children. *Pediatric Drugs*, 5(3):151–165.
- Offit, P.A., Blavat, G., Greenberg, H.B., Clarck, H.F. (1986). Molecular basis of rotavirus virulence: role of gene segment 4. *J. of Virology*, 57(1):46-49.
- Orenstein, E.W., Fang, Z.Y., Xu, J., et al. (2007). The epidemiology and burden of rotavirus in China: A review of the literature from 1983 to 2005. *Vaccines*, 25:406-413.
- Oshitani, H., Kasolo, F.C., Mpabalwani, M., et al. Association of rotavirus and human immunodeficiency virus infection in children hospitalized with acute diarrhea, Lusaka, Zambia. *Journal Infectious Diseases*, 169: 897–900
- Parashar, U.D., Gibson, C.J., Bresee, J.S. & Glass, R.I. (2006). Rotavirus and severe childhood diarrhea. *Emerging Infectious Diseases*, 12(2):304–306.
- Parashar, U.D., Hummelman, E.G., Bresee, J.S., Miller, M.A. and Glass, R.I. (2003). Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emergence Infectious Disease*, 9:565–572.
- Parashar, U.D, Bresee, J.S., Gentsh, J.R, and Glass, R.I. (1998). Rotavirus. *Emerging Infectious Diseases*, 4(4):561-570.

- Pickering, L.K., Granoff, D.M., Erickson, J.R., Masor, M.L., Cordle, C.T., et al. (1998). Modulation of the Immune System by Human Milk and Infant Formula Containing Nucleotides. *Pediatrics*, 101: 242–249.
- Popkin, B.M., Adair, L., Akin, J.S., et al. (1990). Breast-feeding and Diarrheal Morbidity. *Pediatrics*, 86:874–882.
- Penelope H. Dennehy (2008). Rotavirus Vaccines : an Overview. *Clinical Microbiology Reviews*, 21(1):198–208.
- Pongsuwanna, Y., Guntapong, R., Chiwakul, M., Tacharoenmuang, R., Ovimala, N., Wakuda, M., Kobayashi, N. & Taniguchi, K. (2002). Detection of a human rotavirus with G12 and P[9] specificity in Thailand. *Journal Clinical Virology*, 40(4):1390–1394.
- Pun, S.B., Nakagomi, T., Sherchand, J.B., Pandey, B.D., Cuevas, L.E., Cunliffe, N.A., Hart, C.A. & Nakagomi, O. (2007). Detection of G12 human rotaviruses in Nepal. *Emerging Infectious Diseases*, 13(3):482–484.
- Putnam, S.D., Sedyaningsih, E.R., Listiyaningsih, E., Pulungsih, S.P., Komalarini, Soenarto, Y., Salim, O.C.h., Subekti, D., Riddle, M.S., Burgess, T.H. & Blair, P.J. (2007). Group A rotavirus-associated diarrhea in children seeking treatment in Indonesia. *J. Clinical Virology*, 40: 289–294.
- Quigley, M.A., Cumberland, P., Cowden, J.M., Rodrigues, L.C. (2006). How protective is breast feeding against diarrhoeal disease in infants in 1990s England? A case –control study. *Arch Disease Child*, 91: 245-250
- Rahman, M., Matthijnsens, J., Nahar, S., Podder, G., Sack, D.A., Azim, T. & Van Ranst, M. (2005). Characterization of a novel P[25],G11 human group A rotavirus. *J. Clinical Microbiology*, 43(7): 3208–3212.
- Rahman, M., Sultana, R., Ahmed, G., Nahar, S., Hassan, Z.M., Saiada, F., Podder, G., Faruque, A.S.G., Siddique, A.K., Sack, D.A., Matthijnsens, J., Van Ranst, M. & Azim, T. (2007). Prevalence of G2P[4] and G12P[6] rotavirus, Bangladesh. *Emerging Infectious Diseases*, 13(1):18–24.
- Rahman, M., Matthijnsens, J., Yang, X., Delbeke, T., Arijs, I., Taniguchi, K., Ituriza-Gomara, M., Iftekharuddin, N., Azim, T, van Ranst, M. (2007). *Evolutionary history and global spread of the emerging G12 human rotaviruses. Journal Clinical Virology*, 81(5):2382-2390.
- Ramachandran, M., Vij, A., Kumar, R. (1998). Lack of maternal antibodies to P serotypes may predispose neonates to infections with unusual rotavirus strains. *Clin Diagn Lab Immunol*, 5:527-30.
- Ramani, S. dan Kang, G. (2007). Burden of disease & molecular epidemiology of group A rotavirus infection in India. *Indian J Med Res*, 125:619-632.

- Ramig, R.F. (1997). Genetics of the rotaviruses. *Annual Review of Microbiology*, 51: 225–255.
- Ramig, R.F. (2004). Minireview: Pathogenesis of intestinal and systemic rotaviruses infection. *Journal of Virology*, 78(19):10213-10220
- Rennels, M.B., Glass, R.I., Dennehy, P.H., Bernstein, D.I., Pichichero, M.E., Zito, E.T., Mack, M.E., Davidson, B.L., Kapikian, A.Z. (1996). Safety and efficacy of high-dose Rhesus-Human Reassortant Rotavirus Vaccines-report of the National multicenter trial. *Pediatrics*, 97:7-13.
- Roman, E., Wilhelmi, I., Colomina, J., et al. (2003). Acute viral gastroenteritis: proportion and clinical relevance of multiple infections in Spanish children. *Journal Medical Microbiology*, 52:435– 440.
- Ruvoen-Clouet, N., Mas, E., Marionneau, S., Guillon, P., Lombardo, D. (2006). Bile-salt-stimulated lipase and mucin from milk of 'secretor mothers inhibit the binding of Norwalk virus capsids to their carbohydrate ligands. *J. Biochem.*, 293: 627–634.
- Ruuska, T. and Vesikari, T. (1990). Rotavirus Disease in Finnish Children: Use of Numerical Scores for Clinical Severity of Diarrhoeal Episodes. *Scand Journal of Infectious Diseases*, 22:259-267
- Ruuska, T., Vesikari, T., Delem, A., Andre, F.E., Beards, G.M., Flewett, T.H. (1990). Evaluation of RIT 4237 bovine rotavirus vaccine in newborn infant: correlation of vaccine efficacy to season of birth in relation to rotavirus epidemic period. *Scand Journal of Infectious Diseases*, 22:269-278.
- Saavedra, J.M., Bauman, N.A., Oung, I., Permn, J.A., Yolken, R.H. (1994). Feeding of *Bifidobacterium bifidum* and *Streptococcus thermophilusto* infants in hospital for prevention of diarrhea and shedding of rotavirus. *Lancet.*; 344:1046–104941.
- Sánchez-Fauquier, A., Montero, V., Moreno, S., Solé, M., Colomina, J., Iturriza-Gómara, M., Revilla, A., Wilhelmi, I., Gray, J. & Gegavi/VIGESS-Net Group. (2006). Human rotavirus G9 and G3 as major cause of diarrhea in hospitalized children, Spain. *Emerging Infectious Diseases*, 12(10):1536–1541.
- Santos, N. and Hoshino, Y. (2005). Global distribution of rotaviruses serotypes/genotypes and implication of an effective rotavirus vaccine. *Rev in Medical Virology*, 15:29-56.
- Sazawal, S., Black, R.E., Bhan, M.K., Bhandari, N., Sinia, A., Jalla, S. (1995). Zinc supplementation in young children with acute diarrhea in India. *N. Engl. Journal of Medecine*, 333:839–44.

- Schiller, L.R. (2007). Management of Diarrhea in Clinical Practice: Strategies for Primary Care Physicians. *Reviews in Gastroenterological Disorder*, vol.7 suppl.3.
- Shaw, A.R. (2006). The rotavirus vaccine saga. *Annual Review of Medicine*, 27: 167–180.
- Seema Alam and Mudasir Mushtaq. (2009). *Antibiotic Associated Diarrhea in Children*. *Indian Pediatrics*, vol.46
- Soenarto, Y., Sebodo, T., Ridho, R., Alrasjid, H., Rohde, J.E., Bugg, H.C., Barnes, G.L., Bishop, R.F. (1981). Acute diarrhea and rotavirus infection in newborn babies and children in Yogyakarta, Indonesia, from June 1978 to June 1979. *J. Clinical Microbiology*, 14(2):123–129.
- Soenarto, Y., Aman, A.T., Waluyo, H., Firmansyah, A., Kadim, M., dkk. (2009). Burden of severe rotavirus diarrhea in Indonesia. *Journal Infectious Diseases*, 200:S188-94
- Souza, E.C., Martinez, M.B., Taddei, C.R., et al. (2002). Etiologic profile of acute diarrhea in children in Sao Paulo. *J Pediatr (Rio J)*, 78:31–38.
- Statistics Indonesia (Badan Pusat Statistik – BPS) and Macro International. (2008). Indonesia Demographic and Health Survey 2007. *Calverton, Maryland, USA: BPS and Macro International*.
- Tate, J.E., Patel, M.M., Cortese, M.M., Lopman, B.A., Gentsh, J.R., Fleming, L., Steele, D.A., Parashar, U.D. (2012). Remaining issues and challenges for rotavirus vaccine in preventing global childhood diarrheal morbidity and mortality. *Expert rev. Vaccines*, 11(2):211-220.
- Taylor, D.N. and Echeverria, P. (1993). Diarrhoeal disease: current concepts and future challenges. Molecular biological approaches to the epidemiology of diarrhoeal diseases in developing countries. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 87 Suppl 3: 3–5.
- Taniguchi, K., Wakasugi, F., Pongsuwanna, Y., Urasawa, T., Ukae, S., Chiba, S. & Urasawa, S. (1992). Identification of human and bovine rotavirus serotypes by polymerase chain reaction. *Epidemiology and Infection*, 109(2): 303–312.
- Tcheremenskaia, O., Marucci, G., De Petris, S., Ruggeri, F.M., et al. and the Rotavirus Study Group (2007). Molecular epidemiology of rotavirus in Central and Southern Europe. *J. of Clinical Microbiology*, 45(7):2197-2204.
- Tessema, F., Asefa, M. and Ayele, F. (2002). Mothers' Health Services Utilization and Health care Seeking Behavior During Infant rearing: A Longitudinal

- Community Based Study, South west Ethiopia. *Ethiop. J. health Dev.* 16(Special Issue):51–58.
- Terra de Souza, A.C., Peterson, K.E., Andrade, F.M.O., Gardner J, and Ascherio A. (2000). Circumstances of post-neonatal deaths in Ceara, Northeast Brazil: mothers' health care-seeking behaviors during their infants' fatal illness. *Social Science and Medicine*, 51(11): 1675–1693.
- Theresa, J.O., Chen, J., Walker, C.M, Gonzales, E., and Cleary, T.G. (2007). Rifaximin Does Not Induce Toxin Production or Phage-Mediated Lysis of Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 51(8):2837–2841
- Thompson, M.L., Myer, J.E. and Kriebel, D. (1998). Prevalence odds ratio or prevalence ratio in the analysis of cross sectional data: what is to be done?. *Occupational and Environmental Medicine*, 55:272-277.
- Uhnnoo, I., Olding-Stenkvis, E., Kreuger, (1986). Clinical features of acute gastroenteritis associated with rotavirus, enteric adenoviruses, and bacteria. *Arch Dis Child*. 61:732–738.
- UNICEF/WHO, (2009). Diarrhoea: Why children are still dying and what can be done.
- Unicomb, L.E., Faruque, S.M., Malek, M.A., Faruque, A.S., Albert, M.J. (1996). Demonstration of a lack of synergistic effect of rotavirus with other diarrheal pathogens on severity of diarrhea in children. *J Clin Microbiol*. 34:1340 – 1342.
- USAID /WHO. (2005). Diarrhoea Treatment Guidelines (Including new recommendations for the use of ORS and zinc supplementation) for Clinic-Based Healthcare Workers.
- Velazquez, R.F., Matson, D.O., Calva JJ. (1996). Rotavirus infection in infants as protection against subsequent infections. *New England Journal of Medicine*, 335, 1022-1028.
- Von Seidlein, L., Kim, D.R., Ali, M., Lee, H., Wang, X.Y., et al. (2006). A Multicentre Study of *Shigella* Diarrhoea in Six Asian Countries: Diseases Burden, Clinical Manifestation, and Microbiology. *PLoS Med*. 3(9): e353. DOI: 10.1371/ Journal.pmed. 0030353 (2006).
- Wagstaff, A., Bustreo, F., Bryce, J., Claeson, M., and WHO-World Bank (2004). *Child Health and Poverty Working Group. Am. J. of Public Health*, 94(5):726-736.
- Walter, J.E., Mitchell, D.K. (2000). Role of astroviruses in childhood diarrhea. *Curr Opin Pediatric*, 12:275–279.



- WHO (2005). *The treatment of diarrhea: a manual for physicians and other senior health worker – 4<sup>th</sup> rev.* ISBN 9241593180.
- WHO (2002). Generic protocols for (i) hospital-based surveillance to estimate the burden of rotavirus gastroenteritis in children and (ii) a community-based survey on utilization of health care services for gastroenteritis in children. *Department of Vaccines and Biologicals, Geneva*, viii + 68 hlm.
- WHO (1979). *Memorandum. Intestinal Immunity and Vaccine Development: a WHO Memorandum. Bulletin of World Health Organization.* 57(5): 719–74.
- WHO and UNICEF (2006). Implementing the new recommendation on the clinical management of diarrhoea. *WHO Library Cataloguing-in-Publication Data*
- WHO (2008). Cholera surveillance and number of cases. <http://www.who.int/entity/wer/2006/wer8131.pdf>.
- WHO (2009). Integrated Management of Childhood Illness. <http://www.emro.who.int/CAH/pdf/IMCI-Adaptation-Oma.pdf>
- WHO (2009). Diarrhoeal Disease. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs330/en/index.html>
- WHO/UNICEF Joint Statement (2004): *Clinical Management of Acute Diarrhoea.*
- Widdowson, M.A., (ed.). (2006). Update-EMRO Surveillance Network. *Rotavirus Surveillance News*,1(3):1–2.
- Wierzba, T.F., El-Yazeed, R.A., Savarino, S.J., Mourad, A.S., Rao, M. et al. (2001). The Interrelationship of malnutrition and diarrhea in a Periurban area outside Alexandria, Egypt. *J. Pediatric Gastroenterology and Nutrition*,32(2).
- William, A.F., Pediatric Nutrition, (2006) Eds Gibney MJ, Elia M, Ljungvist O, Dowsett J, In: Clinical Nutrition. Oxford. *Blackwell Science*. X;pp: 378-427.
- Wulan, W.N., Erlin Listiyaningsih, Samsi, K.M.K., Agtini, M.D., Kasper, M.R., Putnam, S.D. (2010). Identification of rotavirus G12 strain, Indonesia. *Emerging Infectious Diseases*, 16(1):159-161.
- Yolken, R.H., Barbour, B., Wyatt, R.G., Kalica, A.R., Kapikian, A.Z. & Chanock, R.M. (1978). Enzyme-linked immunosorbent assay for identification of rotaviruses from different animal species. *Science*, 201: 259–262.
- Zhang, L.J., Fang, Z.Y., Zeng, G., Steele, D., Jiang, B.M., Kilgore, P. (2007). Relationship Between Severity of Rotavirus Diarrhea and Serotype G and Genotype. *Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi*, 21(2): 144–146.
- [Depkes]. 2005. Profil Kesehatan Indonesia. <http://www.depkes.go.id>. [19 February 2009].

- WHO (2010). Anthro for personal computers, version 3.1, 2010: Software for assessing growth and development of the world's children. Geneva: WHO. (<http://www.who.int/childgrowth/software/en/>).
- Zijlstra, R.T., McCracken, B.A., Odle, J. Donovan, S.M., et al. (1999). Malnutrition modifies Pig small intestinal inflammatory responses to rotavirus. *J. of Nutrition*, 129:838-843.
- Zheng, Tongzhang. (1998). Principles of Epidemiology. Yale University School of Public Health. EHS 7 CDE 516B.



**UNIVERSITAS INDONESIA**  
**FAKULTAS KESEHATAN MASYARAKAT**  
KAMPUS BARU UNIVERSITAS INDONESIA DEPOK 16424, TELP. (021) 7864975, FAX. (021) 7863472

---

**KOMISI AHLI RISET DAN ETIK RISET**  
**FAKULTAS KESEHATAN MASYARAKAT UNIVERSITAS INDONESIA**

**SURAT KETERANGAN**

Nomor: 05/H2.F10/PPM.00/2011

Setelah menelaah usulan dan protokol penelitian di bawah ini, Komisi Ahli Riset dan Etik Riset Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Indonesia, menyatakan bahwa penelitian dengan judul :

**"Peran Faktor Genetik Rotavirus terhadap Keparahan Diare Infeksi Akut pada Bayi dan Anak Balita di Indonesia"**

Lokasi Penelitian : 7 Rumah Sakit dan 6 Puskesmas di DKI Jakarta, Yogyakarta, Denpasar, Mataram, Makassar, dan Medan\*  
Waktu Penelitian : September 2005 - April 2008\*  
Responden/Subyek Penelitian : Bayi dan balita penderita diare  
Peneliti Utama : Erlin Listiyaningsih  
Mahasiswa Program Doktorat Epidemiologi, NPM: 0706223021

\*. Penelitian di atas menggunakan data sekunder dan penelitian payung mengenai diare pada bayi dan anak-anak di lokasi dan pada rentang waktu tersebut di atas.

**Telah melalui prosedur kaji etik dan dinyatakan layak untuk dilaksanakan**

Demikianlah surat keterangan lolos kaji etik ini dibuat untuk diketahui dan dimaklumi oleh yang berkepentingan.

Depok, 21 Januari 2011

Sekretaris,



**Prof. Dr. dr. Sudlianto Kamso, SKM**  
NIP 194704271974041001

<b>FORMULIR KUNJUNGAN KLINIS</b>			
<b>A. Informasi Rumah Sakit // Tindakan Dokter</b>			
1. No Studi			
2. Tanggal dan waktu kunjungan	___ / ___ / ___ tgl    bln    tahun		
3. Nama Rumah Sakit/Klinik			
4. Nama Dokter			
<b>B. Informasi Pasien</b>			
1. Nama Pasien			
2. No Rekam Medis			
3. Usia	___ Tahun    ___ Bulan		
4. Tanggal Lahir	___ / ___ / ___ tgl    bln    tahun		
5. Jenis Kelamin	<input type="checkbox"/> Laki-laki <input type="checkbox"/> Perempuan		
6. Alamat Rumah/No. Telepon :			
Jl. RT ___ RW ___ Kelurahan _____ Kecamatan _____ Telp _____			
7. Pendidikan Orang Tua (Ibu)	<input type="checkbox"/> SD <input type="checkbox"/> SMP <input type="checkbox"/> SMU <input type="checkbox"/> Akademi/Perguruan Tinggi <input type="checkbox"/> Tidak Tahu <input type="checkbox"/> Tidak Sekolah		
8. Lama sekolah	_____ (tahun)		
9. Apakah ini kunjungan ulangan ? (dalam kurun waktu)	<input type="checkbox"/> Ya	<input type="checkbox"/> Tidak	<input type="checkbox"/> Tidak Tahu
10. Pernah sakit (DIARE/MENCRET) seperti ini?	<input type="checkbox"/> Ya	<input type="checkbox"/> Tidak	<input type="checkbox"/> Tidak Tahu
	Jika YA, kapan? _____ hari/ bulan yang lalu		
<b>C. Status Kunjungan Pra-Klinis</b>			
1. Apakah sebelum kunjungan berobat ini pasien mendapat	<input type="checkbox"/> Ya	<input type="checkbox"/> Tidak	<input type="checkbox"/> Tidak Tahu
2. Apakah anak sudah diberi ORALIT/LARUTAN GULA GARAM sebelum dibawa berobat ke sini?	<input type="checkbox"/> Ya	<input type="checkbox"/> Tidak	<input type="checkbox"/> Tidak Tahu

	<input type="checkbox"/> Ya	<input type="checkbox"/> Tidak	<input type="checkbox"/> Tidak Tahu
<b>3. Apakah anak ini diberi antibiotik?</b>	Jika YA, Nama antibiotik: _____		
	<input type="checkbox"/> Ya	<input type="checkbox"/> Tidak	<input type="checkbox"/> Tidak Tahu
<b>4. Apakah anak ini diberi pengobatan lainnya? (selain antibiotik)</b>	Jika YA, Nama obatnya _____		
<b>5. Apakah pasien PERNAH dirawat karena DIARE ?</b>	<input type="checkbox"/> Ya	<input type="checkbox"/> Tidak	<input type="checkbox"/> Tidak Tahu
<b>6. Apakah saat ini sedang mendapat ASI ?</b>	<input type="checkbox"/> Ya	<input type="checkbox"/> Tidak	<input type="checkbox"/> Tidak Tahu
<b>7. Jika TIDAK, apakah anak tersebut pernah mendapat ASI?</b>	<input type="checkbox"/> Ya	<input type="checkbox"/> Tidak	<input type="checkbox"/> Tidak Tahu
<b>8. Berapa lama mendapat ASI?</b>	_____ (bulan)		
<b>D. Gejala Klinis Per Anamnesis</b>			
<b>Gejala</b>		<b>Lama (hari)</b>	<b>(Tulis jumlah hari jika lebih dari 4 hari)</b>
<b>1. Diare</b>	<input type="checkbox"/> Ya <input type="checkbox"/> Tidak <input type="checkbox"/> Tidak Tahu	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	
	<b>a. Berapa kali pasien BAB yang encer/cair dalam 24 jam terakhir?</b>		
	<b>b. Berapa kali pasien BAB yang encer/cair sejak gejala dimulai?</b>		
<b>2. Muntah</b>	<input type="checkbox"/> Ya <input type="checkbox"/> Tidak <input type="checkbox"/> Tidak Tahu	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	
	<b>a. Berapa kali pasien muntah dalam 24 jam terakhir?</b>		
	<b>b. Berapa kali pasien muntah sejak gejala dimulai?</b>		
<b>3. Sakit Perut</b>	<input type="checkbox"/> Ya <input type="checkbox"/> Tidak <input type="checkbox"/> Tidak Tahu	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	
<b>4. Tenesmus</b>	<input type="checkbox"/> Ya <input type="checkbox"/> Tidak <input type="checkbox"/> Tidak Tahu	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	
<b>5. Demam Subjektif</b>	<input type="checkbox"/> Ya <input type="checkbox"/> Tidak <input type="checkbox"/> Tidak Tahu	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	
<b>6. Menggigil</b>	<input type="checkbox"/> Ya <input type="checkbox"/> Tidak <input type="checkbox"/> Tidak Tahu	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	
<b>7. Batuk</b>	<input type="checkbox"/> Ya <input type="checkbox"/> Tidak <input type="checkbox"/> Tidak Tahu	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	
<b>8. Pilek</b>	<input type="checkbox"/> Ya <input type="checkbox"/> Tidak <input type="checkbox"/> Tidak Tahu	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	
<b>9. Napas Berbunyi</b>	<input type="checkbox"/> Ya <input type="checkbox"/> Tidak <input type="checkbox"/> Tidak Tahu	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	

<b>10. Sesak Napas</b>	<input type="checkbox"/> Ya <input type="checkbox"/> Tidak <input type="checkbox"/> Tidak Tahu	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	
<b>11. Gejala lain; misalnya, kejang:</b>			
<b>12. Tinja Berdarah</b>	<input type="checkbox"/> Ya <input type="checkbox"/> Tidak <input type="checkbox"/> Tidak Tahu	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	
<b>13. Tinja Berlendir</b>	<input type="checkbox"/> Ya <input type="checkbox"/> Tidak <input type="checkbox"/> Tidak Tahu	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	
<b>14. Keparahan Diare (Menurut pendapat Orang Tua)</b>	<input type="checkbox"/> Ringan <input type="checkbox"/> Sedang <input type="checkbox"/> Berat		
<b>E. Pemeriksaan Fisik</b>			
<b>1. Suhu (Axilla) _____ °C</b>			
<b>2. Berat Badan _____ (kg)</b>	<b>3. Tinggi/Panjang _____ (cm)</b>		
<b>4. Apakah Anak ini kekurangan Gizi? (menurut pendapat dokter)</b>	<input type="checkbox"/> Ya <input type="checkbox"/> Tidak		
<b>Komentar</b>			
<b>5. Dehidrasi</b>	<input type="checkbox"/> Tidak <input type="checkbox"/> Ringan - Sedang <input type="checkbox"/> Berat		
<b>6. Keadaan Tinja</b>	<input type="checkbox"/> 1+ (normal, berbentuk) <input type="checkbox"/> 2+ (normal, lembek) <input type="checkbox"/> 3+ (kental) <input type="checkbox"/> 4+ (encer, keruh) <input type="checkbox"/> 5+ (encer, bening) <input type="checkbox"/> N/A - Tidak ada Tinja		
<b>F. Tindakan</b>			
<b>1. Pemberian Cairan Oral</b>	<input type="checkbox"/> Ya	<input type="checkbox"/> Tidak	
<b>2. Pemberian Cairan IV</b>	<input type="checkbox"/> Ya	<input type="checkbox"/> Tidak	
<b>3. Apakah dirujuk ke Rumah Sakit</b>	<input type="checkbox"/> Ya	<input type="checkbox"/> Tidak	
<b>4. Apakah dirawat Inap?</b>	<input type="checkbox"/> Ya	<input type="checkbox"/> Tidak	
<b>G. Pengambilan Sampel</b>			
<b>Apakah specimen diambil?</b>	<input type="checkbox"/> Usap dubur dalam Cary-Blair (2) - Temperatur dingin <input type="checkbox"/> Usap dubur dalam Cary-Blair (1) - Temperatur ruang <input type="checkbox"/> Usap dubur dalam PBS - Temperatur dingin <input type="checkbox"/> Tinja dalam 10% formalin - Temperatur ruang <input type="checkbox"/> Tinja dalam Kontainer steril - Temperatur dingin <input type="checkbox"/> Usap tenggorok - Temperatur dingin <input type="checkbox"/> Usap hidung (Bagian Kiri) - Temperatur dingin <input type="checkbox"/> Usap hidung (Bagian Kanan) - Temperatur dingin		

LAMPIRAN-3

**Prevalensi pada setiap variabel dari Populasi subyek yang memberikan dan tidak memberikan feses**

Variabel	Memberikan Feses		Nilai-P
	YA	TIDAK	
<b>Umur</b>			
1-12 bulan	59	41	0,000
13-59 bulan	41	59	
<b>Jenis Kelamin</b>			
Laki-laki	60	57	0,001
Perempuan	40	43	
<b>Tipe YanKes</b>			
RS	82	40	0,000
Puskes	18	60	
<b>Dehidrasi</b>			
Tidak	24	55	0,000
Ringan-Sedang	66	39	
Parah	3	1	
Tidak Diketahui	7	5	
<b>Mendapat ORS di rumah</b>			
Ya	44	25	0,000
Tidak	53	73	
Tidak diketahui	3	2	
<b>Mendapat AB di rumah</b>			
Ya	49	44	0,796
Tidak	37	47	
Tidak diketahui	14	9	
<b>Rawat Inap</b>			
Ya	73	22	0,000
Tidak	22	72	
<b>Kota</b>			
Jakarta	30,9	12,8	0,000
Yogyakarta	10,3	2,1	
Denpasar	16,7	20,9	
Mataram	29,5	24,2	
Makassar	12,3	38,1	
Medan	0,3	2,1	

**Prevalensi (%) variabel-variabel pada kelompok subyek yang masuk dan yang tidak masuk dalam penelitian ini**

	Masuk Penelitian	
	Ya	Tidak
<b>Genotipe GP</b>		
Tidak Umum	49	54
Umum	51	46
<b>Tipe G</b>		
Tidak Umum	38	42
Umum	62	58
<b>Tipe P</b>		
Tidak Umum	7	8
Umum	93	92
<b>Umur</b>		
1-12 bulan	62	62
13-59 bulan	38	38
<b>Jenis Kelamin</b>		
Laki-laki	60	60
Perempuan	40	40
<b>Tipe YanKes</b>		
RS	90	87
Puskes	10	13
<b>Mendapat ORS di rumah</b>		
Ya	51	48
Tidak	47	48
Tidak diketahui	2	4
<b>Mendapat AB di rumah</b>		
Ya	50	46
Tidak	34	39
Tidak diketahui	16	15
<b>Rawat Inap</b>		
Ya	87	73
Tidak	13	18
<b>Kota</b>		
Jakarta	34	34
Yogyakarta	7	8
Denpasar	14	18
Mataram	36	33
Makassar	9	7
Medan	0	0



## LAMPIRAN-5

**Karakteristik kelompok subyek pada setiap strata pada populasi yang tidak diketahui data akan BB/TB Keseluruhan TANPA memperhatikan ada /tidaknya koinfeksi**

Variabel	Strata	BB/TB					
		unk (=654)		Wasting (=213)		Normal (=555)	
		n	%	n	%	n	%
Sex	Laki2	378	58	129	61	338	61
	Peremp	276	42	84	39	217	39
Umur	1-12 bln	404	62	119	56	363	65
	13-59 bln	250	38	94	44	192	35
BB	Kurang	147	26	123	58	84	15
	Normal	418	74	86	40	455	82
TB	Stunting	8	33	28	13	194	35
	Normal	16	67	182	85	350	63
ASI	Tidak	40	6	9	4	31	6
	<6 bln	144	22	41	19	129	23
	>= 6 bln	438	67	157	74	371	67
	Tdk tahu	32	5	6	3	24	4
Pendd_Ibu	Rendah	135	21	71	34	161	29
	Menengah	478	73	112	54	313	57
	Tinggi	37	6	26	12	73	13
ORS awal	Ya	318	49	112	53	302	54
	Tidak	321	49	98	46	248	45
AB awal	Ya	421	65	78	37	220	40
	Tidak	150	23	85	40	242	43
	Tdk tahu	83	12	50	24	93	17
Koinfeksi	Ya	58	9	24	11	44	8
	Tidak	596	91	189	89	511	92
Dehidrasi	Tidak	127	19	17	8	50	9
	Sum	512	79	180	85	476	86
	Severe	15	2	16	7	29	5
Gen GP	T_Umum	337	52	99	46	262	47
	Umum	317	48	114	54	293	53

## *Erlin Listiyaningsih*

Alamat: JL. Maleo XIII, Blok JC.7 NO.38  
Bintaro Jaya Sektor 9  
Pondok Aren, Tangerang 15229  
INDONESIA

Telephone : +62217486 4076

Cell Phone : +62812 18840307

Email : [erlin.soedarmo@gmail.com](mailto:erlin.soedarmo@gmail.com)

Tanggal Lahir : December 27, 1961

Tempat Lahir : Yogyakarta, Indonesia

### **PENDIDIKAN**

Master of Public Health, University of Indonesia,  
Graduated : 29 January 2003

Doctoranda (Dra) in Biology, University of Gadjah Mada,  
Graduated : January 1987

SMAN I, Teladan, Yogyakarta.

### **SEJARAH PEKERJAAN**

Peneliti, dan Ka Lab Biologi Molekuler, 2011-sekarang  
RS Jantung dan Pembuluh Darah 'Harapan Kita', Jakarta

Medical Research Scientist, 2006- 2010  
United States Naval Medical Research Unit #2 (US NAMRU-2)  
Deputy Director, Bacterial Disease Program

Medical Research Technologist, 1991 - 2006  
United States Naval Medical Research Unit #2 (US NAMRU-2)

Research Assistant and Staff, 1989 - 1991  
Microbiology Department, Medical Faculty of Indonesia University

Microbiology Laboratory Coordinator of Laboratory Department,  
February 1987 to June 1989  
Cardiac Center "Harapan Kita" Hospital  
July 1983 to September 1986

Asisten Dosen : Histology, Animal physiology, and Microbiology Departments of Biology  
Faculty, Gadjah Mada University

### **Related Workshop / Courses / Fellowship**

1. Master Class of Virology, Adelaide University, Australia, 2007
2. Viral and Rickettsial Disease Division of Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Atlanta, USA: Molecular Biology Techniques and Genetic Analysis for Viral agent. 2006
3. HKU-Pasteur Research Centre – University of Hong Kong, Hong Kong: 2<sup>nd</sup> Pasteur-Asia Virology Course – Respiratory Viruses, 2005,
4. National University of Singapore –Nanyang Technological Institute of Singapore: DNA sequencing and sequence analysis. May-June 2004,
5. Southeast Asian Regional Center for Tropical Biology (SEAMEO BIOTROP), Bogor, Indonesia : International Training Workshop on Advances in Molecular Biology Techniques to Assess Microbial Diversity. May 2000,
6. National University of Singapore : Taq-Man Quantitative RT-PCR Technique to Assess Viral and Microbial Quantitation September 2000,
7. Naval Medical Research Institute / Center , Bethesda, Washington DC USA : Advances Molecular Biological Techniques for Diagnostic and Genetic analysis of Viral agents, February to April 1994 ,
8. Microbiology Department of Medical Faculty of Indonesia University : Culture media preparation, Antibiotic susceptibility test, and bacterial – fungal course identification of various samples. February to August 1987,

### **AWARDS AND HONORS**

1. Awarded an International Scholarship on The 2<sup>nd</sup> Pediatric Dengue Vaccine Initiative (PDVI) Meeting, Singapore, October 2005
2. Implementation of a Project, Title: Securing the Quality of the Blood Supply in Vietnam by Implementing Nucleic Acid Testing Capabilities at Major Blood Processing Centers in Hanoi.
3. National Institute Of Hematology And Blood Transfusion, Bach Mai, Hanoi, Vietnam, 11 – 21 February 2004
4. Awarded an International Scholarship on ‘The 10<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections’, held on 10-14 February 2003 in Boston, USA.1994 – 2001
5. Set-up of US NAMRU2 collaboration with Southeast Asian Countries on HIV Projects.
6. The Commanding Officer Of US NAMRU2 Letter of Appreciation, June 1996
7. United State Mission, Indonesia; ‘Performance Award’, June 1997
8. American Embassy: ‘FSN Employ of the Month’ November 1999
9. American Embassy; ‘Team Performance Award’ (on SAR CoV Outbreak), July 2003
10. American Embassy; ‘Performance Award’ (As The Biosafety Officer), April 2004
11. American Embassy; ‘Team Performance Award’ (on Dengue Outbreak), July 2004
12. US NAMRU-2, ‘FSN of the Quarter January-April 2004’, April 2004
13. US NAMRU-2, FSN of The Year 2004’, May 2005

## PUBLICATION

1. Influenza virus infection among pediatric patients reporting diarrhea and influenza-like illness. *J BMC Infectious Diseases*. 2010, 10.3. <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/10/3>
2. Identification of rotavirus G12 strain, Indonesia. *Emerging Infectious Diseases*. 2010, 16(1):159-161
3. Periodic re-emergence of endemic strains with strong epidemic potential – A proposed explanation for the 2004 Indonesian dengue epidemic. *Infection, Genetic, and Evolution*. 2008, 8:191-204.
4. Influenza Surveillance in Indonesia: 1999-2003. *Clinical Infectious Diseases*. 2004; 39:443-9
5. Epidemiology Of Dengue And Dengue Hemorrhagic Fever In A Cohort Of Adults Living In Bandung, West Java, Indonesia. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2005, 72(1),60-66
6. Transmission Of Epidemic Dengue Hemorrhagic Fever In Easternmost Indonesia. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2003, 68(5),529-535
7. Detection of Dengue Viral RNA in *Aedes aegypty* (Diptera: Culicidae) Exposed to Sticky Lures Using Reverse-Transcriptase Polymerase Chain Reaction. *Journal of Medical Entomology*. 2001, 38(5): 720-724
8. Epidemic Dengue Transmission in Southern Sumatra, Indonesia. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2001, 95,257-265
9. A Prospective Seroepidemiologic Study on Dengue in Children Four to Nine Years of Age in Yogyakarta, Indonesia I. Studies In 1995-1996. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 1999, 61(3),412-419
10. Hepatitis E virus in Indonesia. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 1994, 88,57

## TALK PRESENTATION AND INVITED LECTURES

1. Option for the Control of Influenza VI. Toronto, Ontario, Canada. June, 2007: *Human Influenza Detection in Stool Specimens from Children Presenting with Acute Respiratory Illness and Diarrhea in Indonesia*
2. Monthly Scientific Seminar, Applied Biosystems, Foster City Head Quarter, California, April 2006: *Influenza Surveillance & Diagnosis, and the H5N1 Challenge in Indonesia*.

3. 54<sup>th</sup> American Society for Tropical Hygiene (ASTMH) meeting, Washington, December 2005: *The Finding of Puumala and Seoul Hantaviruses in Rattus sp., within Java, Indonesia.*
4. Scientific Seminar in Pulmonary Hospital, Jember, East Java. November 2005: *Molecular epidemiology and Diagnosis of Influenza Viruses.*
5. Indonesia CDC R&D of MOH meeting, December 2004. *Kajian Molekuler Virus Dengue di Indonesia, isolat dari KLB tahun 1985 sampai 2004.*
6. Seminar and Workshop on Influenza Pandemic Preparedness, Jakarta, August 2004. *Detection & Subtyping of Influenza Viruses Using Molecular Technique*
7. Medical Tropical Diseases Seminar, Medical School University of Gadjah Mada. June 2004. *Predicted Evolution of Dengue viruses Circulating in Indonesia.*
8. Bac May Hospital and National Institute of Hematology and Blood Transfusion Seminar, Hanoi, February 2004. *Genetic Analysis of HIV-1 subtype Circulating in Vietnam and other Southeast Asia countries.*
9. 6<sup>th</sup> Asia Pacific Conference on Medical Virology, Kuala Lumpur, December 2003. *Genetic and Demographic Characterization of Indonesian HIV Cases from 1993 to 2000*
10. Clinical Pathologist Conference, October 2001: *'Recent Advances In Molecular Diagnostic for Detecting Dengue Virus Infection'*
11. 'Molecular Diagnostic of Dengue Viruses by RT-PCR method' Work Shop, in Pre Congress of Indonesian Clinical Pathologist, October 2001 : *' Review of Dengue Virus'*
12. International Student of Medical School of Indonesia University, Lab Practical, October – November 2001 : *'Molecular biology techniques for bacterial and viral detection'*
13. Fifth International Congress on AIDS in Asia & the Pacific, Kuala Lumpur 23-27 October 1999 : *'Genetic Analysis of the ENV Region of HIV SE Asian subtype-AE Isolates'*
14. 'Memperingati hari AIDS sedunia" , Institute Teknologi Bandung , December 1999 : *'HIV Virus Overview'*
15. Workshop of HIV Patient Management for Health Care Worker, in Sulianti Saroso Infectious Disease Hospital Jakarta, Indonesia, April 1998 : *'Molecular Biology Technique for Detection and Genotyping of HIV viruses from HIV Patient Blood'*
16. Hepatitis E Outbreak Prevention Seminar in Pontianak Province, Indonesia, July 1997: *'Molecular Biology Diagnosis for Hepatitis E virus Detection'*

## POSTER PRESENTATION

1. Molecular Epidemiology of Group A Human Rotaviruses in Indonesian Pediatric Patients from 2005 – 2007  
*8<sup>th</sup> International Rotavirus Symposium. Istanbul, Turkey, June 2008*
2. The Specific Genotype of Indonesia Chikungunya Viruses Isolated from 1983 – 2001. *55<sup>th</sup> American Society for Tropical Hygiene (ASTMH) meeting, Washington DC, December 2005.*
3. Relative RT-PCR Quantitation of Dengue Virus: Experiments Defining Several Variables.  
*2<sup>nd</sup> Pediatric Dengue Vaccine Initiative (PDVI) Meeting, Singapore, October 2005*
4. Molecular Characterization of Serotype 1, 2 and 4 Dengue Viruses Responsible correspondingly for Dengue Epidemic in Jakarta, Indonesia.  
*1<sup>st</sup> Pediatric Dengue Vaccine Initiative (PDVI) Meeting, Bangkok, September 2004.*
5. Genetic Changes in the Pre-membrane (prM) and Envelope (E) Genes of Indonesian Dengue 3 Viruses Isolated from Outbreaks of Increasing Severity.  
*53<sup>rd</sup> American Society for Tropical Hygiene (ASTMH) meeting, Miami, November 2004.*
6. Dynamics of Chikungunya virus transmission in Indonesia (1983 to 2001) including the finding of two CHIK/dengue-2 co-infections.  
*52<sup>nd</sup> American Society for Tropical Hygiene (ASTMH) meeting, Atlanta, December, 2003.*
7. Using a Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction Assay Aids Detecting and Typing Dengue Viruses from Samples Collected in a Community in West Jakarta, Indonesia.
8. Multiplex Nested RT-PCR is a Practical Assay in the surveillance of influenza Virus in Indonesia
9. Observation of a Possible Increasing Rate of Inter-subtype Genetic Diversity among HIV-1 subtype-AE Isolates from SE Asia
10. Evidence Suggesting that Dengue-3 Isolates from Indonesia Represent a New Genotype
11. Serological Confirmation of Recent and Prior Chik Transmission in Yogyakarta
12. Influenza surveillance in Bandung and Jakarta
13. The Search for Hantavirus Disease and Analysis of Hantavirus Seroprevalence in Urban Areas of Indonesia
14. A Serotype-specific Recombinant Protein ELISA Used to Define Hantaviruses Recovered in Indonesia
15. Observation of Anomalous Sequences in HIV-1 Isolates from Southeast Asia

16. A Polymerase Chain Reaction Assay for Detecting Chikungunya virus in Acute Patient Samples
17. Inter-isolate Diversity of The Env gp120 Variable Regions Among Southeast Asian subtype-AE of Human Immunodeficiency Virus type 1
18. Genetic Similarity Analysis of HIV-1 ENV Glycoprotein by Heteroduplex Mobility Assay, a non-Sequencing Genetic Analysis Method
19. Selective Presence of HIV-1 Genotype 'E' in Samples from Irian Jaya, Indonesia

