

## Efek Pemberian Kombinasi Zinc dan Probiotik Terhadap Lama dan Frekuensi Diare Pada Penderita Diare Akut

Rahmayani<sup>1</sup>, Hasri Salwan<sup>1</sup>, Achirul Bakri<sup>1</sup>, Syarif Husin<sup>2</sup>

1. Departemen Kesehatan Anak FK Unsri/RSUP Dr. Moh. Hoesin Palembang

2. Unit Penelitian Kedokteran dan Kesehatan, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya, Palembang

### Abstrak

Salah satu tatalaksana diare menurut WHO adalah pemberian zinc. Zinc berperan memelihara integritas mukosa usus dan memperbaiki sistem imunitas. Probiotik terbukti efektif dalam saluran cerna. Probiotik menginduksi kolonisasi dan pertumbuhan flora normal di usus, mencegah perlekatan bakteri patogen pada mukosa, dan mengaktifasi sistem imun. Tujuan dari penelitian ini adalah menilai efektifitas pemberian kombinasi zinc dan probiotik terhadap lama diare dan frekuensi BAB pada penderita diare akut selama perawatan di rumah sakit. Penelitian ini merupakan uji klinik acak tersamar ganda (*double blind*) terhadap anak usia 6-59 bulan yang dirawat di bangsal anak RSUP dr. Moh. Hoesin Palembang dari bulan Juni-November 2011. Penderita dibagi menjadi dua kelompok, kelompok yang mendapat zinc 20mg/hari dan probiotik ( $2 \times 10^9$  cfu/gr *lactobacillus acidophilus* dan *bifidobacterium lactis*) dan kelompok yang mendapat zinc 20 mg/hari dan plasebo. Terdapat 56 penderita yang memenuhi kriteria inklusi. Subjek penelitian terdiri dari laki-laki sebanyak 35 orang (62,5 %) dan 21 perempuan (37,5%). Umur rerata pada penelitian ini adalah 16,8 bulan dimana rerata pada kelompok zinc+plasebo adalah 15,6+7,4 bulan dan 18,14+12,3 bulan pada kelompok zinc+probiotik. Rerata lama diare pada kelompok zinc+probiotik 43,23±24,69 jam vs 47,12±32,27 jam pada kelompok zinc+plasebo ( $p=0,61$ ). Rerata frekuensi BAB di RS pada kelompok zinc+probiotik 4,26±2,42 vs 4,19±2,97 kali/hari pada kelompok zinc+probiotik ( $p=0,61$ ). Lama diare dan frekuensi BAB pada kelompok suplementasi zinc+probiotik tidak berbeda bermakna dibandingkan dengan kelompok zinc+plasebo.

**Kata kunci:** diare akut, zinc, probiotik

### Abstract

**The Effect of Zinc Supplementation and Probiotic to Duration and Frequency of Accute Diarrhea.** Zinc supplementation is a part of management of diarrhea according to WHO's guideline. Zinc helps to maintain the integrity of intestinal mucosa and increase the immune respon. Probiotic proven effective in gastrointestinal tract. Probiotic induces colonization and growth of intestinal flora, prevents the attachment of pathogenic bacteria to intestinal mucosa, and activates immune system. This study aim was to assess effectivity of combination of zinc and probiotic supplementation to duration and frequency of diarrhea in acute diarrhea patients in hospitalized patient. This was randomized, double blind clinical trial on 56 children aged 6-59 months admitted on pediatric inpatient ward Moh. Hoesin Palembang from June-November 2011. The subjects were divided into two group, one group with zinc 20 mg/day and probiotic ( $2 \times 10^9$  cfu/gr *lactobacillus acidophilus* and *bifidobacterium lactis*) vs zinc 20 mg/day and placebo. Fifty-six children who fulfill inclusion criteria consisted of 35 (62.5%) boys and 21 (37.5%) girls. Mean age of all group was 16.8 months, mean age of zinc+placebo group and zinc+probiotic group was 15.6+7.4 months and 18.14+12.3 months respectively. The average duration of diarrhea among zinc+probiotic group was 43.23±24.69 hour (1.8 day), and zinc+placebo group was 47.12±32.27 hour (1.9 day) with  $p=0.61$ . The avarage frequency of feces among zinc+probiotic group 4.26±2.42x/day, and zinc+placebo group was 4.19±2.97x/day ( $p=0.61$ ). On 4<sup>th</sup> day, there was only one child who still suffer diarrhea in zinc+probiotic group vs 6 children in zinc+placebo group. Duration and frequency of diarrhea between two group were not significantly different.

**Keywords:** acute diarrhea, zinc, probiotic

## 1. Pendahuluan

Diare masih merupakan masalah kesehatan masyarakat dengan angka kejadian diare di dunia diperkirakan sekitar 2,5 juta tiap tahun.<sup>1</sup> Tatalaksana penderita diare akut yang efektif pada dasarnya mencakup 5 hal yaitu rehidrasi, pemberian zinc, nutrisi, antibiotik, dan nasehat kepada orang tua.<sup>2</sup> Salah satu tatalaksana diare menurut WHO adalah pemberian zinc.<sup>1</sup> Berbagai penelitian telah dilakukan untuk melihat dampak suplementasi zinc terhadap kejadian diare pada anak. Bhatnagar di India meneliti penelitian terhadap pemberian suplementasi zinc pada anak usia 6-36 bulan dengan hasil durasi diare pada kelompok yang diberi zinc lebih rendah 16% dibandingkan dengan kelompok kontrol.<sup>3</sup> Penelitian meta analisis Lukacik *et al* menunjukkan penurunan insidens diare sebesar 18,8% serta penurunan lama diare 15% dengan suplementasi zinc dibandingkan plasebo.<sup>4</sup>

Suplementasi pemberian obat pada tatalaksana diare lainnya adalah probiotik. Probiotik merupakan bakteri hidup yang menguntungkan bagi kesehatan manusia. Probiotik telah diberikan sebagai terapi dan pencegahan diare yang diakibatkan oleh virus.<sup>5</sup> Penelitian meta analisis Niel *et al* menunjukkan terapi *lactobacillus* pada penderita diare akut yang dirawat di rumah sakit berkurang sebesar 0,7 hari dibandingkan dengan kelompok plasebo.<sup>6</sup> Beberapa penelitian yang telah dilakukan untuk melihat dampak suplementasi zinc-probiotik terhadap kejadian diare pada anak. Shamir di Israel meneliti pemberian suplementasi zinc-probiotik dalam bentuk *formula soy protein based rice cereal* pada anak usia 6-12 bulan, hasilnya didapatkan durasi diare pada kelompok yang diberi suplementasi lebih rendah 0,62 hari dibandingkan kontrol.<sup>7</sup> Karuniawati di Indonesia melakukan penelitian terhadap pemberian kombinasi zinc-probiotik pada anak usia 6-24 bulan, hasilnya tidak didapatkan perbedaan bermakna antara kelompok yang mendapat suplementasi zinc dan probiotik dibandingkan kontrol.<sup>8</sup>

## 2. Metode Penelitian

Penelitian ini merupakan uji klinik acak tersamar (*double blind*) terhadap 56 anak yang berusia 6-59 bulan. Penelitian ini dilakukan di bangsal anak RSUP dr. M.Hoesin Palembang dari bulan Juni-November 2011.

Subjek penelitian ditentukan berdasarkan kriteria inklusi yaitu penderita diare akut dehidrasi ringan sedang atau dehidrasi berat, umur penderita antara 6 sampai 59 bulan, bersedia ikut penelitian. Kriteria eksklusi: menderit gizi buruk, BAB berlendir atau berdarah, disertai penyakit penyulit seperti bronkopneumonia, meningitis, ensefalitis, penyakit jantung dan penyakit ginjal, penderita yang telah mendapat probiotik

sebelumnya. Kriteria Drop out: menolak untuk diteruskan penelitian, diare persisten, pulang paksa, penderita meninggal.

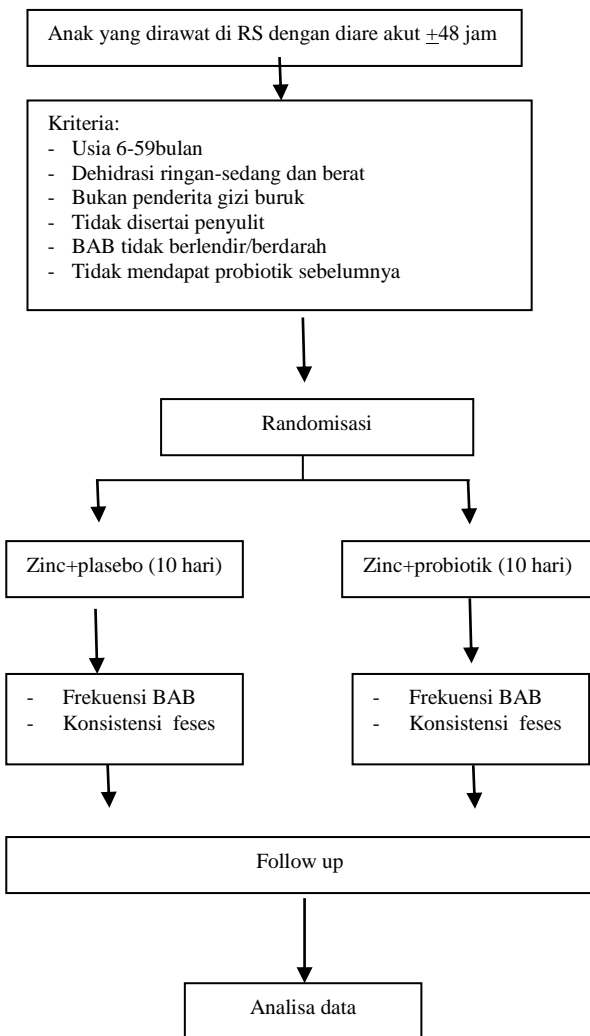
Penderita dikatakan menderita diare akut apabila bentuk defekasi cair atau lembek sebanyak 3 kali atau lebih dalam sehari dengan atau tanpa darah/lendir dalam tinja yang berlangsung kurang dari 14 hari. Diare dianggap berhenti saat konsistensi feses menjadi lembek dan diobservasi paling tidak dalam 2 x 24 jam. Lama diare di rumah sakit adalah waktu diare yang dihitung sejak awal penderita dirawat di rumah sakit sampai diare dianggap berhenti dan dihitung dalam jam. Frekuensi BAB adalah jumlah BAB perhari dihitung sejak awal penderita dirawat di rumah sakit sampai selesai dirawat dan dihitung dalam kali perhari

Anamnesis dilakukan pada seluruh penderita mengenai lama diare, frekuensi BAB di rumah dan konsistensi feses dan gejala penyakit penyerta (meliputi demam, infeksi saluran nafas, kejang). Penderita dilakukan randomisasi secara blok dan dikelompokkan menjadi kelompok suplementasi zinc+plasebo dan kelompok suplementasi zinc+probiotik.

Penderita yang memenuhi kriteria inklusi ditatalaksana diare sesuai standar penatalaksanaan di RSUP dr. Moh. Hoesin Palembang. Probiotik yang diberikan dalam bentuk bubuk probiotik (probi yang mengandung  $2 \times 10^9$  cfu/gr *lactobacillus acidophilus* dan *bifidobacterium lactis*) yang diberikan 1 x 1 bungkus diberikan selama 10 hari. Sedangkan zinc diberikan dengan dosis 20 mg (zinc inf 1 tablet) diberikan 1 kali sehari selama 10 hari walaupun penderita telah berhenti diare.

Respon klinis yang dicatat meliputi frekuensi BAB (kali/hari), lama diare selama dirawat dihitung dalam satuan jam. Ibu diminta untuk menampung feses pada tempat yang disediakan jika terjadi perubahan bentuk feses menjadi lembek. Konsistensi feses lembek berdasarkan pengamatan pada feses yang ditampung ibu. Pada penelitian ini, ibu diberikan kertas yang mencatat waktu setiap BAB dan diberikan tempat penampung feses. Sampel diawasi sampai diare dianggap berhenti. Jika sebelum waktu tersebut keluarga ingin pulang dilakukan pengawasan di rumah.

Data dicatat pada formulir penelitian, kemudian dimasukkan ke dalam komputer dengan program SPSS 16. Perbandingan proporsi tiap kelompok subyek dibandingkan dengan *Chi-square test*. Uji beda rerata untuk membandingkan rerata durasi diare antara 2 kelompok menggunakan uji *independent t test*. Perbedaan antara dua kelompok bermakna bila  $p < 0,05$  dengan interval kepercayaan 95% dengan power 80%.



### 3. Hasil

Seluruh subjek merupakan penderita diare akut yang dirawat di Departemen Kesehatan Anak RSUP dr. Moh. Hoesin Palembang. Karakteristik penelitian dapat dilihat pada Tabel 1.

**Tabel 1. Karakteristik Subjek Penderita Diare Akut**

| Karakteristik      | Kelompok Subjek |                | p    |
|--------------------|-----------------|----------------|------|
|                    | zinc+plasebo    | zinc+probiotik |      |
| Karakteristik umum |                 |                |      |
| Jenis kelamin      |                 |                | 0,58 |
| Laki-laki          | 16 (57,1%)      | 19 (67,9%)     |      |
| Perempuan          | 12 (42,9%)      | 9 (32,1%)      |      |
| Umur (bulan)       |                 |                |      |
| 6-12               | 13 (46,4%)      | 6 (21,4%)      |      |
| 13-24              | 13 (46,4%)      | 17 (60,7%)     |      |
| 25-60              | 2 (7,1%)        | 5 (17,9%)      |      |
| Rerata             | 15,6±7,4        | 18,14±12,3     | 0,60 |

| Karakteristik                  | Kelompok Subjek Zinc+Plcebo | Zinc +Probiotik | p    |
|--------------------------------|-----------------------------|-----------------|------|
| Status gizi                    |                             |                 | 1,00 |
| Baik                           | 17 (60,7%)                  | 18 (64,3%)      |      |
| Kurang                         | 11 (39,3%)                  | 10 (35,7%)      |      |
| Riwayat diare dirumah          |                             |                 |      |
| Lama diare di rumah (jam)      | 34,64±16,38                 | 38,64±15,21     | 0,28 |
| Frekuensi BAB perhari (x/hari) | 7,96±2,83                   | 6,89 ± 2,75     | 0,17 |
| Pemberian terapi sebelumnya    |                             |                 | 0,19 |
| Antibiotik                     | 10 (41,7%)                  | 12 (50%)        |      |
| Oralit                         | 2 (8,3%)                    | 6 (25%)         |      |
| Antibiotik+Oralit              | 9 (37,5%)                   | 5 (20,8%)       |      |
| Antibiotik+zink                | 2 (8,3%)                    | 0 (0%)          |      |
| Oralit+zink                    | 1 (4,2%)                    | 0 (0%)          |      |
| Antibiotik+oralit+ zink        | 0 (0%)                      | 1 (4,2%)        |      |
| Derajat dehidrasi              |                             |                 | 0,24 |
| Ringan sedang                  | 28 (100%)                   | 25 (89,3%)      |      |
| Berat                          | 0 (0%)                      | 3 (10,7%)       |      |

Tabel 2 memperlihatkan rerata lama diare selama perawatan di RS pada kedua kelompok. Rerata lama diare pada kelompok zinc+plasebo didapatkan nilai rerata 47,12±32,27 jam atau sekitar 1,9 hari. Lama diare pada kelompok zinc+probiotik didapatkan nilai rerata 43,23±24,69 jam atau sekitar 1,8 hari. Lama diare di RS pada kelompok zinc+probiotik lebih singkat 3,89 jam dibandingkan dengan kelompok zinc+probiotik tetapi tidak didapatkan perbedaan bermakna (p=0,61)

**Tabel 2. Rerata Lama Diare Selama Perawatan di RS (jam) pada Kelompok Zinc+plasebo dan Zinc+Probiotik**

|                         | n  | Rentang   | Rerata ± SD | p    |
|-------------------------|----|-----------|-------------|------|
| Kelompok zinc+plasebo   | 28 | 0-124 jam | 47,12±32,27 | 0,61 |
| Kelompok zinc+probiotik | 28 | 7-87 jam  | 43,23±24,69 |      |

Rerata lama diare sebelum dan sesudah dirawat pada penderita diare akut pada kelompok zinc+plasebo 82,68±36,05 jam atau sekitar 3,4 hari dan pada kelompok zinc+probiotik rerata 81,04±30,08 jam atau sekitar 3,3 hari. Lama diare sebelum dan sesudah perawatan di RS pada kelompok zinc+probiotik lebih pendek 0,1 hari dibandingkan kelompok zinc+plasebo, tetapi tidak ada perbedaan bermakna antara kedua kelompok (p=0,89).

Tabel 3 memperlihatkan rerata frekuensi BAB di RS pada kelompok zinc+plasebo berkisar 1,0 sampai 13,5 kali/hari dengan nilai rerata 4,19±2,97 kali/hari lebih jarang dibandingkan kelompok zinc+probiotik berkisar 1,0 sampai 9,5 kali/hari dengan nilai rerata 4,26±2,42 kali/hari tetapi tidak berbeda bermakna (p=0,61).

**Tabel 3. Rerata Frekuensi BAB Selama Perawatan di RS (kali/hari)**

|                         | n  | Rentang  | Rerata $\pm$ SD | P    |
|-------------------------|----|----------|-----------------|------|
| Kelompok zinc+plasebo   | 28 | 1,0-13,5 | 4,19 $\pm$ 2,97 | 0,61 |
| Kelompok zinc+probiotik | 28 | 1,0-9,5  | 4,26 $\pm$ 2,42 |      |

#### 4. Pembahasan

Penelitian ini merupakan penelitian uji klinik metode acak tersamar ganda atau acak terkontrol (*randomized controlled trial*). Subjek penelitian yang memenuhi kriteria inklusi dan dapat menyelesaikan protokol penelitian sebanyak 56 penderita. Karakteristik subjek cukup homogen dimana semua variabel tersebar merata di kedua kelompok penelitian yang dengan uji statistik tidak didapatkan perbedaan bermakna ( $p < 0,05$ ).

Penelitian ini mendapatkan hasil rerata lama dan frekuensi diare di RS pada kedua kelompok tidak didapatkan perbedaan bermakna dengan nilai  $p = 0,61$ . Penelitian ini hampir sama dengan dua penelitian sebelumnya. Penelitian Kelleher *et al* tentang pemberian suplementasi formula bayi yang mengandung *Lactobacillus reuteri* dan zinc terhadap bayi rhesus monkey, mendapatkan hasil bahwa penambahan probiotik saja pada formula bayi menurunkan durasi diare, tetapi penambahan kombinasi zinc+probiotik tidak mempunyai keuntungan yang bermakna.<sup>9</sup> Penelitian Kurniawati tentang pemberian zinc dan probiotik baik secara terpisah maupun kombinasi, mendapatkan hasil tidak ada perbedaan bermakna antar kelompok penelitian.<sup>8</sup> Rerata lama diare pada kelompok zinc+probiotik 68,3 $\pm$ 19,8 jam dibandingkan dengan rerata lama diare pada kelompok zinc 68,6 $\pm$ 24,1 jam, dengan nilai  $p = 0,95$ .<sup>10</sup>

Lama diare dan frekuensi BAB dapat dipersingkat dengan pemberian zinc dan probiotik. Zinc berperan dalam menjaga integritas mukosa usus melalui fungsi regenerasi sel dan stabilitas membran sel. Pemberian zinc dapat mempercepat fungsi dan regenerasi epitel usus yang terganggu akibat diare.<sup>11</sup> Zinc berperan dalam perbaikan epitel saluran cerna selama diare, meningkatkan jumlah *brush border apical*, meningkatkan respon imun yang mempercepat pembersihan patogen dari usus sehingga absorpsi air dan elektrolit akan meningkat.<sup>2</sup> Dengan absorpsi air dan elektrolit yang meningkat akan mengurangi frekuensi BAB perharinya.

Probiotik dalam saluran cerna menginduksi kolonisasi dan pertumbuhan flora normal di usus, mencegah perlengketan bakteri patogen pada mukosa, dan mengaktifkan sistem imun.<sup>11</sup> Mekanisme kerja probiotik yang lain adalah dengan melakukan kompetisi dengan mikroorganisme patogen untuk mengadakan perlekatan

dengan enterosit (sel epitel mukosa) dan enterosit yang telah jenuh dengan probiotik tidak dapat lagi mengadakan perlekatan dengan bakteri lain sehingga kolonisasi lebih lanjut oleh bakteri patogen dapat dicegah. Efek dari terhambatnya kolonisasi bakteri patogen dan enterotoksin yang dikeluarkan maka terjadi pula penurunan jumlah mediator intraseluler sehingga sekresi air dan elektrolit berkurang sehingga akan mempercepat pengurangan frekuensi BAB perharinya.<sup>12</sup>

Pada penelitian ini dapat disimpulkan bahwa penambahan probiotik pada zinc tidak memperpendek lama diare dan tidak mempengaruhi frekuensi BAB, hal ini dapat disebabkan karena mekanisme diare yang paling besar berperan adalah kerusakan mukosa usus sehingga ketika mukosa usus lebih cepat mengalami regenerasi akan memperpendek lama diare.

Pemberian zinc terbukti bermanfaat dalam pengobatan diare. Pemberian probiotik pada penelitian ini tidak bisa dinilai karena tidak etis, tetapi penelitian tentang pemberian probiotik saja telah banyak dilakukan dan mendapatkan hasil yang baik. Gabungan pemberian probiotik dan zinc tidak menjadi lebih baik sehingga belum ada urgensinya pemberian probiotik pada pengobatan diare sepanjang telah mendapatkan terapi zinc.

Keterbatasan penelitian ini adalah subjek yang diambil merupakan penderita diare akut yang dirawat di rumah sakit, dimana penderita datang sudah dalam keadaan dehidrasi dan bukan pada hari pertama diare. Karena probiotik memerlukan waktu  $>48$  jam untuk bekerja di saluran gastrointestinal sehingga akan lebih efektif jika penelitian ini dilakukan pada kasus diare akut yang datang ke poliklinik (rawat jalan) yang datang pada hari pertama diare.

#### 5. Kesimpulan

Penelitian ini mendapatkan hasil rerata lama diare di RS pada kelompok zinc+plasebo 47,12 $\pm$ 32,27 jam dan rerata lama diare pada kelompok zinc+probiotik sekitar 43,23 $\pm$ 24,69 jam. Lama diare di RS pada kelompok suplementasi zinc+probiotik lebih singkat 3,89 jam tetapi tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna dibandingkan dengan pemberian kelompok yang hanya mendapat suplementasi zinc ( $p = 0,61$ ).

Rerata frekuensi BAB di RS pada kelompok zinc+plasebo berkisar 1,0 sampai 13,5 kali/hari dengan nilai rerata 4,19 $\pm$ 2,97 kali/hari sedangkan pada kelompok zinc+probiotik berkisar 1,0 sampai 9,5 kali/hari dengan nilai rerata 4,26 $\pm$ 2,42 kali/hari. Frekuensi BAB pada kelompok suplementasi zinc+probiotik secara bersamaan tidak jauh berbeda dibandingkan dengan kelompok yang hanya mendapat suplementasi zinc sehingga belum ada urgensinya pemberian probiotik pada pengobatan diare

sepanjang penderita telah mendapatkan terapi zinc pada penderita yang dirawat.

Masih diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai pemberian zink+probiotik pada penderita diare akut yang berobat jalan di poliklinik anak terutama yang datang pada hari pertama diare.

### Daftar Acuan

1. WHO. Diarrhoea: Why Children are Still Dying and What Can be Done 2009.
2. Subagyo B, dan Santoso NB. Diare Akut. Dalam: Buku Gastroenterologi Hepatologi 2010:87-111.
3. Bhatnagar S, Bahl R, Sharma PK, Kumar GT, Saxena SK, and Bhan MK 2. Zinc with oral Rehydration Therapy Reduces Stool Output and Duration of Diarrhea in Hospitalized Children: A Randomized Controlled Trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;38:34-40.
4. Lukacik M, Thomas RL, Aranda JV. A Meta Analysis of the Effects of Oral Zinc in the Treatment of Acute and Persistent Diarrhea. Diunduh dari [www.pediatrics.org](http://www.pediatrics.org) 2007.
5. Vanderhoff JA, and Young RS. Use Probiotics in Childhood Gastrointestinal Disorder. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998: 232-332.
6. Niel CWV, Feudtner C, Garrison MM, and Christakis D. Lactobacillus Therapy for Acute Infectious Diarrhea in Children: A Meta Analysis. *Pediatric* 2002:678-83.
7. Shamir R, Makhoul IR, Etzioni A, Shehadeh N. 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(5): 370-5.
8. Kurniawati F. Pengaruh Suplementasi Seng dan Probiotik terhadap Durasi Diare Akut Cair Anak. Tesis Program Pascasarjana Magister Ilmu Biomedik Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro 2010.
9. Kelleher SL, Casas I, Carbajal N, Lonnerdal B. Supplementation of Infant Formula With the Probiotic *Lactobacillus reuteri* and Zinc: Impact on Enteric Infection and Nutrition in Infant Rhesus Monkeys. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;35(2):162-8.
10. Haque KM, Binder HJ. Zinc in the Treatment of Acute Diarrhea: Current Status and Assessment. *Gastroenterology* 2005;130: 2201-5.
11. Cornelius W and Niel V. Probiotics: Not Just for Treatment Anymore. *Pediatrics*. 2005; 115(1):174-7.
12. Sudarmo SM, Ranuh IGM, Djupri LS, Soeparto P. Peranan Probiotik untuk Pemeliharaan Flora Normal Usus. Bagian IKA RSUD dr. Sutomo/FK UNAIR Surabaya 2000.