



UNIVERSITAS INDONESIA

**SUPLEMENTASI PROBIOTIK PADA TERAPI STANDAR
ZINC DAN CAIRAN REHIDRASI ORAL
PADA ANAK USIA 6-36 BULAN DENGAN DIARE AKUT**

TESIS

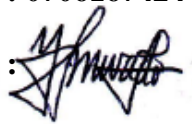
**Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar
Dokter Spesialis Anak**

**I Made Indra Waspada
0706167424**

**FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS INDONESIA
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
ILMU KESEHATAN ANAK
JAKARTA
JUNI 2012**

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

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

Nama : I Made Indra Waspada
NPM : 0706167424
Tanda tangan : 
Tanggal : 11 Juni 2012

HALAMAN PENGESAHAN

Tesis ini diajukan oleh :


Nama : I Made Indra Waspada
NPM : 0706167424
Program Studi : Ilmu Kesehatan Anak
Judul Tesis : Suplementasi Probiotik pada Terapi Standar
Zinc dan Cairan Rehidrasi Oral
pada Anak Usia 6-36 bulan dengan Diare Akut

Telah berhasil dipertahankan di hadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Dokter Spesialis Anak pada Program Studi Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia

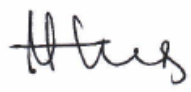
DEWAN PENGUJI

Pembimbing : Dr. Badriul Hegar, Sp. A(K), PhD  (.....)

Pembimbing : DR. Dr. Hartono Gunardi, Sp. A(K)  (.....)

Penguji : Prof. Dr. Soepardi Soedibyo, Sp. A(K)  (.....)

Penguji : Dr. Nia Kurniati, Sp. A(K)  (.....)

Penguji : Dr. Murti Andriastuti, Sp. A(K)  (.....)

Ditetapkan di : Jakarta

Tanggal : 11 Juni 2012

KATA PENGANTAR

Segala puji syukur saya panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa atas segala petunjuk dan kemudahan yang telah diberikan hingga akhirnya saya dapat menyelesaikan tesis ini. Penyusunan tesis ini dilakukan sebagai tugas akhir dalam rangka memenuhi persyaratan untuk mencapai gelar Dokter Spesialis Anak di Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.

Pada kesempatan ini saya ingin menyampaikan rasa hormat dan terima kasih kepada Dr. Badriul Hegar, Sp. A(K), PhD selaku pembimbing materi dan DR. Dr. Hartono Gunardi, Sp. A(K), selaku pembimbing metodologi, yang telah memberikan ide-ide cemerlang dan dengan penuh kesabaran selalu membimbing dan memotivasi saya untuk dapat menyelesaikan tugas akhir ini dengan sebaik mungkin. Penghargaan dan ucapan terima kasih juga saya sampaikan kepada dewan penguji, Prof. Dr. Soepardi Soedibyo, Sp. A(K), Dr. Nia Kurniati, Sp. A(K), dan Dr. Murti Andriastuti, Sp. A(K) yang bersedia meluangkan waktu untuk memberikan bimbingan dan masukan yang sangat berharga demi kesempurnaan tesis ini.

Rasa hormat dan penghargaan saya sampaikan kepada Prof. Dr. Arwin AP. Akib, Sp.A(K), selaku Ketua Departemen Ilmu Kesehatan Anak FKUI/RSCM terdahulu, kepada Prof. DR. Dr. Bambang Supriyatno, Sp. A(K), selaku Ketua Departemen Ilmu Kesehatan Anak FKUI/RSCM saat ini, kepada Dr. Abdul Latief, Sp. A(K), selaku Ketua Program Studi Ilmu Kesehatan Anak terdahulu, dan kepada DR. Dr. Partini P. Trihono, selaku Ketua Program Studi Ilmu Kesehatan Anak saat ini, yang telah memberikan kesempatan kepada saya dan memfasilitasi dalam menempuh dan menyelesaikan program pendidikan dokter spesialis di Departemen Ilmu Kesehatan Anak FKUI/RSCM.

Rasa hormat, ucapan terima kasih, dan penghargaan yang setinggi-tingginya saya sampaikan kepada seluruh staf pengajar dan perawat di Departemen Ilmu Kesehatan Anak FKUI/RSCM yang telah memberikan ilmu pengetahuan dan pengalaman kepada saya selama menempuh program studi ini. Kepada semua pasien anak, terima kasih sebesar-besarnya atas segala ilmu dan

pengorbanan yang telah kalian berikan. Tanpa kalian saya tidak akan mendapatkan pengalaman dan keilmuan yang lengkap sebagai seorang dokter anak.

Ucapan terima kasih saya sampaikan kepada ibu Cicilia Sri Suharmi (bu Alex), ibu Christiana, dan ibu Sudarmini selaku para kader sekaligus pengurus sekolah PAUD Teratai di kelurahan Kenari, Jakarta Pusat. Terima kasih atas bantuan kalian dalam mencarikan subjek penelitian dan membantu saya dalam pengukuran berat badan dan tinggi badan para subjek. Terima kasih kepada DR. Dr. Erni H. Purwaningsih, MS dan Dra. Endarti, Apt, Msi dari departemen Farmakologi FKUI yang telah membantu melakukan randomisasi dan membuat kapsul plasebo. Terima kasih kepada ibu Linda, mas Awi, dan ibu Yuli di RSCM yang telah membantu mengelola obat penelitian. Terima kasih juga kepada bapak Dr. Raymond R. Tjandrawinata, PhD, MSc, MBA, ibu Dr. Prihatini Hendri, ibu Fenny, dan bapak Edward Budijono dari PT. Dexa Medica yang telah memberikan bantuan dana dan obat penelitian. Kepada bapak Jakfaruddin, bapak Elfiano Rizaldi, dan ibu Lany Marliany dari PT. Indofarma tbk, serta bapak Harie Prabowo, bapak Arief M. Tasrif, dan bapak Moh. Maryoto dari PT. Promedik yang telah memberikan bantuan obat penelitian.

Ucapan terima kasih yang tak terhingga untuk seluruh peserta program pendidikan dokter spesialis di Departemen Ilmu Kesehatan Anak FKUI/RSCM., terutama angkatan Juli 2007, Dr. Afaf Susilawati, Dr. Arifianto, Dr. Fitri Primacakti, Dr. Gita Widyapuri, Dr. Lina Haryanti Dr. Martinus Martin Leman, Dr. Marissa TS Pudjiadi, Dr. Mazdar Helmy, Dr. Nina Dwi Putri, Dr. Rita Andriyani, dan Dr. Primo Parmato, kalian telah menjadi sahabat dan saudaraku. Terima kasih untuk selalu memberikan bantuan, nasihat, dan dorongan agar semangat dan giat dalam menempuh program pendidikan ini. Berkat kalian semua saya dapat menyelesaikan pendidikan ini dengan baik. Semoga ikatan persaudaraan kita akan senantiasa terjalin dengan baik.

Penghormatan, cinta, dan terima kasih yang tak terhingga saya sampaikan kepada papa dan mama tercinta, Brigadir Jendral (Purn) Drs. I Ketut Adria, SH dan Irene Polanit, yang telah memberikan dukungan lahir batin tanpa kenal lelah,

nasihat, dan pengorbanan segenap jiwa raga dengan penuh cinta kasih, keikhlasan, dan kesabaran untuk membesarkan, menghidupi, mendidik, dan membimbing saya. Terima kasih Tuhan Engkau telah memberikan orang tua yang terbaik di dalam hidup saya. Tiada kata dan perbuatan yang dapat membalas semua jasa kalian. Kepada kakak tercinta, I Gede Arisudana, dan adik tercinta I Nyoman Adi Pradana, terima kasih atas nasihat, dukungan, dorongan, dan semangat yang diberikan selama ini.

Kepada bapak, DR. Ir. Made L. Nurdjana dan mama, Nyoman Setiani, SIP saya ucapkan terima kasih setinggi-tingginya atas segala dukungan, kepercayaan, dan kesabaran yang diberikan selama saya menempuh program pendidikan ini. Segala rasa cinta, sayang, dan terima kasih sedalam-dalamnya kepada istri tercinta, Made Sari Maharini, SE, MM yang telah memberikan dukungan, nasihat, pendapat, semangat, dan pengorbanan yang tak terkira jumlahnya selama program pendidikan ini. Kau adalah anugerah terindah di dalam hidupku. Terima kasih telah dengan sabar mendampingiku sejak awal pendidikan dokter umum selama lebih dari 11 tahun dalam suka dan duka, dan telah memberikan 2 permata di dalam hidupku. Kepada anak-anakku tercinta, Gede Bagus Brahmantya Wistara dan Made Ayu Vidya Saraswati, papa sangat mencintai kalian. Papa minta maaf atas kurangnya waktu untuk kita bersama selama ini, dan sering tidak memperhatikan kalian di saat kalian perlukan. Terima kasih telah menjadi inspirasi dalam hidup papa, semoga papa akan bisa memberikan yang terbaik untuk kalian.

Akhirnya dengan segala kerendahan hati saya mohon maaf atas ketidaksempurnaan tesis ini. Saran dan kritik membangun senantiasa diharapkan untuk mencapai kesempurnaan di masa datang. Semoga tesis ini dapat bermanfaat bagi perkembangan ilmu kesehatan anak di Indonesia.

Jakarta, Juni 2012

I Made Indra Waspada

**HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI
TUGAS AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

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

Nama : I Made Indra Waspada
NPM : 0706167424
Program Studi : Ilmu Kesehatan Anak
Departemen : Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas : Kedokteran
Jenis Karya : Tesis

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 :

**SUPLEMENTASI PROBIOTIK PADA TERAPI STANDAR
ZINC DAN CAIRAN REHIDRASI ORAL
PADA ANAK USIA 6-36 BULAN DENGAN DIARE AKUT**

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 memublikasikan 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 Jakarta
11 Juni 2012
Yang menyatakan,



(I Made Indra Waspada)

ABSTRAK

Nama : I Made Indra Waspada
Program Studi : Ilmu Kesehatan Anak
Judul : Suplementasi Probiotik pada Terapi Standar Zinc dan Cairan Rehidrasi Oral pada Anak Usia 6-36 Bulan dengan Diare Akut

Latar Belakang. Cairan rehidrasi oral dan *zinc* telah menjadi terapi standar dalam tata laksana diare akut pada anak. Probiotik sudah digunakan secara luas pada kasus diare akut pada anak meskipun belum direkomendasikan oleh WHO. Penelitian yang membandingkan penambahan probiotik pada terapi standar masih sangat terbatas.

Tujuan. Mengetahui efektivitas pemberian suplementasi probiotik pada terapi standar diare akut.

Metode. Penelitian uji klinis acak tersamar ganda dilakukan pada anak usia 6 bulan sampai 36 bulan dengan diare akut tanpa dehidrasi dan dehidrasi ringan sedang, yang dilakukan di kelurahan Kenari, Jakarta Pusat antara bulan Oktober 2011 sampai Februari 2012. Kelompok perlakuan diberikan terapi standar ditambah probiotik *Lactobacillus rhamnosus* R0011 1.9×10^9 cfu dan *Lactobacillus acidophilus* R0052 0.1×10^9 cfu, sedangkan kelompok kontrol diberikan terapi standar dan plasebo. Luaran yang dinilai adalah durasi diare dan frekuensi defekasi. Penelitian ini bersifat *intention to treat analysis*.

Hasil. Total 112 subjek masuk dalam penelitian, terdiri dari 56 subjek mendapat terapi standar ditambah probiotik, dan 56 subjek hanya terapi standar. Median lama durasi diare setelah terapi pada kelompok perlakuan yaitu 68,5 jam sedangkan pada kelompok kontrol 61,5 jam ($p=0,596$). Median frekuensi defekasi pada kelompok perlakuan yaitu 5 kali, sedangkan pada kelompok kontrol 5,5 kali ($p=0,795$).

Simpulan. Pada penelitian ini tidak ditemukan penurunan durasi diare dengan penambahan probiotik pada terapi standar. Meskipun kelompok perlakuan memiliki frekuensi defekasi yang lebih sedikit dibandingkan dengan kelompok kontrol, namun perbedaan tersebut tidak bermakna.

Kata kunci : diare akut, terapi standar, probiotik.

ABSTRACT

Name : I Made Indra Waspada
Study Program : Pediatrics
Title : *Supplementation of Probiotics to Standard Therapy
Zinc and Oral Rehydration Solution in 6 until 36-month-
Old Children with Acute Diarrhea*

Background. Oral rehydration solution and zinc have been used as standard therapy for treating acute diarrhea in children. Probiotics are widely used in treatment of acute diarrhea in children, although it has not been recommended by WHO. Studies comparing supplementation of probiotics to standard therapy are still limited.

Objectives. To know the efficacy of probiotic supplementation to standard therapy in acute diarrhea

Methods. A randomized double blind clinical trial was performed in children aged 6-36 months with acute diarrhea without dehydration or mild to moderate dehydration in Kenari sub district, central Jakarta, between October 2011 until Februari 2012. Supplemented group was given standard therapy and probiotics *Lactobacillus rhamnosus* R0011 1.9×10^9 cfu and *Lactobacillus acidophilus* R0052 0.1×10^9 cfu, while control group was given standard therapy and placebo. The outcomes were duration of diarrhea and frequency of defecation. Stool frequency was recorded daily until resolution of diarrhea. The analysis was based on intention to treat.

Results. A total of 112 subjects were included in the study, consisted of 56 subjects in supplemented group and 56 subjects in control group. Median duration of diarrhea in supplemented group was 68,5 hours while in the control group was 61,5 hours ($p=0,596$). Median frequency of defecation in supplemented group was 5 times, while in the control group was 5,5 times ($p=0,795$).

Conclusion. This study did not find shorter duration of diarrhea with supplementation of probiotics to standard therapy. Although supplemented group had lower frequency of defecation compared to control group, the difference was not significant.

Keyword : Acute diarrhea, standard therapy, probiotics.

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
KATA PENGANTAR	iv
HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH	vii
ABSTRAK	viii
<i>ABSTRACT</i>	ix
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
DAFTAR SINGKATAN	xv
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar belakang	2
1.2 Rumusan masalah	2
1.3.1 Hipotesis	2
1.4 Tujuan	2
1.4.1 Tujuan umum	2
1.4.2 Tujuan khusus	2
1.5 Manfaat	3
1.5.1 Bidang akademik	3
1.5.2 Bidang penelitian	3
1.5.3 Bidang masyarakat	3
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	4
2.1 Diare	4
2.1.1 Definisi dan epidemiologi	4
2.1.2 Patofisiologi diare	4
2.1.3 Patogenesis diare	5
2.1.3 Komplikasi	6
2.1.4 Tata laksana diare	7
2.2 Cairan rehidrasi oral	7
2.2.1 Dasar terapi cairan rehidrasi oral	8
2.3 <i>Zinc</i>	10
2.3.1 Fungsi <i>zinc</i> secara umum	10
2.3.2 Mekanisme kerja <i>zinc</i> pada diare	11
2.3.3 Alasan penggunaan <i>zinc</i> pada diare akut	11
2.3.4 Bukti ilmiah penggunaan <i>zinc</i> pada diare akut	13
2.4 Probiotik	14
2.4.1 Hubungan antara epitel usus dengan probiotik	14
2.4.2 Mekanisme kerja probiotik pada diare	15
2.4.3 Bukti ilmiah penggunaan probiotik pada diare akut	17

2.4.4 Penelitian yang menggunakan kombinasi probiotik dan zinc	18
BAB 3 KERANGKA KONSEP	20
BAB 4 METODOLOGI PENELITIAN	21
4.1 Desain penelitian	21
4.2 Tempat dan waktu penelitian	21
4.2.1 Tempat	21
4.2.2 Waktu	21
4.3 Populasi	21
4.4 Sampel dan cara pemilihan sampel	21
4.5 Estimasi besar sampel	21
4.6 Kriteria inklusi dan eksklusi	24
4.6.1 Kriteria inklusi	24
4.6.2 Kriteria eksklusi	24
4.7 Identifikasi variabel	24
3.7.1 Variabel bebas	24
3.7.2 Variabel tergantung	24
4.8 Instrumen penelitian	25
4.9 Prosedur penelitian	25
4.9.1 Pemilihan subjek	25
4.9.2 Randomisasi, ketersamaran, dan bahan yang digunakan	25
4.9.3 Intervensi dan pemantauan	26
4.10 Batasan operasional	29
4.11 Etik penelitian	30
4.12 Rencana pengolahan dan analisis data	31
BAB 5 HASIL PENELITIAN	32
5.1 Rekrutmen subjek penelitian	32
5.2 Karakteristik subjek penelitian	32
5.3 Luaran durasi diare dan frekuensi defekasi pada subjek penelitian	34
BAB 6 PEMBAHASAN	35
6.1 Keterbatasan penelitian	35
6.1.1 Tidak ada pengamatan secara langsung	35
6.1.2 Diet yang mengandung probiotik dan prebiotik sebelum dan selama penelitian tidak diatur	35
6.1.3 Patogen penyebab diare tidak diidentifikasi	36
6.2 Kelebihan penelitian	36
6.3 Perbandingan hasil luaran durasi diare dan frekuensi defekasi	36
BAB 7 SIMPULAN DAN SARAN	40
7.1 Simpulan	40
7.2 Saran	40
DAFTAR PUSTAKA	41

DAFTAR TABEL

Tabel 5.1. Karakteristik subjek menurut kelompok penelitian	33
Tabel 5.2. Sebaran durasi diare dan frekuensi defekasi menurut kelompok penelitian	34



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1.	Model sekresi pada usus. Enterotoksin meningkatkan mediator intraseluler (cAMP, cGMP, dan Ca^{2+})	5
Gambar 2.2.	Perbandingan komposisi larutan rehidrasi oral	8
Gambar 2.3.	Mekanisme absorpsi natrium dengan fasilitasi glukosa	9
Gambar 4.1.	Alur penelitian	28




DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1.	Formulir penelitian	46
Lampiran 2.	Lembar catatan harian pasien	49
Lampiran 3.	Lembar informasi kepada orangtua	54
Lampiran 4.	Lembar persetujuan orangtua	55
Lampiran 5.	<i>Bristol stool chart</i>	56
Lampiran 6.	Keterangan lolos kaji etik penelitian	57



DAFTAR SINGKATAN



AIDS	: <i>Acquired immune deficiency syndrome</i>
BB	: Berat badan
Ca ²⁺	: <i>Calcium ion</i>
cAMP	: <i>Cyclic adenosine monophosphate</i>
CDC	: <i>Centers for disease control</i>
cGMP	: <i>Cyclic guanosine monophosphate</i>
Cfu	: <i>Colony forming unit</i>
Cl ⁻	: <i>Chlorida ion</i>
CRO	: Cairan rehidrasi oral
D3	: Diploma 3
FAO	: Food and agriculture organization
GLUT 2	: <i>Glucose transporter tipe 2</i>
HIV	: <i>Human immunodeficiency virus</i>
IgA	: <i>Imunoglobulin A</i>
IgM	: <i>Imunoglobulin M</i>
NCHS	: <i>National center for health statistics</i>
PAUD	: Pendidikan anak usia dini
RCT	: <i>Randomised controlled trial</i>
SGLT 1	: <i>Sodium glucose transporter 1</i>
SD	: Standar deviasi
SMA	: Sekolah menengah atas
SMP	: Sekolah menengah pertama
S1/S2/S3	: Strata 1/Strata 2/Strata 3
SPSS	: <i>Statistical package for the social sciences</i>
TB	: Tinggi Badan
TGF-β	: <i>Transforming growth factor beta</i>
Th1	: <i>T helper 1</i>
Th2	: <i>T helper 2</i>
UNICEF	: <i>United nations children's fund</i>
WHO	: <i>World health organization</i>

BAB 1 PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diare masih menjadi masalah terutama di negara berkembang. Angka kejadian diare diperkirakan sekitar 1,3 milyar episode dengan angka kematian sekitar 3,2 juta setiap tahun, serta menyumbang sebanyak 18% penyebab kematian pada anak berusia di bawah lima tahun di negara berkembang.^{1,2}

Saat diare terjadi kehilangan cairan dan elektrolit, oleh karena itu, tata laksananya pun berdasarkan patofisiologi yang terjadi pada diare, yaitu mengganti cairan dan elektrolit yang hilang saat diare.¹ Salah satu upaya yang telah lama dilakukan untuk mengobati diare adalah dengan memberikan cairan rehidrasi oral (CRO) dan telah terbukti menurunkan angka kematian akibat diare.³ Namun demikian, larutan ini tidak menurunkan durasi atau keparahan diare.⁴

World Health Organization (WHO) menyadari kekurangan yang ada pada kandungan CRO standar, maka sejak tahun 2002 WHO merekomendasikan modifikasi kandungan CRO dengan menurunkan kadar natrium dari 90 mmol/L menjadi 75 mmol/L dan kadar osmolaritas dari 311 mOsm/L menjadi 245 mOsm/L dengan harapan dapat berpengaruh terhadap perbaikan durasi diare dan konsistensi tinja.⁵

Berbagai upaya untuk mengoptimalkan tata laksana diare akut terus dikaji. *Zinc* yang mempunyai peran (1) mempercepat regenerasi epitel usus (2) memperbaiki absorpsi air dan elektrolit di usus (3) meningkatkan kadar enzim pada enterosit *brush-border* (4) menguatkan respon imun, direkomendasi oleh WHO pada tahun 2004 sebagai bagian dari tata laksana diare akut pada anak.²

Adanya gangguan keseimbangan mikroflora saluran cerna saat diare juga menjadi perhatian para ahli. Probiotik dengan berbagai mekanisme kerjanya telah banyak dikaji baik secara uji klinis maupun meta-analisis sebagai upaya mengoptimalkan tata laksana diare akut pada anak. Sebagian besar kajian tersebut memperlihatkan hasil yang positif. Probiotik sudah digunakan secara luas pada kasus diare akut pada anak meskipun belum direkomendasikan oleh WHO.⁶

Saat ini pemberian cairan rehidrasi oral dan *zinc* sudah menjadi standar tata laksana diare akut pada anak. Sejauh ini penelitian yang membandingkan

pemberian CRO dan *zinc* sebagai tata laksana standar diare akut dengan pemberian CRO, *zinc*, yang dikombinasikan dengan probiotik masih sangat terbatas. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui apakah penambahan probiotik terhadap terapi standar akan memberikan efek yang lebih baik terhadap frekuensi defekasi dan durasi diare.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah di atas, maka dapat dirumuskan pertanyaan penelitian apakah suplementasi probiotik pada terapi standar (CRO dan *zinc*) memberikan hasil yang lebih baik dibandingkan hanya dengan terapi standar dalam tata laksana diare akut pada anak berusia 6 hingga 36 bulan?

1.3 Hipotesis

- Suplementasi probiotik pada terapi standar memberikan hasil yang lebih baik dibandingkan terapi standar terhadap durasi diare akut pada anak usia 6 hingga 36 bulan.
- Suplementasi probiotik pada terapi standar memberikan hasil yang lebih baik dibandingkan terapi standar terhadap frekuensi defekasi diare akut pada anak usia 6 hingga 36 bulan.

1.4. Tujuan Penelitian

1.4.1 Tujuan Umum

Mengetahui efektivitas pemberian suplementasi probiotik pada terapi standar diare akut.

1.4.2 Tujuan khusus

1. Mengetahui perbedaan luaran durasi diare antara kelompok terapi standar yang ditambah probiotik dengan kelompok terapi standar
2. Mengetahui perbedaan luaran frekuensi defekasi diare antara kelompok terapi standar yang ditambah probiotik dengan kelompok terapi standar

1.5. Manfaat Penelitian

1.5.1 bidang Akademik (ilmu pengetahuan)

Menjadi panduan dalam tata laksana diare akut pada anak yang diharapkan dapat diterapkan dalam tata laksana diare akut sehari-hari.

1.5.2 Bidang Penelitian

Menjadi dasar bagi penelitian lebih lanjut mengenai peran probiotik, *zinc*, dan CRO dalam tata laksana diare akut pada anak.

1.5.3 Bidang Masyarakat

Meningkatkan kualitas pelayanan kesehatan anak Indonesia dengan cara mengurangi morbiditas dan mortalitas anak akibat diare.



BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diare

2.1.1 Definisi dan Epidemiologi

Diare adalah buang air besar dengan frekuensi 3 kali atau lebih dalam sehari dengan konsistensi tinja encer atau kandungan air lebih banyak daripada ampas, namun konsistensi dari tinja lebih penting dari daripada frekuensi defekasi.^{7, 8} Pada bayi dan anak, peningkatan jumlah dan frekuensi ini akan meningkatkan pengeluaran tinja lebih besar dari 10 g/kg/24 jam.⁹ Kadang-kadang pada seorang anak yang buang air besar kurang dari 3 kali perhari, tetapi konsistensinya cair, maka keadaan ini sudah dapat disebut diare.¹⁰

Diare akut adalah diare yang terjadi mendadak berlangsung beberapa hari dengan batasan waktu adalah 14 hari. Diare persisten adalah diare yang berlangsung melebihi 14 hari dengan etiologi infeksi. Diare kronik adalah diare akut lebih dari 14 hari dengan etiologi non-infeksi.¹⁰

Diare sering terjadi pada anak-anak terutama yang berumur 6 bulan sampai 2 tahun. Diare yang terjadi pada anak yang berusia kurang dari 6 bulan biasanya disebabkan oleh asupan susu sapi atau susu formula. Tinja pada bayi yang meminum ASI dapat lembek dan bukan merupakan diare.^{7, 8}

Episode diare pada anak berusia di bawah 5 tahun di negara berkembang rata-rata 3 kali dalam setahun. Bahkan di beberapa negara berkembang telah dilaporkan kejadian diare sebanyak 6-8 kali dalam setahun. Kejadian malnutrisi menyebabkan anak semakin berisiko terhadap kejadian diare akut maupun diare memanjang.¹¹

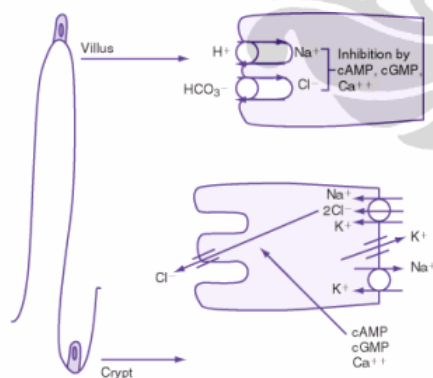
2.1.2 Patofisiologi Diare

Peningkatan kandungan air pada tinja disebabkan adanya ketidakseimbangan proses fisiologi usus besar dan usus kecil dalam penyerapan ion-ion, substrat organik, dan air.¹¹ Setiap perubahan dalam pergerakan dua arah air dan elektrolit dalam usus halus, misalnya pada penambahan sekresi, pengurangan absorpsi atau keduanya, akan menyebabkan penambahan volume cairan yang masuk ke usus

besar. Diare akan timbul bila volume cairan tambahan ini melebihi kemampuan absorpsi usus besar.¹

Mekanisme terjadinya diare sekretorik termasuk pengaktifan mediator intraseluler seperti cAMP, cGMP, dan Ca^{2+} intraseluler, yang akan menstimulasi sekresi aktif Cl^- dari sel kript dan menghambat absorpsi pasangan netral natrium klorida. Contoh klasik dari diare sekretorik yaitu diare yang diinduksi oleh enterotoksin kolera dan *Escherichia coli* (*E. coli*). Toksin yang dikeluarkan dapat menghambat fungsi sel epitel sehingga menyebabkan sekresi air dan elektrolit.¹ Toksin dari *E. coli* memediasi diare sekretorik dengan memproduksi toksin yang tidak tahan panas dan toksin yang tahan panas di dalam usus halus. Toksin yang tidak tahan panas memiliki kesamaan cara kerja dengan toksin kolera dan berikatan pada reseptor permukaan yang sama.⁹

Toksin ini akan berikatan dengan reseptor permukaan spesifik pada enterosit, kemudian suatu fragmen dari toksin memasuki sel dan akan mengaktifkan adenilat siklase pada membran basolateral melalui interaksi dengan protein G. Hal ini akan meningkatkan kadar cAMP intraseluler. Peptida-peptida vasoaktif merupakan penyebab lain dari diare sekretorik yang akan mengaktifkan *G protein-coupled receptors* sehingga terjadi peningkatan mediator intraseluler.⁹



Gambar 2.1. Model sekresi pada usus. Enterotoksin meningkatkan mediator intraseluler (cAMP, cGMP, dan Ca^{2+})⁹

2.1.3 Patogenesis Diare

Bentuk yang paling umum dari diare adalah diare akut. Diare dapat disebabkan oleh berbagai hal dan dapat bersifat ringan hingga berat. Diare pada anak-anak biasanya disebabkan oleh infeksi, namun demikian, sejumlah kelainan dapat juga menyebabkan diare.¹¹ Penyebab diare selain infeksi termasuk diantaranya adalah kelainan digestif dan kelainan proses absorpsi, kelainan kongenital, dan enteropati, abnormalitas endokrin, disfungsi hepar dan pankreas, kelainan anatomik, *inflammatory bowel disease*, dan *irritable bowel syndrome*. Kelainan-kelainan non infeksi ini mungkin disertai gejala dan tanda sistemik serta harus dipikirkan jika diare akut tidak membaik atau jika kejadian diare kembali berulang.¹¹

Beberapa jenis virus seperti rotavirus berkembang biak dalam epitel vili usus halus. Virus menyebabkan kerusakan pada sel epitel vili usus halus dan pemendekan vili sehingga menurunkan luas area permukaan. Rotavirus juga memproduksi suatu enterotoksin yang mungkin menginduksi sekresi dan berkontribusi terhadap terjadinya diare.^{1, 11}

Bakteri yang berkembang biak dalam usus halus harus menempel pada mukosa. Penempelan terjadi melalui antigen yang disebut pili atau fimbria yang melekat pada reseptor di permukaan usus.¹ Bakteri dapat menyebabkan diare melalui beberapa mekanisme. Toksin bakteri dapat memengaruhi proses selular di usus dan di luar usus. Sebagai contoh, toksin yang tidak tahan panas dan yang tahan panas dari *E. coli* mengaktifkan adenilat siklase dan guanilat siklase pada usus. Verotoksin, yang diproduksi oleh enterohemoragik *E. coli* dan spesies dari *Shigella*, dapat menyebabkan gangguan sistemik.¹¹ Bakteri invasif menyebabkan ulserasi mukosa dan pembentukan abses yang diiringi dengan respon inflamasi.¹¹ Pembentukan abses dan ulkus superfisial menyebabkan adanya darah dalam tinja.¹

2.1.4 Komplikasi

Diare akut biasanya bersifat sembuh dengan sendirinya, namun demikian diare akut dapat menyebabkan berbagai komplikasi. Komplikasi yang dapat terjadi antara lain dehidrasi, asidosis metabolik, hipokalemia, dan malnutrisi.^{1, 8}

2.1.5 Tata Laksana Diare

Hal-hal yang utama dalam tata laksana diare yang direkomendasikan adalah: (1) cegah terjadinya dehidrasi, (2) atasi dehidrasi secepatnya, (3) berikan suplementasi *zinc* selama 10 sampai 14 hari dengan dosis 20 mg/hari dan 10 mg/hari untuk bayi dibawah 6 bulan, (4) lanjutkan pemberian makanan selama diare, dan tingkatkan pemberian makan setelah episode diare.^{2, 8}

Gangguan terhadap keseimbangan mikroflora usus juga terjadi selama diare, karena itu probiotik banyak digunakan dalam terapi diare mendampingi cairan rehidrasi oral. Penggunaan probiotik dalam tata laksana diare telah banyak diteliti di berbagai negara. Penelitian-penelitian ini menyimpulkan bahwa probiotik dapat mengurangi durasi dan keparahan diare.⁶

2.2 Cairan Rehidrasi Oral

Faktor penting untuk mengurangi angka kematian dan kesakitan akibat diare adalah terapi rehidrasi oral untuk mengatasi dehidrasi dan asidosis metabolik yang berhubungan dengan diare akut. Terapi ini telah dianggap sebagai salah satu kemajuan pengobatan yang paling penting.¹²

Pada tahun 1975, WHO dan *United Nations Children's Fund* (UNICEF) sepakat untuk mempromosikan cairan rehidrasi oral yang mengandung natrium 90 mmol/L dan glukosa 111 mmol/L dengan total osmolaritas sebesar 311 mOsm/L. Komposisi ini dipilih sebagai suatu larutan tunggal yang digunakan untuk tata laksana diare yang disebabkan oleh berbagai agen infeksius dan dihubungkan dengan berbagai derajat kehilangan elektrolit. Sebagai contoh, diare karena rotavirus dihubungkan dengan kehilangan natrium dalam tinja sekitar 30-40 mEq/L, pada infeksi enterotoksigenik *E. coli* sekitar 50-60 mEq/L, dan pada infeksi kolera sekitar $\geq 90-120$ mEq/L.^{5, 13}

Cairan rehidrasi oral ini telah terbukti efektif dan aman dalam tata laksana rehidrasi pada anak dan orang dewasa dengan semua jenis diare infeksius. Namun demikian, berbagai uji klinis mendukung digunakannya CRO dengan osmolaritas yang lebih rendah. Pengurangan osmolaritas ini diperoleh dengan pengurangan pada konsentrasi glukosa dan natrium. Formula ini ditujukan untuk mengurangi kemungkinan efek samping terjadinya hipertonisitas.^{5, 13}

Pada bulan Mei tahun 2002, WHO mengumumkan suatu formula CRO baru yang dengan kandungan natrium 75 mmol/L dan glukosa 75 mmol/L dengan total osmolaritas sebanyak 245 mOsm/L. CRO hipotonik baru ini juga aman dan sama efektif dengan CRO standar dalam mengobati anak dan orang dewasa dengan kolera.^{5, 13}

Cairan rehidrasi oral dengan pengurangan osmolaritas ini menunjukkan efektifitas yang lebih baik dalam tatalaksana diare non kolera, dihubungkan dengan kejadian muntah yang lebih rendah 30%, jumlah pengeluaran tinja yang berkurang sekitar 20%, dan pengurangan penggunaan cairan intravena yang tidak direncanakan sebanyak 30% jika dibandingkan dengan CRO standar WHO.^{5, 13}

Composition	Reduced-osmolarity ORS*	Standard WHO-ORS†
Glucose (mmol/L)	75	111
Sodium (mmol/L)	75	90
Potassium (mmol/L)	20	20
Chloride (mmol/L)	65	80
Citrate (mmol/L)	10	10
Osmolarity (mmol/L)	245	311
*Dispensed in powder form with the following ingredients (all measured in g/L): sodium chloride-2.6, trisodium citrate-2.9, potassium chloride-1.5, and glucose-13.5		
†Dispensed in powder form with the following ingredients (all measured in g/L): sodium chloride-3.5, trisodium citrate-2.9, potassium chloride-1.5, and glucose-20		
ORS=Oral rehydration solution; WHO=World Health Organization		

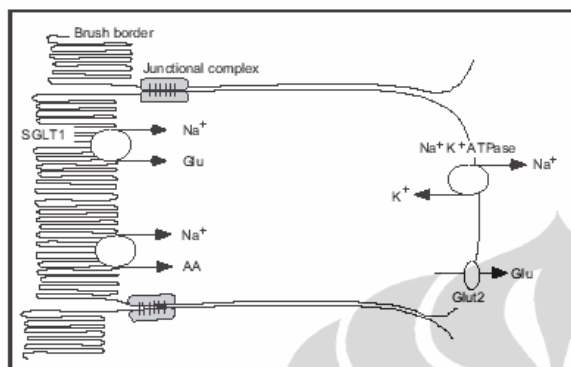
Gambar 2.2. Perbandingan komposisi larutan rehidrasi oral.¹⁴

2.2.1 Dasar Terapi CRO

Tujuan dalam tata laksana dehidrasi adalah untuk mengoreksi kekurangan cairan dan elektrolit secara cepat dan kemudian mengganti cairan yang hilang sampai diare berhenti. Terapi CRO berdasarkan prinsip bahwa absorpsi natrium dalam usus difasilitasi oleh bahan organik seperti glukosa dan asam amino.¹ Proses ini terus berlangsung dengan normal selama proses diare sekretorik meskipun jalur lain dari absorpsi natrium terganggu. Pada pasien yang menderita diare berat pun mekanisme ini tetap utuh.^{1, 13}

Mekanisme absorpsi berpasangan molekul natrium dan glukosa yang melewati membran lumen difasilitasi oleh protein natrium *glucose co-transporter* 1 (SGLT1). Transportasi glukosa selanjutnya dari dalam enterosit ke dalam darah

difasilitasi oleh *glucose transporter* tipe 2 (GLUT2) yang terletak pada membran basolateral. Pompa $\text{Na}^+ \text{K}^+ \text{ATPase}$ pada membran basolateral bekerja memasukkan natrium ke dalam aliran darah sekaligus mempertahankan adanya gradien yang memicu kelangsungan proses ini.¹³



Gambar 2.3. Mekanisme absorpsi natrium dengan fasilitasi glukosa¹³

Natrium tidak akan diabsorpsi dan cairan akan tetap berada di dalam usus bila penderita diare sekretorik meminum larutan garam isotonik yang tidak mengandung sumber glukosa atau asam amino. Bila cairan isotonik yang diberikan mengandung glukosa dan garam dengan kadar seimbang, maka akan terjadi absorpsi natrium dan glukosa.¹ Hal inilah yang menyebabkan suatu larutan dengan osmolaritas rendah namun tetap mempertahankan rasio natrium dan glukosa 1:1 dapat bekerja secara optimal.¹³

Kandungan kalium dalam CRO ditujukan untuk mengganti kalium yang hilang selama kejadian diare dan muntah. Sitrat berfungsi sebagai korektor basa untuk mengatasi keadaan asidosis yang terjadi sebagai akibat diare dan dehidrasi.⁵

Berbagai penelitian dilakukan untuk menilai apakah penggunaan CRO standar WHO yang telah digunakan selama 2 dekade sudah tepat mengingat dari beberapa studi didapatkan bahwa kadar natrium dan osmolaritas pada pasien yang menggunakan CRO standar WHO ternyata lebih tinggi daripada normal. Sehingga penelitian-penelitian saat ini dilakukan untuk menilai apakah dengan diturunkan osmolaritas CRO tetap dapat mengatasi diare bila dibandingkan dengan cairan dengan osmolaritas yang lebih tinggi pada larutan WHO.¹⁵

Sebuah studi meta-analisis tentang perbandingan CRO standar WHO dengan CRO osmolaritas rendah dalam terapi dehidrasi pada diare akut dilakukan oleh Hahn dkk dan dipublikasi oleh *Cochrane* di tahun 2002. Hasilnya sejalan

dengan penelitian yang dilakukan oleh Pulungsih dkk di Indonesia tahun 2006. Hasil studi tersebut menjelaskan bahwa penggunaan CRO osmolaritas rendah menurunkan penggunaan cairan intravena yang tidak terjadwal jika dibandingkan CRO standar WHO. Penggunaan cairan rendah osmolaritas juga dikatakan lebih menurunkan volume tinja dan kejadian muntah serta tidak menimbulkan risiko tambahan terjadinya hiponatremia jika dibandingkan dengan CRO standar.¹⁴⁻¹⁶

2.3 Zinc

Perkembangan terhadap terapi diare terus dilakukan, salah satu pendekatan terbaru yaitu penggunaan *zinc* sebagai pengobatan diare. *Zinc* dianggap sebagai faktor anti inflamasi yang penting dan dapat melindungi membran sel dari kerusakan oksidatif. Bioavailabilitas *zinc* ditentukan oleh keseimbangan antara asupan, absorpsi di usus, dan kehilangan *zinc* melalui urin, kulit, dan saluran cerna.¹²

2.3.1 Fungsi Zinc Secara Umum

Zinc merupakan nutrisi esensial yang penting terutama bagi pertumbuhan anak dan juga bagi anak-anak yang sering mengalami infeksi. Banyak anak di negara berkembang memiliki kadar *zinc* yang rendah sehingga mengganggu sistem imun mereka. Defisiensi *zinc* meningkatkan kecenderungan terjadinya diare dan pneumonia pada anak, dan pemberian *zinc* pada anak dapat mempercepat penyembuhan penyakit ini.¹⁷

Zinc merupakan mikronutrien esensial yang jumlahnya terbanyak kedua di dalam sel dan jaringan.¹² *Zinc* diperlukan bagi pembelahan sel, diferensiasi, dan pertumbuhan sel. Organ-organ yang tergantung pada pembelahan sel secara terus-menerus untuk menunjang fungsinya, seperti sistem imun dan usus, sangat sensitif terhadap defisiensi *zinc*. Asupan *zinc* yang tidak adekuat memberikan efek pada sistem imun, integritas mukosa, dan fungsi epitel. Kebutuhan *zinc* sangat besar pada individu dengan laju pertumbuhan yang tinggi, seperti fetus, anak, dan remaja. *Zinc* diekskresikan melalui tinja dan sejumlah penting *zinc* hilang selama diare.¹⁷

2.3.2 Mekanisme Kerja Zinc pada Diare

Beberapa perubahan ditemukan pada diare dengan defisiensi *zinc* termasuk perubahan morfologi pada usus (atrofi vilus, penurunan aktivitas *brush-border*, dan perubahan permeabilitas usus) dan gangguan pada fungsi imun (seperti atrofi jaringan limfoid, pengurangan jumlah hitung limfosit dan proporsi sel T helper, penurunan aktifitas sitotoksik dari limfosit dan aktivitas sel *natural killer*). Namun demikian, mekanisme patofisiologi bahwa terdapat hubungan antara defisiensi *zinc* dengan diare, atau penjelasan mengenai efektifitas *zinc* dalam mengurangi diare, belum sepenuhnya dimengerti.¹²

Beberapa penelitian klinis yang membuktikan efektifitas *zinc* menyimpulkan bahwa kemungkinan mekanisme dari efek menguntungkan *zinc* terhadap durasi diare termasuk diantaranya: (1) mempercepat regenerasi epitel usus (2) memperbaiki absorpsi air dan elektrolit di usus (3) meningkatkan kadar enzim pada enterosit *brush-border* (4) menguatkan respon imun yang mengarah kepada peningkatan bersihan patogen dari usus.¹²

Publikasi terbaru yang muncul menyebutkan bahwa *zinc* menghambat sekresi Cl^- yang diinduksi oleh cAMP dengan cara menghambat kanal kalium basolateral pada suatu penelitian *in vitro* menggunakan tikus. Studi ini juga menunjukkan spesifitas *zinc* terhadap kanal kalium yang teraktivasi oleh cAMP namun *zinc* tidak memblokir kanal kalium yang dimediasi oleh kalsium.¹²

Pada penelitian *in vitro*, didemonstrasikan bahwa *zinc* meningkatkan absorpsi ion dan mencegah sekresi aktif yang diinduksi oleh enterotoksin *Vibrio cholera* yang tidak tahan panas, sehingga memberikan suatu efek langsung pada konsentrasi cAMP, namun tidak mempengaruhi sekresi ion yang diinduksi oleh enterotoksin *E. coli* yang tahan panas.¹⁸

2.3.3 Alasan Penggunaan Zinc pada Diare Akut

Diare pada defisiensi *zinc* berat telah dipelajari di negara-negara berkembang. Suatu penelitian yang mempelajari hubungan antara penyakit diare dengan defisiensi *zinc* pertama kali dideskripsikan dalam sebuah laporan tentang kadar plasma *zinc* yang rendah pada anak dengan diare. Penelitian ini menganjurkan agar suplementasi *zinc* diberikan pada anak dengan diare. Akhir-akhir ini,

suplementasi *zinc* pada CRO menunjukkan pengurangan secara bermakna durasi dan keparahan diare pada anak, baik pada diare akut dan persisten.¹²

Pada anak yang berusia di bawah 5 tahun, pemberian *zinc* selama fase akut diare dapat menurunkan kejadian diare berikutnya serta mengurangi pemakaian antibiotik.⁴ Efek terapeutik dan preventif dari *zinc* dalam mengurangi angka kesakitan akibat diare memberikan dampak ekonomi dalam hal perawatan di rumah sakit dan penggunaan antibiotik. Penelitian ini menunjukkan hasil pengurangan total biaya perawatan sebanyak 8% pada kelompok suplementasi *zinc*. Biaya penggunaan antibiotika juga berkurang 6%. Meskipun perbedaan biaya kedua kelompok tidak bermakna secara statistik, namun jika diaplikasikan pada skala nasional dapat menghemat anggaran negara.¹⁹

Penggunaan *zinc* sebagai terapi tambahan sangat potensial untuk memperbaiki tata laksana diare dan dapat meningkatkan angka keselamatan anak yang menderita diare. Diperkirakan bahwa kesuksesan implementasi rekomendasi dari UNICEF/WHO tentang suplementasi *zinc* dalam tata laksana diare telah dapat menyelamatkan hampir 400.000 kehidupan setiap tahunnya.⁴

Dosis dari suplementasi *zinc* pada penanganan diare akut yaitu 10 mg per hari untuk anak berusia kurang dari 6 bulan dan 20 mg per hari untuk anak berusia lebih dari 6 bulan. Beberapa penelitian klinis dan meta-analisis menunjukkan bahwa pada dosis ini, pemberian *zinc* aman dan efektif. Hal ini merupakan isu penting karena di banyak negara, formula CRO yang diperkaya dengan *zinc* telah beredar di pasaran, dan jumlah pasti dari *zinc* yang diberikan melalui cara ini bergantung pada jumlah CRO yang ditelan oleh anak.⁴

Durasi optimal dari terapi *zinc* pada gastroenteritis akut yang direkomendasikan oleh WHO/UNICEF pada suatu seri terapi yaitu selama 10-14 hari. Hal ini berdasarkan pada penemuan bahwa *zinc* mengurangi risiko dari kematian sekitar 50% dalam 3 bulan berikutnya setelah terapi *zinc* diberikan.⁴ Terapi *zinc* yang diberikan selama 10-14 hari selama dan setelah episode diare dihubungkan dengan berkurangnya durasi dan tingkat keparahan diare serta insiden kasus diare pada bulan-bulan berikutnya setelah terapi *zinc*.²⁰

Beberapa studi menunjukkan bahwa suplementasi *zinc* 10-20 mg per hari selama diare hingga diare berhenti dapat menurunkan keparahan dan lamanya

diare pada anak di bawah 5 tahun. Penelitian lain juga menunjukkan bahwa suplementasi *zinc* 10-20 mg per hari selama 10-14 hari menurunkan insidens diare pada 2-3 bulan berikutnya.⁷

2.3.4 Bukti Ilmiah Penggunaan *Zinc* pada Diare Akut

Manfaat *zinc* sebagai bagian terapi untuk mengurangi mortalitas dan morbiditas diare telah dibuktikan dalam beberapa RCT, yaitu menunjukkan penurunan durasi, jumlah, dan frekuensi diare. Meta-analisis mengenai manfaat *zinc* pada terapi diare akut dan persisten, termasuk pencegahan diare telah dipublikasikan sebelumnya. Penelitian Lukacik dkk²¹ bertujuan untuk mengetahui manfaat dan keamanan suplementasi *zinc* dalam masa pemulihan diare akut dan persisten. Penelitian yang diikutkan dalam meta-analisis merupakan RCT dengan *random allocation* dan *random concealment*. Terdapat 22 penelitian yang memenuhi kriteria, 16 penelitian mengenai diare akut (n=15.231), dan 6 mengenai diare persisten (n=2.968).

Pada penelitian meta-analisis tersebut, rerata lama diare akut dengan suplementasi *zinc* berkurang secara signifikan dibandingkan dengan placebo. Pada 5 penelitian tidak ada perbedaan lama diare, 4 penelitian hanya sedikit perbedaan, dan 1 penelitian tidak ada perbedaan sama sekali. Munculnya diare pada hari pertama dan ketiga tidak ada perbedaan, kejadian muntah pada suplementasi *zinc* lebih tinggi, lamanya diare berkurang 15%, frekuensi tinja berkurang 22,1%, luaran tinja berkurang 30,3%, dan kemungkinan pengurangan diare 17,9% pada suplementasi *zinc*.²¹

Penelitian lain yang dilakukan oleh Strand dkk²² di Nepal terhadap 1.792 kasus diare akut pada anak. Penelitian ini didasarkan atas penelitian sebelumnya tentang manfaat suplementasi *zinc* yang diberikan pada anak-anak di negara berkembang yang mengalami diare akut. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa rerata durasi diare memendek berurutan pada kelompok yang mendapat suplementasi *zinc*. *Zinc* ternyata menurunkan risiko untuk mengalami diare melanjut 43% sampai 47%. Sehingga dapat disimpulkan bahwa pemberian *zinc* lebih efektif jika diberikan di awal penyakit.

2.4 Probiotik

Kata probiotik berasal dari dua kata dalam bahasa Yunani yang berarti “untuk kehidupan”. Probiotik merupakan mikroba non patogen, yang biasanya merupakan varietas yang memproduksi asam laktat, yang digunakan untuk memperbaiki dan menormalkan keseimbangan dari mikroflora usus. Probiotik tersedia sebagai suplemen makanan atau pada produk-produk makanan.²³ *Food and Agriculture Organization* (FAO) dan WHO mendefinisikan probiotik sebagai mikroorganisme hidup yang ketika diberikan dalam jumlah yang cukup memberikan manfaat kesehatan pada pejamunya.²⁴

Strain bakteri yang paling banyak digunakan adalah: *Bacillus subtilis*, *Bifidobacterium adolescentis*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium cereus*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium thermophilus*, *Enterococcus faecium*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus GG*, *Lactobacillus casei*, *Saccharomyces boulardii*, dan *Saccharomyces cerevisiae*.²⁵

Probiotik dipercaya dapat memodulasi sistem imun melalui aktivasi dari sel epitel dan reseptor sel imun. Postulasi mekanisme dari aktivitas probiotik termasuk kolonisasi dari usus, penghambatan adhesi dan invasi dari kuman enteroinvasif pada sel usus, meningkatkan fungsi sitoprotektor sel epitel, dan penghancuran tempat reseptor bagi toksin dari kuman patogen.²³

2.4.1 Hubungan Antara Epitel Usus dengan Probiotik

Kondisi usus juga penting dalam menentukan kondisi mikroorganisme yang hidup di dalamnya. Pentingnya hubungan komensal pejamu-mikroorganisme dilaporkan dalam penelitian, yang membuktikan kolonisasi bakteri dapat mempengaruhi fisiologi pejamu, baik absorpsi nutrisi, fungsi sawar mukosa, maturasi sel-sel epitel, bahkan hingga metabolisme xenobiotik. Bakteri non patogen dapat menghambat inflamasi usus melalui hambatan transduksi sinyal sitokin, dan merangsang sekresi TGF- β dari sel epitel usus. Perubahan lingkungan usus juga mendorong mikroorganisme usus membentuk kapsul polisakarida yang khas. Interaksi tersebut menunjukkan pentingnya hubungan pejamu dengan bakteri.²⁶

Sawar usus terdiri atas enzim pencernaan, *tight junction* sel-sel epitel, lapisan mukus dengan IgA sekretorik, yang fungsinya mengurangi absorpsi

mikroba atau antigen yang dapat membahayakan tubuh. Keberadaan dan komposisi bakteri komensal usus turut menentukan permeabilitas saluran pencernaan. Beberapa penelitian menunjukkan pentingnya berbagai galur probiotik untuk menstabilkan sawar usus.²⁶

2.4.2 Mekanisme Kerja Probiotik pada Diare

Mekanisme probiotik dalam mencegah gangguan gastrointestinal masih belum dapat dimengerti secara pasti meskipun telah banyak penelitian dilakukan selama 20 tahun terakhir. Meskipun demikian, pengetahuan mengenai ekologi usus memberikan gambaran beberapa mekanisme, termasuk supresi dari virus dan bakteri, stimulasi dari imunitas lokal dan sistemik, serta modifikasi aktivitas metabolik mikroba usus.²⁵

Penempelan pada sel usus manusia merupakan langkah awal pada aktivitas probiotik. Kemampuan probiotik untuk dapat berkolonisasi sangat penting karena probiotik harus dapat berkolonisasi dan bermultiplikasi di dalam usus. Bakteri harus bersifat tahan asam sehingga tidak akan mati jika terkena asam lambung dan asam empedu.²⁵

Aktivitas melawan bakteri patogen dapat terjadi melalui beberapa mekanisme yang berbeda, secara langsung dengan memproduksi bakteriosin atau antibiotik sehingga menurunkan kadar konsentrasi endotoksin bakteri, mekanisme kompetitif pada proses adhesi, dan kompetisi nutrisi. Mekanisme juga dapat terjadi secara tidak langsung dengan memodulasi sistem imun lokal. Probiotik juga berperan dalam menginhibisi translokasi bakteri melintasi lumen saluran cerna ke dalam aliran darah. Penurunan translokasi bakteri dapat terjadi sebagai hasil dari kemampuan probiotik untuk mempererat fungsi pertahanan mukosa usus.²⁵

Probiotik juga dianggap bermanfaat terhadap penguatan respon imun spesifik dan non spesifik. Beberapa probiotik yang berbeda meningkatkan respon imunologi ketika dievaluasi oleh berbagai parameter. Hal-hal utama yang telah dievaluasi berkaitan dengan imunologi termasuk diantaranya: pertahanan pejamu, yang dihubungkan dengan ketahanan melawan infeksi; aktivitas limfosit B, termasuk produksi IgM dan IgA; sel-sel fagosit, yang dihubungkan dengan

aktivitas fagositik diantara berbagai parameter; limfosit T, yang diukur melalui aktivitas sel *natural killer*; hematopoiesis, yang direfleksikan oleh rasio monosit makrofag serta level sel makrofag; dan reaksi alergi yang diukur dengan produksi IgE serta produksi sitokin yang berhubungan Th1 atau Th2.²⁷

Efek probiotik terhadap sistem imun sekretorik sudah dibuktikan. Adanya *Lactobacillus* GG dapat merangsang sekresi IgA spesifik rotavirus, memiliki efek imunostimulasi terhadap vaksin oral rotavirus melalui respon sel penghasil IgM spesifik rotavirus. Secara *in vitro*, konsumsi susu fermentasi *B. bifidum* dan *L. acidophilus* galur A1 merangsang peningkatan fagositosis *E. coli*. Penelitian pada hewan coba, konsumsi berbagai galur *Lactobacillus* dapat meningkatkan pelepasan berbagai jenis sitokin. Kemampuan menginduksi sitokin berhubungan dengan kemampuan bakteri probiotik untuk menembus epitel usus dan berinteraksi dengan sel-sel sistem imun lokal. Selain itu bakteri probiotik juga diduga bekerja melalui stimulasi terhadap epitel usus.²⁶

Pencegahan dari pertumbuhan spesies bakteri tertentu merupakan salah satu daya tahan probiotik terhadap infeksi. Kebanyakan bakteri probiotik memproduksi asam organik, seperti asam asetat dan asam laktat yang dapat berfungsi sebagai inhibitor pertumbuhan bakteri. Beberapa probiotik, sebagai contoh *Lactobacillus*, memproduksi hidrogen peroksida ketika berpindah dari lingkungan anaerob ke lingkungan aerob. Hidrogen peroksida dapat menghambat pertumbuhan dari mikroorganisme patogen. Produk-produk yang memiliki aktivitas antimikroba telah dapat dibuktikan. *Lactobacillus acidophilus* memproduksi beberapa substansi dengan berat molekul 200-6200, beberapa diantaranya sensitif terhadap protease dan dapat menghambat pertumbuhan *staphylococcus*, *streptococcus*, dan *salmonella*. *Lactobacillus rhamnosus strain GG* (LGG) memproduksi peptida antimikroba spektrum luas dengan berat molekul rendah yang memiliki aktivitas melawan *staphylococcus*, *streptococcus*, *mycobacterium*, *bacillus*, *clostridium*, *Listeria*, *Bifidobacterium*, *E. coli*, and *Salmonella*.²⁷

Beberapa studi pada hewan telah menunjukkan bahwa probiotik dapat mencegah kolonisasi dari traktus gastrointestinal oleh *E. coli* atau *salmonella*. Studi pada manusia menunjukkan *Lactobacillus* dapat mencegah perlekatan dari *E. coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas aeruginosa*.²⁷ Proses ini mungkin berkaitan

dengan induksi ekspresi gen musin usus dan adanya kemampuan probiotik untuk berikatan dengan mukus usus dan lapisan sel kolon manusia.^{26, 28}

2.4.3 Bukti Ilmiah Penggunaan Probiotik pada Diare Akut

Allen dkk²⁹ melakukan studi meta-analisis dari 23 studi dengan total 1.917 subjek dan dipublikasi oleh *Cochrane* di tahun 2003. Studi tersebut berusaha membandingkan penggunaan probiotik dan plasebo pada anak dengan diare akut. Hasil studi tersebut adalah penggunaan probiotik mengurangi durasi dari diare.

Sebuah studi meta-analisis dilakukan oleh McFarland dkk³⁰ tahun 2006 tentang probiotik sebagai upaya pencegahan dan pengobatan diare akut pada anak. Pada studi tersebut disimpulkan bahwa probiotik aman dan efektif untuk pengobatan maupun pencegahan diare akut pada anak. Probiotik mengurangi kegagalan terapi sebanyak 38%, mengurangi lama sakit diare sebanyak 13 jam dan secara signifikan mengurangi timbulnya kasus baru diare akut hingga 43%.

Spesies *Lactobacillus* merupakan spesies probiotik yang sering digunakan pada penelitian terapi diare akut anak. Beberapa strain telah diteliti secara *in vitro* dan *in vivo* memenuhi karakteristik yang diinginkan agar dapat berguna bagi manusia.³¹ Suatu meta-analisis yang dilakukan oleh Niel dkk³² menilai penggunaan beberapa strain *Lactobacillus* sebagai terapi untuk diare akut anak. Penelitian menunjukkan penurunan durasi diare pada kelompok perlakuan sekitar 0,7 hari (interval kepercayaan 95% 0,3-1,2 hari). Efek positif juga tampak pada pengurangan frekuensi defekasi di hari kedua yaitu 1,6 kali (IK 95% 0,7-2,6). Ternyata ada hubungan linear antara dosis *Lactobacillus* dan penurunan durasi diare, dosis *Lactobacillus* dinilai paling efektif jika berada di atas dosis ambang batas 10 milyar *coloni forming unit (cfu)* selama 48 jam pertama.

Taskal dkk³³ dalam penelitian uji klinisnya menggunakan strain probiotik kombinasi antara *Lactobacillus acidophilus* Rosell-52 dan *Lactobacillus Rhamnosus* Rosell-11 dengan jumlah total 2×10^9 dalam sediaan kapsul. Kombinasi ini telah menunjukkan hasil yang positif dalam mempersingkat durasi diare yaitu durasi diare pada kelompok perlakuan $4 \pm 2,02$ hari sedangkan pada kelompok plasebo $5,45 \text{ hari} \pm 2,33$ hari. Penyebab diare diidentifikasi dengan

hasil sebagian besar virus (63%), bakteri 5%, dan infeksi campuran 15%. Namun dalam penelitian ini tidak disebutkan berapa jumlah kapsul yang diberikan pada kelompok perlakuan.

Penggunaan *Lactobacillus* dalam terapi diare cair akut yang dilakukan oleh Salazar dkk³⁴ menunjukkan hasil negatif. Penelitian ini merupakan suatu uji klinis acak tersamar ganda menggunakan *Lactobacillus casei strain GG (LGG)*. Output total feses pada kelompok perlakuan lebih banyak secara signifikan ($p=0,047$) yaitu 247,8 ml/kg dibanding kelompok plasebo 195,0 mL/kg. Tidak ditemukan perbedaan bermakna pada durasi diare yaitu 58,5 jam pada kelompok perlakuan dan 50,4 jam pada kelompok plasebo. Hasil negatif pada penelitian tersebut dipikirkan karena tingkat keparahan sebelum terapi lebih berat pada kelompok perlakuan dari segi output total feses 24 jam sebelum terapi dan selama fase rehidrasi, meskipun perbedaannya tidak berbeda bermakna. Penyebab rotavirus juga lebih sedikit pada kelompok perlakuan 24.4% vs 39.3%. Hasil positif dari *LGG* juga mungkin tersamarkan dengan adanya perburukan diare akibat malabsorpsi laktosa yang bersifat sementara.

Penelitian yang menggunakan *Heat killed* probiotik masih terbatas. Hasilnya pun beragam. Khanna dkk melakukan suatu uji klinis acak tersamar ganda untuk mengevaluasi efektifitas *tyndalized Lactobacillus acidophilus* pada diare akut. Kesimpulan yang diambil yaitu penggunaan *tyndalized Lactobacillus acidophilus* tidak memiliki efek yang menguntungkan secara signifikan.³⁵

2.4.4 Penelitian yang menggunakan kombinasi Probiotik dan Zinc

Shamir dkk³⁶ melakukan studi prospektif dengan desain tersamar ganda tentang pemberian probiotik dan *zinc* pada 65 anak usia 6 sampai 12 bulan dengan diare akut dehidrasi ringan sedang. Probiotik yang digunakan adalah kombinasi probiotik *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus acidophilus* dengan jumlah masing-masing spesies 2×10^9 . *Zinc* juga diberikan dengan dosis 10 mg/hari ditambah 0,3 gram fruktooligosakarida. Kesembuhan diare terjadi setelah $1,43 \pm 0,71$ hari pada kelompok perlakuan dibandingkan dengan $1,96 \pm 1,24$ hari pada kelompok kontrol dengan uji kemaknaan $p=0,017$. Frekuensi defekasi pada hari ketiga setelah terapi lebih rendah yaitu $2,6 \pm 1,2$ kali

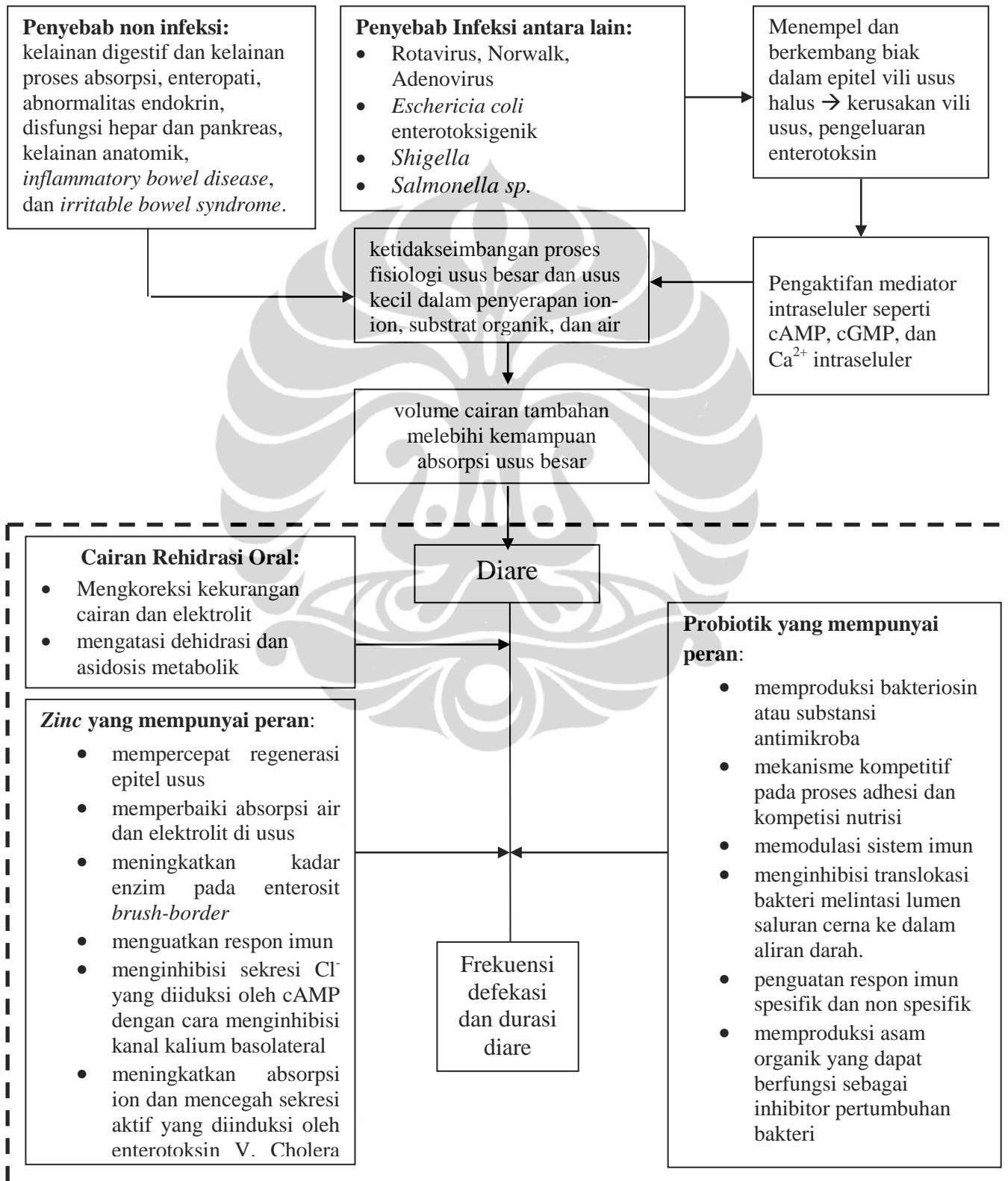
pada kelompok perlakuan dan $2,9 \pm 1,6$ pada kelompok kontrol. Penelitian ini menyimpulkan bahwa pemberian diet yang terdiri dari probiotik dan *zinc* mengurangi durasi dan keparahan dari diare akut pada anak berusia 6-12 bulan.

Dalgic dkk³⁷ melakukan suatu uji klinis acak tersamar ganda untuk mengevaluasi efektifitas dari *zinc*, probiotik, dan formula bebas laktosa serta berbagai kombinasinya dalam tata laksana diare karena rotavirus pada anak usia 1-28 bulan. Mereka membagi subjek menjadi 8 grup. Grup 1 diberikan *S. boulardii*, grup 2 diberikan *zinc*, grup 3 diberikan formula bebas laktosa, grup 4 diberikan *Saccharomyces boulardii* dan *zinc*, grup 5 diberikan *S. Boulardii* dan formula bebas laktosa, grup 6 diberikan *zinc* dan formula bebas laktosa, grup 7 diberikan *S. Boulardii*, *zinc* dan formula bebas laktosa, grup kontrol diberikan hanya cairan rehidrasi oral. Durasi diare berkurang secara signifikan pada grup 2 dan 4 dibandingkan kontrol yaitu $3,41 \pm 1,38$ hari dan $3,11 \pm 1,81$ hari. Lama diare pada grup kontrol $5,35 \pm 1,8$ hari. Durasi diare pada grup 4 lebih singkat dibanding grup 2 namun perbedaan ini tidak signifikan.

Hatta dkk³⁸ dalam penelitiannya di Medan membandingkan kombinasi *zinc* dan probiotik dengan *zinc* tunggal dalam terapi diare akut pada pasien anak yang di rawat inap di RSUP Adam Malik dan RSU Pirngadi Medan. Rentang usia subjek antara 1 bulan hingga 5 tahun. Probiotik yang digunakan yaitu *heat killed Lactobacillus acidophilus* (3×10^{10} cfu/hari) selama 10 hari. Penelitian menunjukkan durasi diare setelah terapi lebih singkat yaitu 52,1 jam dibanding 72,6 jam dan penurunan frekuensi diare yaitu 2,1 kali dibanding 3,1 kali pada kelompok kombinasi dibanding kelompok *zinc* tunggal. Hasil ini berbeda bermakna secara statistika dengan nilai $p = 0,001$.

Manoppo³⁹ dalam penelitian retrospektifnya menilai dampak pemberian *zinc* dan probiotik terhadap lama diare akut. Subjek dibagi menjadi 4 kelompok yaitu hanya mendapat *zinc* dengan lama diare 4,85 hari, *zinc* dan probiotik hidup dengan lama 4,16 hari, *zinc* dan probiotik mati dengan lama 5,77 hari, dan hanya probiotik mati dengan 5,86 hari. Perbedaan lamanya diare pada keempat kelompok ternyata tidak berbeda bermakna, namun kombinasi *zinc* dan probiotik yang hidup menunjukkan durasi tersingkat.

BAB 3 KERANGKA KONSEP



Keterangan:

--- = variabel yang diteliti

Universitas Indonesia

BAB 4 METODOLOGI PENELITIAN

4.1 Desain Penelitian

Desain penelitian yang digunakan dalam penelitian ini yaitu uji klinis acak tersamar ganda (*randomized double blind clinical trial*)

4.2 Tempat dan Waktu Penelitian

4.2.1 Tempat

Penelitian ini dilakukan di sekolah pendidikan anak usia dini (PAUD) Teratai, kelurahan Kenari, Jakarta Pusat

4.2.2 Waktu

Penelitian dilakukan pada bulan Oktober 2011 sampai Februari 2012

4.3 Populasi

- Populasi target adalah semua anak dengan diare akut tanpa dehidrasi dan diare akut dehidrasi ringan sedang yang berusia antara 6 hingga 36 bulan.
- Populasi terjangkau adalah populasi target yang bertempat tinggal di kelurahan Kenari dan dirujuk oleh kader ke sekolah PAUD Teratai saat penelitian ini mulai dilakukan.

4.4 Sampel dan Cara Pemilihan Sampel

Sampel dalam penelitian ini adalah bagian dari populasi terjangkau yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak memiliki kriteria eksklusi. Sampel dipilih secara konsekutif (*consecutive sampling*).

4.5 Estimasi Besar Sampel

Rumus untuk menghitung jumlah sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah rumus yang digunakan untuk studi analitik kategorik-numerik tidak berpasangan, untuk uji hipotesis terhadap rerata dua populasi yaitu:⁴⁰

$$N_1 = N_2 = 2 \left[\frac{(Z_{\alpha} + Z_{\beta})S}{(X_1 - X_2)} \right]^2$$

A. Perhitungan Besar Sampel untuk Hipotesis Pertama (Variabel Tergantung Durasi Diare)

Ditetapkan kesalahan tipe I = 5 %, dengan hipotesis 1 arah, maka $Z_{\alpha}=1,64$

Ditetapkan kesalahan tipe II = 20%, maka $Z_{\beta}=0,84$

Selisih minimal yang dianggap bermakna $(X_1-X_2) = 12$ (dalam jam)

S_1 = simpangan baku kelompok terapi standar = 29,76

S_2 = simpangan baku kelompok suplementasi probiotik = 17,04

n_1 = jumlah sampel pada kelompok terapi standar = 32

n_2 = jumlah sampel pada kelompok suplementasi probiotik = 33

(nilai S_1, S_2, n_1, n_2 diperoleh dari kepustakaan)³⁶

S = simpangan baku gabungan yang dihitung dengan menggunakan rumus:

$$S = \sqrt{\frac{(S_1^2 (n_1-1) + S_2^2 (n_2-1))}{n_1+n_2-2}}$$

$S = 24,15$

Maka diperoleh:

$$N_1 = N_2 = 2 \left[\frac{(Z_{\alpha} + Z_{\beta})S}{(X_1 - X_2)} \right]^2$$

$N_1 = N_2 = 49,82$ dibulatkan menjadi 50

Koreksi besar sampel untukantisipasi *drop out, loss to follow up*, yang diperkirakan sekitar 10%, yaitu dengan menggunakan rumus:

$$N' = N/(1-f)$$

$N' = 50/ (1-0,1) = 55,5$ yang dibulatkan menjadi 56

B. Perhitungan Besar Sampel Untuk Hipotesis Kedua (Variabel Tergantung Frekuensi Diare)

Ditetapkan kesalahan tipe I = 5 %, dengan hipotesis 1 arah, maka $Z_{\alpha}=1,64$

Ditetapkan kesalahan tipe II = 20%, maka $Z_{\beta}=0,84$

Selisih minimal yang dianggap bermakna $(X_1-X_2) = 0,7$

S_1 = simpangan baku kelompok terapi standar = 1,6

S_2 = simpangan baku kelompok suplementasi probiotik = 1,2

n_1 = jumlah sampel pada kelompok terapi standar = 32

n_2 = jumlah sampel pada kelompok suplementasi probiotik = 33

(nilai S_1, S_2, n_1, n_2 diperoleh dari kepustakaan)³⁶

S = simpangan baku gabungan yang dihitung dengan menggunakan rumus:

$$S = \sqrt{\frac{(S_1^2 (n_1 - 1) + S_2^2 (n_2 - 1))}{n_1 + n_2 - 2}}$$

$$S = 1,4$$

Maka diperoleh:

$$N_1 = N_2 = 2 \left[\frac{(Z_\alpha + Z_\beta) S}{(X_1 - X_2)} \right]^2$$

$$N_1 = N_2 = 49,2 \text{ dibulatkan menjadi } 49$$

Koreksi besar sampel untukantisipasi *drop out, loss to follow up*, yang diperkirakan sekitar 10%

yaitu dengan menggunakan rumus:

$$N' = N / (1 - f)$$

$$N' = 49 / (1 - 0,1) = 54,4 \text{ yang dibulatkan menjadi } 54$$

Berdasarkan perhitungan besar sampel di atas, maka dipilih besar sampel yang lebih banyak yaitu 56 subyek untuk masing-masing kelompok, sehingga total subyek yang diperlukan yaitu 112 orang.

4.6 Kriteria Inklusi dan Eksklusi

4.6.1 Kriteria Inklusi

1. Semua pasien anak berusia antara 6 hingga 36 bulan dengan diagnosis diare akut tanpa dehidrasi atau diare akut dehidrasi ringan sedang. Penentuan konsistensi tinja pada subjek dikonfirmasi dengan gambar *Bristol stool chart*.⁴¹ (lampiran no. 5)
2. Lama diare sekitar ≤ 48 jam sebelum ikut dalam penelitian
3. Orang tua setuju untuk mengikutkan anaknya dalam penelitian dan bersedia menandatangani *informed consent*
4. Tingkat pendidikan orang tua minimal sekolah menengah pertama atau yang sederajat

4.6.2 Kriteria Eksklusi

1. Telah mendapat terapi *zinc* atau probiotik atau antibiotik sebelumnya
2. Menderita penyakit lain yang perlu pengawasan dan pengobatan khusus
3. Diare disertai darah dalam tinja
4. Gizi buruk
5. Dalam kondisi atau tersangka *immunocompromised*

4.7 Identifikasi variabel

4.7.1 Variabel bebas

Variabel bebas pada penelitian ini yaitu probiotik

4.7.2 Variabel tergantung

Variabel tergantung pada penelitian ini yaitu durasi diare dan frekuensi defekasi saat diare

4.8. Instrumen Penelitian

Penelitian ini menggunakan formulir penelitian (lampiran 1) untuk mencatat data dasar dan data klinis. Bagi orang tua diberikan lembar catatan harian (lampiran 2).

4.9. Prosedur penelitian

4.9.1 Pemilihan Subjek

Penelitian dilakukan bekerja sama dengan kader yang secara aktif mencari anak-anak usia 6-36 bulan di kelurahan kenari yang mengalami diare akut ≤ 48 jam untuk dirujuk ke sekolah PAUD. Anak-anak tersebut kemudian dibawa oleh ibu mereka ke sekolah PAUD. Peneliti melakukan pemeriksaan di sekolah PAUD Teratai dan melakukan penapisan lebih lanjut apakah mereka dapat dijadikan subjek penelitian dengan memperhatikan kriteria inklusi dan eksklusi.

Orang tua dari pasien diberikan penjelasan mengenai tujuan dan cara penelitian yang akan dilakukan. Orang tua juga ditanyakan kesediaan untuk mengikutsertakan anaknya dalam penelitian dengan menandatangani surat persetujuan (*informed consent*).

Anamnesis, pemeriksaan fisis dilakukan secara terarah untuk mendapatkan data dasar dan data klinis seperti identitas, jenis kelamin, usia, nama dan alamat orang tua, nomor telepon, apakah terdapat tanda dehidrasi, dan sebagainya.

4.9.2 Randomisasi, Ketersamaran, dan Bahan yang Digunakan

Alokasi sampel dilakukan dengan cara randomisasi sederhana untuk menentukan kelompok kontrol dan kelompok perlakuan. Pasien akan diberikan amplop uji atau plasebo yang masing-masing amplop berisi *zinc* dan oralit, serta probiotik pada amplop uji atau kapsul plasebo pada amplop plasebo. Pihak ketiga yang melakukan randomisasi, sehingga peneliti maupun subjek penelitian tidak mengetahui amplop yang berisi preparat probiotik dan amplop yang berisi plasebo. Pada penelitian ini, randomisasi dan pembuatan kapsul plasebo dilakukan oleh bagian Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.

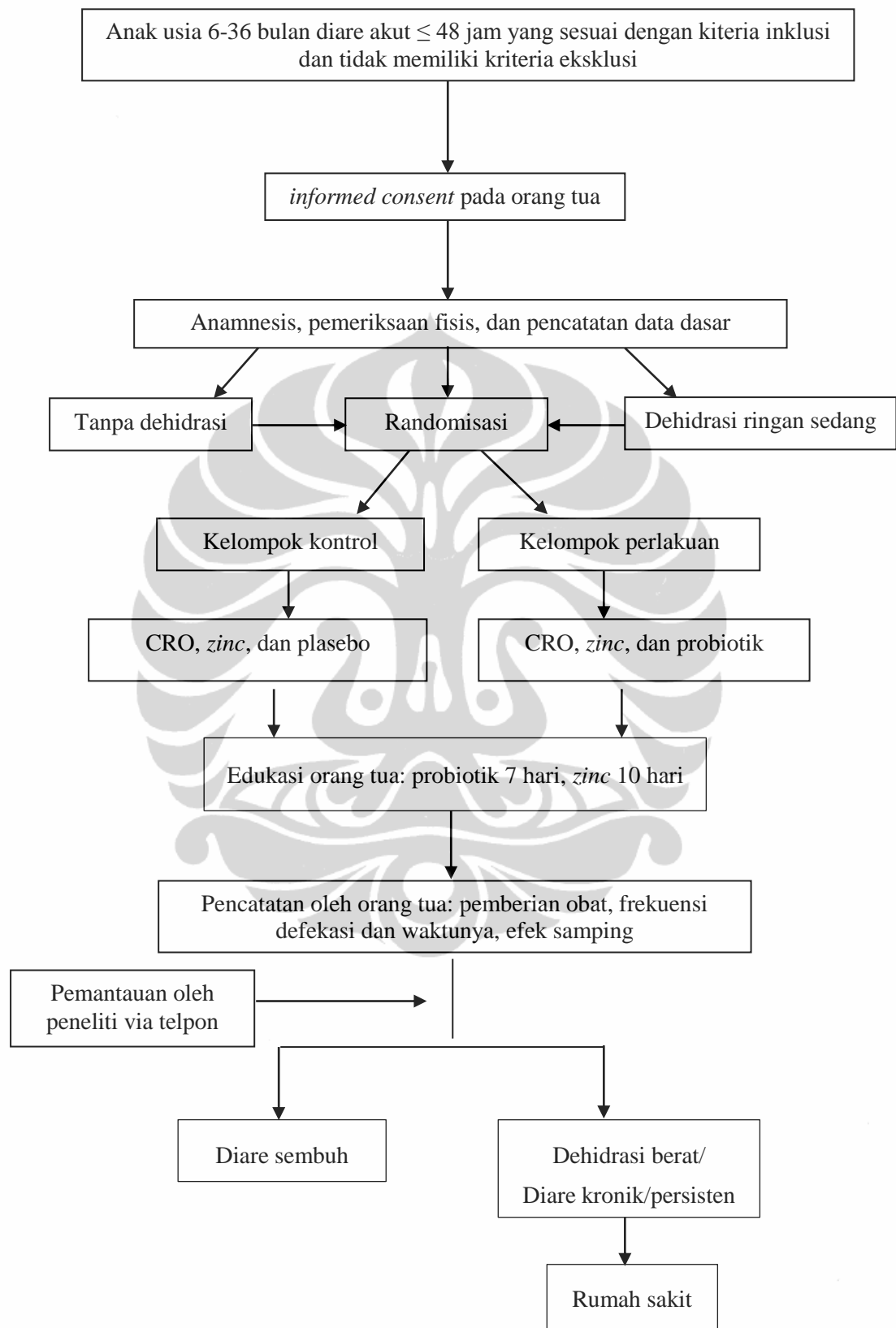
Probiotik yang digunakan dalam penelitian ini yaitu *Lactobacillus rhamnosus* R0011 1.9×10^9 cfu dan *Lactobacillus acidophilus* R0052 0.1×10^9 cfu yang terdapat dalam sediaan kapsul. Komposisi zat tambahan dalam kapsul yaitu maltodekstrin 211 mg, magnesium stearat 8 mg, dan asam askorbat 1 mg. Kapsul plasebo mengandung maltodekstrin, magnesium stearat, dan asam askorbat namun tanpa probiotik. Sediaan zinc yang dipakai dalam penelitian ini yaitu *zinc sulfate*. Tiap tablet dispersibel mengandung *zinc sulfate* 54,9 mg yang setara dengan *zinc* elemental 20 mg. Cairan rehidrasi oral yang dipakai yaitu cairan rehidrasi oral dengan osmolaritas rendah. Cairan ini mengandung natrium 75 mmol/L dan glukosa 75 mmol/L dengan total osmolaritas sebanyak 245 mOsm/L. Kandungan tiap sachet (200 cc) yaitu NaCl 0,52 g, KCl 0,3 g, trisodium sitrat dihidrat 0,58 g, glukosa anhidrat 2,7 g.

4.9.3 Intervensi dan pemantauan

- Setiap subjek yang termasuk dalam kategori dehidrasi ringan sedang akan diberikan rehidrasi sesuai dengan tata laksana dehidrasi ringan sedang menggunakan cara per oral. Jika cara per oral gagal, maka pasien dirujuk ke fasilitas kesehatan untuk tata laksana menggunakan selang nasogastrik atau rehidrasi secara intravena dengan cairan infus.
- Terapi dimulai pada hari yang sama saat pasien mulai ikut dalam penelitian. Dosis dan cara pemakaian dijelaskan dengan memberikan arahan serta lembar instruksi agar pasien dapat dengan mudah mengingat instruksi yang telah diberikan.
- Aturan dosis penggunaan CRO yang ditetapkan yaitu 10 mL untuk setiap kilogram berat badan. Cairan Rehidrasi Oral dibuat dengan menggunakan air hangat/dingin. Satu sachet dilarutkan dalam 1 gelas air putih (ukuran 200 mL).
- Dosis probiotik yang diberikan yaitu satu buah kapsul per hari. Kapsul dibuka dan isinya diletakkan pada sendok makan yang telah berisi air. Probiotik diberikan selama 7 hari sejak ikut dalam penelitian.
- Dosis suplementasi *zinc* pada penanganan diare akut 20 mg per hari untuk anak berusia lebih dari 6 bulan.⁴ Cara pemberian zinc yaitu dengan

meletakkan tablet pada sendok makan yang telah berisi air atau minuman lainnya, namun tidak boleh menggunakan air teh. Biarkan tablet terlarut dalam waktu 30 detik, kemudian diminumkan pada pasien. Bila anak muntah dalam waktu ½ jam setelah pemberian *zinc*, maka *zinc* diberikan kembali kepada anak. *Zinc* tetap diberikan selama 10 hari meskipun diare sudah sembuh.

- Orang tua akan diberikan gambar untuk memudahkan penentuan konsistensi tinja. Gambar yang digunakan menggunakan gambar *Bristol stool chart*.
- Orang tua pasien diberikan lembar catatan harian (lampiran) untuk mencatat perkembangan yang terjadi pada pasien setiap harinya, berupa pemberian obat, frekuensi defekasi beserta konsistensi dan waktu kejadiannya, serta efek samping. Lembar ini akan dikumpulkan saat orang tua kontrol.
- Pemantauan penelitian dilakukan setiap 1-2 hari dengan menghubungi orang tua pasien melalui telepon untuk memastikan kesinambungan penelitian. Peneliti menanyakan kepatuhan minum obat, kesulitan yang dihadapi, efek samping, serta perbaikan diare. Pemantauan dilakukan hingga diare sembuh. Pasien kontrol kembali saat diare sudah sembuh sambil membawa lembar catatan harian. Konfirmasi isi lembar catatan harian dilakukan saat pasien kontrol di sekolah PAUD Teratai.
- Bila dalam masa penelitian subjek mengalami dehidrasi berat atau mengalami diare persisten/kronik maka subjek dirujuk ke rumah sakit untuk penanganan lebih lanjut.



Gambar 4.1. Alur penelitian

4.10 Batasan Operasional

- **Diare** adalah buang air besar dengan frekuensi 3 kali atau lebih dalam sehari dan atau konsistensi tinja encer atau kandungan air lebih banyak daripada ampas. Konsistensi dari tinja lebih penting dari daripada frekuensi defekasi, jadi buang air besar kurang dari 3 kali perhari, tetapi konsistensinya cair, maka keadaan ini juga sudah dapat disebut diare.^{7, 8, 10}
- **Diare akut** adalah diare yang terjadi mendadak dan dapat berlangsung beberapa hari dengan batasan waktu adalah 14 hari.¹⁰
- **Diare sembuh** frekuensi pengeluaran tinja dengan frekuensi <3 kali dan kembali ke konsistensi tinja seperti biasanya dengan konsistensi lembek atau padat berbentuk.
- **Diare tanpa dehidrasi, dehidrasi ringan-sedang, dehidrasi berat** sesuai definisi WHO.⁷
- **Durasi diare sebelum ikut penelitian** dihitung mulai penderita pertama kali mengalami diare hingga mulai ikut dalam penelitian.
- **Durasi diare** pada penelitian ini lama diare dihitung sejak awal terapi hingga dinyatakan sembuh, dalam penelitian ini dihitung dalam jumlah jam.
- **Frekuensi defekasi** merupakan ukuran kekerapan pengeluaran tinja dengan konsistensi abnormal yang dihitung dengan angka 1, 2, dan seterusnya sejak terapi hingga diare dinyatakan sembuh.
- **Terapi standar diare akut menurut WHO** merupakan kombinasi cairan rehidrasi oral dengan *zinc* dalam tata laksana diare.
- **Probiotik** merupakan mikroorganisme hidup yang ketika diberikan dalam jumlah yang cukup memberikan manfaat kesehatan pada pejamunya.²⁴
- **Cairan rehidrasi oral** yaitu cairan yang dipakai untuk mengembalikan cairan yang hilang akibat diare. Cairan yang dipakai yaitu cairan osmolaritas rendah modifikasi WHO.^{5, 13}
- **Bristol stool chart** digunakan pada penelitian ini untuk memudahkan penentuan konsistensi tinja. Konsistensi tinja normal dapat sesuai dengan nomor 3 dan atau 4 pada *Bristol stool chart*.

- **Immunocompromised** individu dengan gangguan respon imun sehingga kurang mampu mengatasi infeksi, contohnya orang yang terkena HIV AIDS, serta menggunakan obat immunosupresi seperti steroid, kemoterapi, dan radiasi.⁴²
- **Status gizi** ditentukan berdasarkan perhitungan berat badan aktual dibagi dengan berat badan ideal menurut tinggi badan pada kurva CDC-NCHS 2000 (BB/TB).⁴³
 - BB/TB > 110%-120% : gizi lebih
 - BB/TB 90 - 110% : gizi baik
 - BB/TB 70 - 90% : gizi kurang
- **Gizi buruk** memiliki klinis gizi buruk yaitu kwashiorkor, marasmus atau marasmik-kwashiorkor, dengan berat badan menurut tinggi badan pada kurva CDC-NCHS 2000 kurang dari 70%.⁴⁴
- **Penyakit yang perlu pengawasan dan pengobatan khusus** adalah penyakit-penyakit seperti tuberkulosis, pnemunonia, meningitis, sepsis, dan sebagainya.
- **Pendidikan ibu** adalah pendidikan formal tertinggi yang pernah diikuti oleh ibu. Jenjang pendidikan digolongkan dalam tiga kategori yaitu:
 - Pendidikan rendah: tamat SMP
 - Pendidikan sedang: tamat SMA
 - Pendidikan tinggi: tamat D3/tamat perguruan tinggi (S1/S2/S3)

4.11 Etik Penelitian

Penelitian ini telah mendapat persetujuan etik penelitian dari Komite Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia dengan nomor 146/PT02.FK/ETIK/2011. Seluruh orangtua subjek yang diikutsertakan dalam penelitian telah mendapatkan penjelasan mengenai tujuan, prosedur, manfaat, dan efek samping penelitian, dan telah menandatangani surat persetujuan tertulis (*informed consent*) untuk berpartisipasi dalam penelitian.

4.12 Rencana Pengolahan dan Analisis Data

Pengolahan data dilakukan dengan program komputer SPSS versi 17. Data disajikan secara deskriptif dalam bentuk tabel dan narasi. Penelitian ini bersifat komparatif dengan skala pengukuran kategorik-numerik kelompok tidak berpasangan. Analisis univariat dilakukan untuk menjabarkan karakteristik subjek penelitian, durasi diare, dan frekuensi defekasi saat diare. Penilaian distribusi data numerik dilakukan dengan uji normalitas Kolmogorov-Smirnov.

Data yang terdistribusi normal dihitung sebagai rerata dan standar deviasi (SD), sedangkan data yang tidak terdistribusi normal dihitung sebagai median dan rentang. Data yang terdistribusi normal akan diuji secara parametrik. Bila data tidak terdistribusi normal, akan diuji dengan uji non-parametrik. Analisis bivariat dilakukan untuk mengetahui kemaknaan perbedaan antara 2 kelompok, yaitu kelompok perlakuan dan kelompok kontrol. Dua kelompok tidak berpasangan yang terdistribusi normal dianalisis dengan uji parametrik yaitu uji T tidak berpasangan; sedangkan dua kelompok tidak berpasangan yang tidak terdistribusi normal dianalisis dengan uji non-parametrik yaitu uji Mann-Whitney. Nilai p yang dianggap bermakna bila kurang dari 0,05. Dasar analisis data penelitian ini adalah *intention to treat analysis*.

BAB 5

HASIL PENELITIAN

5.1 Rekrutmen Subjek Penelitian

Peneliti menunggu subjek penelitian di sekolah PAUD Teratai. Peneliti melakukan seleksi lebih lanjut terhadap subjek yang datang. Hanya anak yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak memiliki kriteria eksklusi diikutkan dalam penelitian. Pengambilan subjek dilakukan sampai berjumlah 112 orang yang dimulai sejak bulan Oktober 2011 hingga bulan Februari 2012.

5.2 Karakteristik Subjek Penelitian

Subjek dibagi ke dalam 2 kelompok yaitu kelompok perlakuan yang mendapatkan suplementasi probiotik dan terapi standar diare, serta kelompok kontrol yang mendapatkan kapsul plasebo dan terapi standar diare. Masing-masing kelompok terdiri dari 56 subjek. Dasar analisis penelitian ini adalah *intention to treat analysis* sehingga semua subjek yang memenuhi kriteria penelitian saat pengambilan subjek awal tetap dianalisis, termasuk 10 subjek (5 di kelompok perlakuan dan 5 di kelompok kontrol) yang tidak mengonsumsi CRO karena subjek tidak suka dengan rasanya. Mereka diberikan cairan pengganti berupa air putih dan susu oleh orang tua. Tidak ada satu pun dari mereka yang mengalami dehidrasi saat mulai ikut penelitian maupun selama pemantauan.

Subjek dalam penelitian ini sebagian besar mengalami diare akut tanpa dehidrasi. Hanya terdapat 2 subjek dengan dehidrasi ringan sedang dan berhasil diatasi dengan rehidrasi per oral. Empat subjek dilaporkan mengalami muntah dalam setengah jam setelah pemberian *zinc* namun hanya pada pemberian hari pertama. Tidak ada subjek yang mengalami komplikasi diare kronik atau persisten atau dehidrasi berat setelah ikut dalam penelitian. Karakteristik subjek berdasarkan pembagian kelompok penelitian disajikan pada tabel 5.1.

Tabel 5.1. Karakteristik subjek menurut kelompok penelitian

Variabel	Kelompok Perlakuan	Kelompok Kontrol
Jumlah	56	56
Median usia [rentang] (bulan)	20 [6-35]	24 [6-36]
Jenis kelamin		
Lelaki (%)	29 (51,8)	28 (50)
Perempuan (%)	27 (48,2)	28 (50)
Indikator antropometri		
Median berat badan [rentang] (kg)	10 [5,3-17]	10 [6-15]
Rerata tinggi badan \pm SD (cm)	79,2 \pm 9,4	80,3 \pm 9,1
Status gizi (NCHS)		
Gizi kurang (%)	22 (39,3)	21 (37,5)
Gizi baik (%)	28 (50)	27 (48,2)
Gizi lebih (%)	6 (10,7)	8 (14,3)
Pendidikan ibu		
Rendah (%)	9 (16,1)	13 (23,2)
Sedang (%)	44 (78,6)	42 (75)
Tinggi (%)	3 (5,4)	1 (1,8)
Status dehidrasi		
Tanpa dehidrasi (%)	56 (100)	54 (96,4)
Dehidrasi ringan-sedang (%)	0	2
Median durasi diare sebelum terapi [rentang] (jam)	18 [1-48]	16 [2-47]
Median frekuensi defekasi sebelum terapi [rentang] (kali)	5 [1-11]	4 [2-15]

Pada tabel 5.1. menunjukkan data dasar subjek pada kedua kelompok uji, meliputi usia, jenis kelamin, indikator antropometri, status gizi, pendidikan ibu, status dehidrasi, median durasi, dan median frekuensi diare sebelum terapi tidak menunjukkan perbedaan bermakna ($p > 0,05$). Namun demikian median durasi dan frekuensi lebih banyak pada kelompok perlakuan. Subjek pada kelompok perlakuan maupun kelompok kontrol memiliki karakteristik yang tidak berbeda bermakna dan dapat dianggap seimbang sehingga luaran kedua kelompok tersebut dapat dibandingkan.

5.3 Luaran Durasi Diare dan Frekuensi Defekasi pada Subjek Penelitian

Luaran durasi diare dan frekuensi defekasi dinilai setelah mendapat terapi hingga diare dinyatakan sembuh. Sebaran luaran durasi diare menurut kelompok penelitian disajikan pada tabel 5.2.

Tabel 5.2. Sebaran durasi diare dan frekuensi defekasi menurut kelompok penelitian

Variabel	n	Kelompok Perlakuan	n	Kelompok Kontrol	p*
Median [rentang] durasi diare setelah terapi (jam)	56	68,5 [13-165]	56	61,5 [21-166]	0,596
Median [rentang] frekuensi defekasi setelah terapi (kali)	56	5,0 [0-23]	56	5,5 [0-29]	0,795

* Uji Mann-Whitney

Perbaikan durasi diare tidak terjadi pada kelompok perlakuan. Perbedaan durasi diare antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol tidak bermakna secara statistik ($p > 0,05$). Frekuensi defekasi saat diare pada kelompok perlakuan lebih baik dibanding kelompok kontrol. Perbedaan frekuensi defekasi antara antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol juga tidak bermakna secara statistik ($p > 0,05$).

BAB 6 PEMBAHASAN

6. 1. Keterbatasan Penelitian

6.1.1 Tidak Ada Pengamatan Secara Langsung

Penelitian ini dilakukan pada pasien rawat jalan sehingga peneliti menyadari bahwa keteraturan minum obat didasarkan atas kepatuhan orang tua subjek sebagai pemberi obat. Selain itu terdapat kemungkinan *recall bias* untuk penentuan waktu awal mulai diare, waktu saat diare sembuh, dan jumlah frekuensi defekasi. Bias juga dapat terjadi saat interpretasi dan penentuan konsistensi tinja yang dianggap suatu diare.

Sejak awal, peneliti berusaha untuk melakukan cara agar keteraturan minum obat dan pengisian lembar catatan harian dilakukan dengan benar. Penjelasan diberikan sejak awal rekrutmen, termasuk interpretasi konsistensi tinja, cara pengisian catatan harian, cara penentuan diare sembuh, cara pemberian obat beserta dosisnya, serta efek samping terapi. Peneliti memberikan gambar konsistensi tinja beserta penjelasan dan kategori diare berdasarkan gambar tersebut. Pemantauan dilakukan lewat telpon setiap 1-2 hari sekali untuk mengingatkan orang tua untuk memberikan terapi dengan benar dan melakukan pencatatan dengan baik. Peneliti juga mempersilahkan orang tua pasien untuk menghubungi peneliti melalui telpon atau pesan singkat ke nomor telpon genggam yang telah disediakan khusus dalam penelitian ini jika terdapat sesuatu yang ingin ditanyakan atau dilaporkan.

6.1.2 Diet yang Mengandung Probiotik dan Prebiotik Sebelum dan Selama Penelitian Tidak Diatur

Idealnya memang subjek yang dipilih untuk mengikuti penelitian ini tidak mengkonsumsi diet yang mengandung probiotik dan atau prebiotik sebelum dan selama penelitian karena ditakutkan akan menjadi faktor perancu yang memengaruhi hasil penelitian. Namun pada penelitian ini diharapkan dengan melakukan randomisasi, hal tersebut dapat terdistribusi secara merata pada kedua kelompok dan tidak menjadi faktor perancu dalam penelitian ini. Peneliti juga tidak mengatur jenis makanan yang diberikan kepada pasien. Pemberian susu

selama diare juga tetap dilanjutkan. Diet yang dikonsumsi oleh subjek penelitian bisa mengandung probiotik atau prebiotik, karena banyak susu yang beredar sekarang mengandung probiotik dan atau prebiotik. Jumlah probiotik yang telah diperoleh dari diet yang dikonsumsi oleh subjek sebelum dan selama penelitian juga tidak bisa dihitung jumlahnya. Peneliti berharap agar penelitian ini bersifat senatural mungkin, dan dapat diaplikasikan kepada pasien rawat jalan.

6.1.3 Patogen Penyebab Diare tidak Diidentifikasi

Penelitian ini tidak mengidentifikasi patogen penyebab diare pada subjek penelitian. Analisis tinja untuk mengetahui patogen penyebab tidak dilakukan karena keterbatasan biaya dan untuk melihat apakah kombinasi ini efektif untuk mengatasi diare akibat infeksi oleh berbagai etiologi patogen. Belum dapat disimpulkan apakah hasil penelitian dipengaruhi oleh jenis patogen. Meskipun demikian mayoritas subjek diambil dari daerah yang sama dan pada musim yang sama sehingga diharapkan memiliki kesamaan patogen penyebab diare. Pada penelitian yang dilakukan oleh Salazar dkk³⁴, durasi diare dan jumlah total feses lebih banyak pada kelompok perlakuan. Penyebab rotavirus lebih sedikit pada kelompok perlakuan dibanding kelompok kontrol yaitu 24.4% vs 39.3%.

6.2 Kelebihan Penelitian

Penelitian ini menggunakan gambar *Bristol stool chart* dalam penentuan konsistensi tinja. Penggunaan gambar ini membuat interpretasi konsistensi tinja antara orang tua subjek dengan peneliti menjadi seragam dan bisa meminimalkan bias dalam penentuan frekuensi defekasi dan kriteria sembuh. Hal ini dapat menambah objektivitas penelitian.

6.3 Perbandingan Hasil Luaran Durasi Diare dan Frekuensi Defekasi

Penelitian ini tidak menemukan perbaikan pada durasi diare antara kedua kelompok, namun frekuensi defekasi lebih sedikit pada kelompok perlakuan. Hasil penelitian ini berbeda dengan hasil penelitian lainnya yang menyebutkan bahwa terapi kombinasi memberikan perbaikan durasi diare pada kelompok kombinasi (lebih singkat 7,2 sampai 20,5 jam) dibandingkan kelompok yang

mendapat terapi standar.³⁶⁻³⁹ Perbaikan frekuensi pada kelompok perlakuan sejalan dengan penelitian sebelumnya meskipun menggunakan kombinasi strain yang berbeda (0,3 sampai 1 kali lebih sedikit).^{36, 38}

Penelitian kombinasi sebelumnya yang memberikan hasil penurunan durasi diare dan frekuensi defekasi dilakukan pada pasien rawat inap.³⁸ Pemberian obat kepada pasien dilakukan dengan pengawasan langsung, asupan nutrisi dan keteraturan pemberian obat lebih baik. Namun penelitian pada *community based* juga memberikan hasil yang baik.³⁶

Penelitian ini menggunakan subjek dengan rentang usia 6-36 bulan. Batas usia minimal 6 bulan dipilih agar pemberian dosis *zinc* seragam yaitu 20 mg untuk usia 6 bulan ke atas.⁴ Batas usia maksimal subjek 36 bulan dipilih karena diare akut akibat rotavirus sering terjadi pada anak usia 2-3 tahun, dalam hal ini dipilih batas usia 36 bulan.

Beberapa hal yang dapat memengaruhi hasil pada penelitian ini yaitu *recall bias*, kepatuhan pemberian obat, perbedaan asupan diet, dan etiologi patogen penyebab diare. Hasil data median durasi diare dan frekuensi defekasi lebih banyak pada kelompok perlakuan sebelum terapi mulai diberikan. Sehingga berdasarkan data tersebut, perbedaan hasil juga dapat disebabkan keparahan diare yang lebih berat pada kelompok perlakuan sebelum terapi dari segi durasi diare dan frekuensi defekasi, meskipun perbedaan ini tidak berbeda bermakna secara statistik.

Penelitian lain yang hanya menggunakan terapi probiotik *Lactobacillus* namun tanpa kombinasi dengan *zinc* dalam terapi diare akut ada juga yang menunjukkan hasil negatif. Kelompok perlakuan memiliki durasi diare lebih lama 8,1 jam dan total output feses lebih banyak 52,8 mL/kg, meskipun perbedaan ini tidak berbeda bermakna. Hasil negatif pada penelitian tersebut juga dipikirkan karena tingkat keparahan sebelum terapi lebih berat pada kelompok perlakuan dari segi output total feses 24 jam sebelum terapi dan selama fase rehidrasi, meskipun perbedaannya tidak berbeda bermakna.³⁴

Strain probiotik yang digunakan pada penelitian ini yaitu kombinasi antara *Lactobacillus acidophilus* Rosell-52 dan *Lactobacillus Rhamnosus* Rosell-11. Penelitian Tlaskal dkk³³ menggunakan strain probiotik kombinasi yang sama

dengan penelitian ini. Namun peneliti tidak menggunakan zinc sebagai terapi kombinasi. Penelitian tersebut telah menunjukkan bahwa kombinasi kedua probiotik mampu menurunkan durasi diare. Suatu studi meta-analisis mendapatkan bahwa jenis *strain* probiotik mempunyai pengaruh terhadap efektivitas probiotik pada diare akut antara lain *S. boulardii* didapatkan efektivitas 100% pada penderita diare akut, *C. butyricum* 100%, *Bifido lactis* 100%, *L. Rhamnosus GG* 70%, *Lactobacilli* spesies yang lain 88%, dan probiotik gabungan beberapa spesies sebanyak 44%.³⁰

Dosis yang digunakan pada penelitian ini yaitu 2×10^9 cfu (total gabungan) sekali sehari selama 7 hari. Pemberian dosis ini masih dalam rentang dosis yang dianjurkan dalam meta-analisis yaitu dosis rendah (1×10^7 hingga 6×10^9 /hari). Penggunaan probiotik dengan dosis rendah bila dibandingkan dengan dosis yang lebih tinggi (1×10^{10} hingga 2×10^{11} /hari) mempunyai efektivitas yang tidak jauh berbeda (75% berbanding 79%).³⁰ Penelitian dengan kombinasi strain sejenis memang menyebutkan bahwa penggunaan satu kapsul sehari pada kasus gastroenteritis akut secara umum sudah cukup.⁴⁵ Namun penelitian dengan kombinasi strain sejenis lain tidak menyebutkan jumlah kapsul yang diberikan.³³

Probiotik diberikan selama 7 hari pada penelitian ini karena diare akut pada umumnya akan sembuh dalam 7 hari dan hal ini dapat meminimalkan biaya dibanding pemberian yang lebih lama. Lama pemberian probiotik pada anak sampai saat ini belum ada ketentuan yang pasti. Pada beberapa studi dilaporkan bahwa lama penggunaan probiotik berkisar antara 2 hari sampai 6 bulan. Batas maksimal waktu pemberian sampai saat ini juga belum ada kesepakatannya.³⁰

Probiotik yang digunakan dalam penelitian ini disimpan pada suhu kamar, tidak boleh terkena matahari langsung, dan disimpan di tempat yang sejuk. Sehingga penyimpanan selama 7 hari di rumah pasien tidak akan merusak efektivitas atau mengurangi jumlah cfu probiotik di dalam kapsul. Stabilitas penyimpanan probiotik hidup juga harus diperhatikan agar efektivitasnya tetap terjaga. Suatu penelitian telah membuktikan bahwa penyimpanan probiotik *Lactobacillus acidophilus* dan *Bifidobacterium bifidum* pada suhu 4°C bila dibandingkan dengan yang sudah satu bulan berada pada suhu 28-32°C sama efektifnya dalam mengurangi durasi dan frekuensi defekasi jika dibandingkan

dengan plasebo (34,1 dan 34,8 jam dibanding 58 jam dengan nilai $p < 0,05$). Sehingga disimpulkan bahwa efektifitas probiotik dalam mengobati diare akut tidak dipengaruhi oleh suhu penyimpanan.⁴⁶ Kombinasi strain dalam penelitian ini juga telah diuji stabilitasnya. Penyimpanan pada suhu 25°C selama 4 minggu akan menyisakan 87% cfu, sedangkan penyimpanan selama 12 bulan akan menyisakan 73% cfu. Penyimpanan tidak sampai seminggu ternyata masih menyisakan 100% cfu.⁴⁷



BAB 7

SIMPULAN DAN SARAN

7.1. Simpulan

1. Pada penelitian ini tidak ditemukan penurunan durasi diare dengan penambahan probiotik pada terapi standar pada anak dengan diare akut usia 6-36 bulan.
2. Pada penelitian ini ditemukan penurunan frekuensi yang tidak bermakna dengan penambahan probiotik pada terapi standar pada anak dengan diare akut usia 6-36 bulan.

7.2. Saran

Perlu dilakukan penelitian sejenis yang memperhatikan asupan probiotik dan atau prebiotik sebelum dan selama terapi, mengidentifikasi patogen penyebab diare, dan memperhatikan keteraturan minum obat dengan pengawasan secara langsung.

DAFTAR PUSTAKA

1. Direktorat Jendral Pemberantasan Penyakit Menular dan Penyehatan Lingkungan Pemukiman. Buku ajar diare. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1999.
2. The United Nations Children's Fund/World Health Organization. WHO/UNICEF joint statement: clinical management of acute diarrhoea. 2004. Diunduh dari <http://www.mostproject.org/ZINC/WHO-UNICEF%20Statement.pdf>. Diakses tanggal 1 April 2008.
3. Hughes JM, Mahy B. The management of acute diarrhea in children: oral rehydration, maintenance, and nutritional therapy. *Morbidity And Mortality Weekly Report Centers for Disease Control and Prevention*. 1992. Diunduh dari <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml>. Diakses tanggal 20 April 2008.
4. Canani RB, Ruotolo S. The dawning of the "zinc era" in the treatment of pediatric acute gastroenteritis worldwide? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006;42:253-5
5. World Health Organization. Oral rehydration salts: production of the new ORS. Geneva: WHO document production services, 2006. Diunduh dari http://www.who.int/childdolescenthealth/publications/CHILD_HEALTH/WHO_FCH_CAH_06.1.htm. Diakses tanggal 10 April 2008.
6. Young RJ, Huffman S. Probiotic use in children. *J Pediatr Health Care*. 2003;17:277-83.
7. World Health Organization. The treatment of diarrhoea: a manual for physicians and other senior health workers. 2005. Diunduh dari http://www.eddcontrol.org/files/Treatment_of_Diarrhoea_manual_WHO.pdf. Diakses tanggal 1 April 2008.
8. United States Agency for International Development (USAID). Diarrhoea treatment guidelines: including new recommendations for the use of ORS and zinc supplementation. 2005. Diunduh dari http://www.eddcontrol.org/files/Diarrhoea_treatment_guidelines_USAID.pdf. Diakses tanggal 1 April 2008.

9. Ghishan FK. Chronic diarrhea. Dalam: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, penyunting. Nelson textbook of pediatrics. Edisi ke-17. Philadelphia: Saunders, 2004. h. 469-75.
10. Subagyo B, Santoso NB. Diare Akut. Dalam: Juffrie M, Soenarno SSY, Oswari H, Arief S, Rosalina I, Mulyani NS, penyunting. Buku ajar gastroenterologi-hepatologi. Edisi pertama. Jakarta: Badan Penerbit IDAI, 2010. h. 87-120.
11. Guandalini S, Frye RE. Diarrhea. 2006. Diunduh dari <http://www.emedicine.com/ped/topic583.htm>. Diakses tanggal 18 april 2008.
12. Hoque KM, Binder HJ. Zinc in the treatment of acute diarrhea: current status and assessment. *Gastroenterology*. 2006;130:2201-5.
13. King CK, Glass R, Bresee JS, Duggan C. Managing acute gastroenteritis among children: oral rehydration, maintenance, and nutritional therapy. *Morbidity and Mortality Weekly Report Centers for Disease Control and Prevention*. 2003. Diunduh dari <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5216a1.htm>. Diakses tanggal 31 maret 2008.
14. Pulungsih SP, Punjabi NH, Rafli K, Rifajati A, Kumala S, Simanjuntak Ch, dkk. Standard WHO-ORS versus reduced osmolarity ORS in the management of cholera patients. *J Health Popul Nutr*. 2006;24:107-12.
15. Hahn S, Kim Y, Garner P. Reduced osmolarity oral rehydration solution for treating dehydration due to diarrhoea in children: systematic review. *Br Med J*. 2001;323:81-5.
16. Hahn S, Kim Y, Garner P. Reduced osmolarity oral rehydration solution for treating dehydration caused by acute diarrhoea in children (review). *Cochrane database of systematic reviews*. 2002. Diunduh dari <http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD003048/frame.html>. Diakses tanggal 8 April 2008.
17. Strand TA, Mathisen M. Zinc and childhood infections: from the laboratory to new treatment recommendations. *Norsk Epidemiol*. 2005;15:151-7.

18. Canani RB, Cirillo P, Buccigrossi V, Ruotolo S, Passariello A, Luca PD, dkk. Zinc inhibits cholera toxin–induced, but not escherichia coli heat-stable enterotoxin–induced, ion secretion in human enterocytes. *JID*. 2005;191:1072-7.
19. Patel AB, Dhande LA, Rawat MS. Economic evaluation of zinc and copper use in treating acute diarrhea in children: a randomised controlled trial. *Cost Eff Resour Alloc*. 2003;29:7.
20. Winch PJ, Gilroy KE, Doumbia S, Patterson AE, Daou Z, Coulibaly S, dkk. Short report: prescription and administration of a 14-day regimen of zinc treatment for childhood diarrhea in Mali. *Am J Trop Med Hyg*. 2006;74:880-3.
21. Lukacik M, Thomas RL, Aranda JV. A meta-analysis of the effects of oral zinc in the treatment of acute and persistent diarrhea. *Pediatrics*. 2008;121:326-36.
22. Strand TA, Chndyo RK, Bahl R, Sharma PR, Adhikari R, Bhandari N, dkk. Effectiveness and efficacy of zinc for the treatment of acute diarrhea in young children. *Pediatrics*. 2002;109:898-903.
23. Charrois TL, Gagansandhu, Vohra S. Probiotics. *Pediatr Rev*. 2006;27:4.
24. Reid G, Jass J, Sebulsy MT, McCormick JK. Potential uses of probiotics in clinical practice. *Clin Microbiol Rev*. 2003:658-72.
25. Reyed RM. Probiotics: a new strategies for prevention and therapy of diarrhea disease. *J Appl Sci Res*. 2007;3:291-9.
26. Heyman M, Menard S. Probiotic microorganism: how they affect the intestinal pathophysiology. *Cell Mol Life Sci*. 2002;59:1-15.
27. Tufts University Program In Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. Mechanisms of action of probiotics. 2006. Diunduh dari <http://www.tufts.edu/med/ebcam/nutrition/mechanisms.html>. Diakses tanggal 10 April 2008.
28. Vanderhoof JA, Young RJ. Pediatric applications of probiotics. *Gastroenterol Clin N Am*. 2005;34:451-63.
29. Allen SJ, Okoko B, Martinez E, Gregorio G, Dans LF. Probiotics for treating infectious diarrhoea. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.

2003. Diunduh dari <http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD003048/frame.html>. Diakses tanggal 8 April 2008.
30. Mcfarland LV, Elmer GW, Mcfarland M. Meta-analysis of probiotics for the prevention and treatment of acute pediatric diarrhea. *Int J Probio*. 2006;1:63-76.
31. Reid G. Minireview: the scientific basis for probiotic strains of lactobacillus. *Appl Environ Microbiol*. 1999;65:3763–6.
32. Niel CWV, Feudtner C, Garrison MM, Christakis DA. Lactobacillus therapy for acute infectious diarrhea in children: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2002;109:678-84.
33. Tlaskal P, Schramlova J, Kokesova A, Adamus J, Bubakova D, Kocnarova N, dkk. Probiotics in the treatment of diarrhoeal disease of children. *NAFAS*. 2005;3:25-8.
34. Salazar-Lindo, Langschwager PM, Sanchez MS, Woo EC, Sack RB. Lactobacillus casei strain GG in the treatment of infants with acute watery diarrhea: a randomized, double-blind, placebo controlled clinical trial [ISRCTN67363048]. *BMC Pediatr*. 2004;18.
35. Khanna V, Alam S, Malik A, Malik A. Efficacy of tyndalized lactobacillus acidophilus in acute diarrhea. *Indian J Pediatr*. 2005;72:935-8.
36. Shamir R, Makhoul IR, Etzioni A, Shehadeh N. Original research: evaluation of a diet containing probiotics and zinc for the treatment of mild diarrheal illness in children younger than one year of age. *J Am Coll Nutr*. 2005;24:370-5.
37. Dalgic N, Sancar M, Bayraktar B, Pullu M, Hasim O. Probiotic, zinc and lactose-free formula in children with rotavirus diarrhea: are they effective? *Pediatr Int*. 2011;53:677–82.
38. Hatta M, Supriatmo, Ali M, Sinuhaji AB, Hasibuan B, Nasution FL. Comparison of zinc-probiotic combination therapy to zinc therapy alone in reducing the severity of acute diarrhea. *Paediatr Indones*. 2011;51:1-6.

39. Manoppo C. Dampak pemberian seng dan probiotik terhadap lama diare akut di rumah sakit prof. dr. RD. Kandau Manado. Sari Pediatri. 2010;12:17-20.
40. Madiyono B, Moeslichan S, Sastroasmoro S, Budiman I, Purwanto SH. Perkiraan besar sampel. Dalam: Sastroasmoro S, Ismael S, penyunting. Dasar-dasar metodologi penelitian klinis. Edisi ke-2. Jakarta: Sagung Seto, 2002. h. 259-87.
41. Continence Foundation of Australia. Bristol stool chart. Diunduh dari www.continence.org.au/client_images/601755.pdf pada tanggal 17 Januari 2010.
42. Koo I. Definition of Immunocompromised. 2009. Diunduh dari <http://infectiousdiseases.about.com/od/glossary/g/immunocompromised.htm>. Diakses tanggal 12 Mei 2012.
43. Sjarif DR. Prinsip asuhan nutrisi pada anak. Dalam: Sjarif DR, Lestari ED, Mexitalia M, Nasar SS, penyunting. Buku ajar Nutrisi dan penyakit metabolik. Edisi pertama. Jakarta: Badan Penerbit IDAI, 2011. h. 36-47.
44. World Health Organization. Buku saku pelayanan kesehatan anak di rumah sakit, pedoman bagi rumah sakit rujukan tingkat pertama di kabupaten/kota. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 2009.
45. Tlaskal P, Michkova E, Klayarova H, Jerabkova L, Nevoral J, Balackova J, dkk. Lactobacillus acidophilus in the treatment of children with gastrointestinal tract illness. Cesk Pediatr. 1995;51:615-9
46. Rerksuppaphol S, Rerksuppaphol L. Lactobacillus acidophilus and bifidobacterium bifidum stored at ambient temperature are effective in the treatment of acute diarrhoea. Ann Trop Paediatr. 2010;30:299–304.
47. Institut Rosell. M2 ctd Summaries, summary of information contained in the ctd registration file for the product lacidofil capsules. Supporting Information for the registration of the product lacidofil capsules in Indonesia. 2005.

Formulir penelitian

No:

Tanggal:

**PERAN SUPLEMENTASI PROBIOTIK PADA
TERAPI STANDAR ZINC DAN CAIRAN
REHIDRASI ORAL
DALAM TATA LAKSANA DIARE AKUT
PADA ANAK**

UJI KLINIS ACAK TERSAMAR GANDA**FORMULIR PENELITIAN**

Nomor randomisasi :
Nama Pasien :
Alamat :
Telepon :
Nama Peneliti : Dr. I Made Indra Waspada
Institusi : FKUI-RSCM

(Lanjutan)

PENDAHULUAN

Nomor penelitian :
 Nama pasien :
 Tanggal lahir/usia :
 Jenis Kelamin :
 Berat badan :
 Tinggi badan :
 Nomor randomisasi :

Jam mulai ikut penelitian :
 Tanggal Awal masuk penelitian :
 Tanggal Akhir penelitian :

Penapisan Pasien

Kriteria Inklusi :	Inklusi	
Usia: <input type="text"/> tahun <input type="text"/> bulan	Ya <input type="checkbox"/>	Tidak <input type="checkbox"/>
Durasi diare sebelum ikut penelitian <input type="text"/> jam	Ya <input type="checkbox"/>	Tidak <input type="checkbox"/>
*Status dehidrasi <input type="text"/>	Ya <input type="checkbox"/>	Tidak <input type="checkbox"/>
Informed consent <input type="checkbox"/>	Ya <input type="checkbox"/>	Tidak <input type="checkbox"/>
**Tingkat pendidikan orang tua <input type="text"/>	Ya <input type="checkbox"/>	Tidak <input type="checkbox"/>

Kriteria Eksklusi	Inklusi			
Telah mendapat terapi zinc/ probiotik/antibiotika sebelumnya	Ya <input type="checkbox"/>	Tidak <input type="checkbox"/>	Ya <input type="checkbox"/>	Tidak <input type="checkbox"/>
Penyakit pengawasan & pengobatan khusus	Ya <input type="checkbox"/>	Tidak <input type="checkbox"/>	Ya <input type="checkbox"/>	Tidak <input type="checkbox"/>
Immunocompromised	Ya <input type="checkbox"/>	Tidak <input type="checkbox"/>	Ya <input type="checkbox"/>	Tidak <input type="checkbox"/>
Diare disertai darah	Ya <input type="checkbox"/>	Tidak <input type="checkbox"/>	Ya <input type="checkbox"/>	Tidak <input type="checkbox"/>
Status nutrisi gizi buruk	Ya <input type="checkbox"/>	Tidak <input type="checkbox"/>	Ya <input type="checkbox"/>	Tidak <input type="checkbox"/>

Keputusan Inklusi Ya Tidak

*status dehidrasi: 1 = tanpa dehidrasi, 2 = dehidrasi ringan sedang, 3 = dehidrasi berat

**tingkat pendidikan orang tua: 1 = tamat SMP, 2 = tamat SMA, 3 = tamat D3/S1/S2/S3

(Lanjutan)

KUNJUNGAN PERTAMA / KEDATANGAN PERTAMA**Tanda Vital:**

- Frekuensi Nadi :
- Frekuensi Napas :
- Suhu :
- Berat Badan :
- Tinggi Badan :

Tanggal dan jam mulai diare :

Lama Diare Sebelum ikut dalam Penelitian Jam :

Total jumlah / frekuensi diare yang sudah terjadi kali :

Pengobatan yang telah diterima berkaitan dengan diare :

Pengobatan yang telah diterima dalam dua minggu terakhir :

Karakteristik Tinja (sesuaikan dengan Kriteria Bristol)

- Cair
- Bubur
- Darah
- Lendir
- Kriteria nomor

LEMBAR PENYELESAIAN PENELITIAN

Penyelesaian Penelitian	Tanggal penyelesaian
Yes	
No	
Penghentian penelitian	Tanggal penghentian
Yes	
No	
Alasan penghentian keikutsertaan dalam penelitian	

Tanggal:

Nama dan tanda tangan peneliti:

Catatan harian pasien

**PERAN SUPLEMENTASI PROBIOTIK PADA
TERAPI STANDAR ZINC DAN CAIRAN
REHIDRASI ORAL
DALAM TATA LAKSANA DIARE AKUT
PADA ANAK**

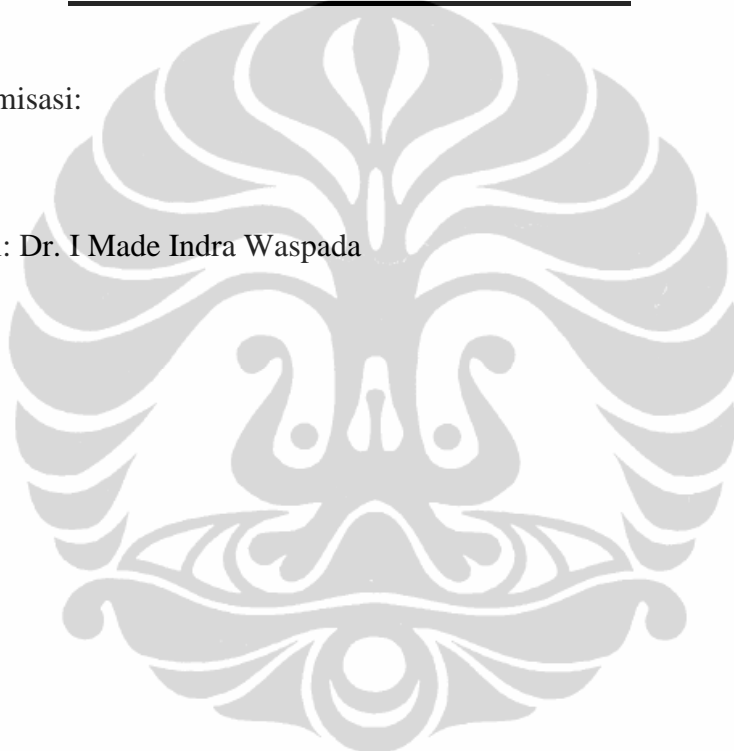
CATATAN HARIAN PASIEN

Nomor randomisasi:

Nama Pasien:

Tanggal lahir:

Nama Peneliti: Dr. I Made Indra Waspada



(Lanjutan)

HARI Ke-1

Tanggal:

Jam	8 jam pertama (06.00-14.00)	Jam ke 9-16 (14.00-22.00)	Jam ke 17-24 (22.00-06.00)
<u>Tinja</u>			
Jumlah			
Cair –seperti bubur (tuliskan nomor konsistensi tinja sesuai gambar)	Jam:	Jam:	Jam:
Normal (tuliskan nomor konsistensi tinja sesuai gambar)	Jam:	Jam:	Jam:
Darah			
lendir			
Asupan Oralit (mL)			
Terapi Tambahan Jika iya, sebutkan			
Jumlah pemberian tablet Zinc			
Jumlah pemberian kapsul probiotik			
Efek samping			
Komentar tambahan			

(Lanjutan)

	Hari ke-2	Hari ke-3	Hari ke-4
Tanggal			
Tinja			
Jumlah			
Cair –seperti bubur (tuliskan nomor konsistensi tinja sesuai gambar)	Jam:	Jam:	Jam:
Normal (tuliskan nomor konsistensi tinja sesuai gambar)	Jam:	Jam:	Jam:
Darah			
lendir			
Asupan Oralit (mL)			
Terapi Tambahan Jika iya, sebutkan			
Jumlah pemberian tablet Zinc			
Jumlah pemberian kapsul probiotik			
Efek samping			
Komentar tambahan			

(Lanjutan)

	Hari ke-5	Hari ke-6	Hari ke-7
Tanggal			
Tinja			
Jumlah			
Cair –seperti bubur (tuliskan nomor konsistensi tinja sesuai gambar)	Jam:	Jam:	Jam:
Normal (tuliskan nomor konsistensi tinja sesuai gambar)	Jam:	Jam:	Jam:
Darah			
lendir			
Asupan Oralit (mL)			
Terapi Tambahan Jika iya, sebutkan			
Jumlah pemberian tablet Zinc			
Jumlah pemberian kapsul probiotik			
Efek samping			
Komentar tambahan			

(Lanjutan)

	Hari ke-8	Hari ke-9	Hari ke-10
Tanggal			
Tinja			
Jumlah			
Cair –seperti bubur (tuliskan nomor konsistensi tinja sesuai gambar)	Jam:	Jam:	Jam:
Normal (tuliskan nomor konsistensi tinja sesuai gambar)	Jam:	Jam:	Jam:
Darah			
lendir			
Asupan Oralit (mL)			
Terapi Tambahan Jika iya, sebutkan			
Jumlah pemberian tablet Zinc			
Jumlah pemberian kapsul probiotik			
Efek samping			
Komentar tambahan			

Lampiran 3**Lembar informasi kepada orangtua**

Bapak/Ibu yang terhormat,

Divisi Gastrohepatologi Departemen Ilmu Kesehatan Anak (IKA) FKUI/RSCM sedang melakukan penelitian mengenai suplementasi probiotik pada terapi standar *zinc* dan cairan rehidrasi oral pada anak dengan diare akut. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas pemberian suplementasi probiotik pada terapi standar dalam tata laksana diare akut pada anak.

Zinc telah menjadi standar pengobatan diare yang direkomendasi oleh WHO. Beberapa studi menunjukkan bahwa suplementasi *zinc* 10-20 mg per hari selama diare hingga diare berhenti dapat menurunkan keparahan dan lamanya diare pada anak di bawah 5 tahun. Penelitian lain juga menunjukkan bahwa suplementasi *zinc* 10-20 mg per hari selama 10-14 hari menurunkan insidens diare pada 2-3 bulan berikutnya. Probiotik aman dan efektif untuk pengobatan diare akut pada anak. Probiotik telah banyak dikaji dalam berbagai penelitian sebagai upaya mengoptimalkan tata laksana diare akut pada anak.

Setiap pasien yang termasuk dalam populasi penelitian yang datang berobat ke PAUD teratai kelurahan Kenari dalam periode penelitian diambil sebagai subyek penelitian setelah memperhatikan kriteria inklusi dan eksklusi. Anak bapak/ibu yang memenuhi kriteria akan kami kami tawarkan untuk ikut serta dalam penelitian ini. Bapak/Ibu bebas untuk memutuskan keikutsertaan anak dalam penelitian ini. Bapak/Ibu yang bersedia mengikutsertakan anaknya dalam penelitian akan menandatangani surat persetujuan (*informed consent*) yang telah dipersiapkan.

Bila memerlukan penjelasan lebih lanjut mengenai penelitian ini, Bapak/Ibu dapat menghubungi dr. I Made Indra Waspada di Departemen Ilmu Kesehatan Anak FKUI/RSCM, Jl. Diponegoro 71 Jakarta, atau di nomor telepon (021) 96048120

Penanggung jawab penelitian

dr. I Made Indra Waspada

Universitas Indonesia

Lampiran 4

Lembar persetujuan orangtua pasien

Setelah mendapat penjelasan dan membaca informasi ini, saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama:

Selaku Ayah/Ibu/lainnya (sebutkan.....)

Alamat :

Telepon:

Menyatakan mengerti dan setuju anak saya diikutsertakan dalam penelitian suplementasi probiotik pada terapi standar *zinc* dan cairan rehidrasi oral pada anak dengan diare akut:

Nama :

Usia :

Jenis Kelamin :

Demikian surat pernyataan ini dibuat atas keinginan saya sendiri dan tanpa paksaan dari pihak manapun. Semoga dapat digunakan sebagaimana mestinya.

Jakarta,2009

Tanda tangan saksi

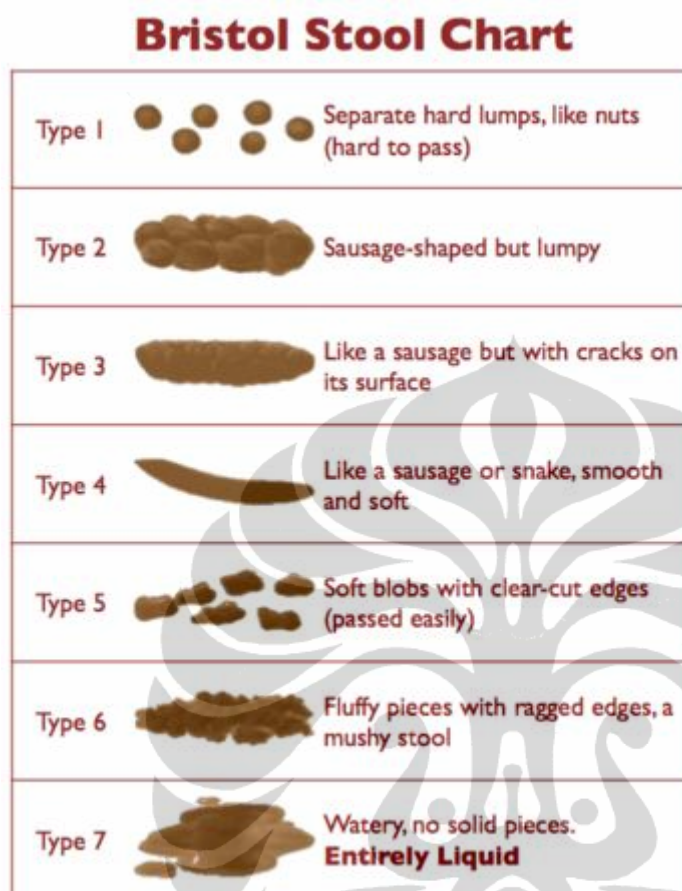
Yang menyatakan

Orang tua / wali anak

(.....)

(.....)

Bristol stool chart

**Keterangan:**

1. Keras, bentuk bulat-bulat terpisah (seperti kotoran kambing), harus mendedan kuat jika defekasi
2. Keras, bulat-bulat tapi membentuk kelompok/gumpalan
3. Keras membentuk kelompok/ gumpalan dengan permukaan tinja tidak rata/ bercelah.
4. Tidak keras tetapi lunak, berbentuk lonjong dengan permukaan licin dan rata
5. Lunak berbentuk gumpalan kecil, terpisah, dan mudah keluar
6. Lunak kental sedikit cair dapat bergumpal/ masih ada ampas/ berbiji-biji
7. Encer cair seperti air tidak berbentuk

Gambar nomor 5 sampai 7 dapat dianggap diare

Gambar nomor 3 sampai 4 merupakan bentuk normal

Gambar nomor 1 sampai 2 dapat dianggap konstipasi (keras)

Keterangan lolos kaji etik penelitian



UNIVERSITAS INDONESIA FAKULTAS KEDOKTERAN

Jalan Salemba Raya No. 6, Jakarta Pusat

Pos Box 1358 Jakarta 10430

Kampus Salemba Telp. 31930371, 31930373, 3922977, 3927360, 3912477, 3153236, Fax. : 31930372, 3157288, e-mail : office@fk.ui.ac.id

Nomor : 146 /PT02.FK/ETIK/2011

KETERANGAN LOLOS KAJI ETIK

ETHICAL CLEARANCE

Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia dalam upaya melindungi hak asasi dan kesejahteraan subyek penelitian kedokteran, telah mengkaji dengan teliti protokol berjudul:

The Ethics Committee of the Faculty of Medicine, University of Indonesia, with regards of the Protection of human rights and welfare in medical research, has carefully reviewed the research protocol entitled:

“Suplementasi Probiotik Pada Terapi Standar Zinc dan Cairan Rehidrasi Oral Pada Anak Usia 6-36 Bulan Dengan Diare Akut”.

Peneliti Utama
Principal Investigator

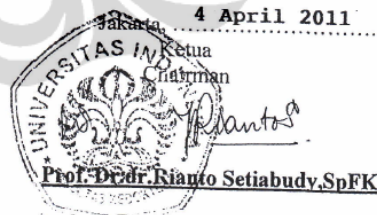
: dr.I.Made Indra Waspada

Nama Institusi
Name of the Institution

: Ilmu Kesehatan Anak FKUI/RSCM

dan telah menyetujui protokol tersebut di atas.
and approved the above mentioned protocol.

Jakarta, 4 April 2011



*Ethical approval berlaku satu tahun dari tanggal persetujuan
**Peneliti berkewajiban

1. Menjaga kerahasiaan identitas subyek penelitian
2. Memberitahukan status penelitian apabila
 - a. Setelah masa berlakunya keterangan lolos kaji etik, penelitian masih belum selesai, dalam hal ini *ethical clearance* harus diperpanjang
 - b. Penelitian berhenti di tengah jalan
3. Melaporkan kejadian serius yang tidak diinginkan (*serious adverse events*)
4. Peneliti tidak boleh melakukan tindakan apapun pada subyek sebelum penelitian lolos kaji etik dan *informed consent*