
Defisiensi *Zinc* Sebagai Salah Satu Faktor Risiko Diare Akut Menjadi Diare Melanjut

Dede Lia Marlia, Pramita G. Dwipoerwantoro, Najib Advani

Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RS Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Latar belakang. Diare masih merupakan penyebab morbiditas dan mortalitas yang cukup tinggi pada anak, dan efeknya akan meningkat pada diare melanjut. Ekskresi yang meningkat dan malnutrisi menimbulkan defisiensi makro dan mikronutrien, defisiensi *zinc* merupakan salah satu penyebabnya.

Tujuan. Mengetahui apakah defisiensi *zinc* merupakan faktor risiko diare akut menjadi diare melanjut.

Metode. Penelitian uji potong lintang dilakukan di RSCM dan tiga rumah sakit umum daerah pada anak usia >1–60 bulan yang mengalami diare akut kurang dari 7 hari. Dilakukan anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan kadar *zinc* serum.

Hasil. Analisis dilakukan pada 99 subjek. Usia terbanyak 12-36 bulan, perbandingan laki-laki perempuan 1,3:1. Prevalensi defisiensi *zinc* adalah 20,2%. Insiden diare melanjut 25,3%. Tidak terdapat hubungan antara defisiensi *zinc* dengan usia, status nutrisi, riwayat diare berulang, pendidikan ibu, dan pendapatan orangtua. Defisiensi *zinc* bukan merupakan faktor risiko diare akut menjadi diare melanjut RR 1,82 (IK95% 0,633-5,260; $p=0,261$). Riwayat diare berulang merupakan faktor risiko diare akut menjadi diare melanjut RR 3,4 kali (IK95% 1,3-9,5; $p=0,013$).

Kesimpulan. Defisiensi *zinc* bukan merupakan faktor risiko diare akut menjadi diare melanjut. Riwayat diare berulang berisiko untuk terjadinya diare akut menjadi diare melanjut. *Sari Pediatri* 2015;16(5):299-306.

Kata kunci: defisiensi *zinc*, diare akut, diare melanjut, diare berulang, anak

Diare merupakan salah satu masalah kesehatan yang penting, terutama di negara berkembang. *World Health Organization* (WHO), pada tahun 2009, melaporkan setiap tahun terdapat 2,5 milyar anak di bawah usia 5

tahun yang mengalami diare.¹ Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas 2007) menunjukkan insidens diare pada anak usia di bawah 5 tahun adalah 16,7%, dan merupakan penyebab utama kematian pada bayi (31,4%) dan usia di bawah 5 tahun (25,2%).² Diare melanjut dapat menyebabkan malnutrisi, defisiensi mikronutrien, meningkatkan risiko morbiditas, dan mortalitas penyakit lain terkait diare serta berpengaruh terhadap pertumbuhan dan perkembangan.^{1,3,4}

Sebagian besar diare akan sembuh dalam satu minggu, tetapi pada sejumlah kasus dapat berlanjut

Alamat korespondensi:

Dr. Dede Lia Marlia. Departemen Ilmu Kesehatan Anak FKUI, Jakarta, Indonesia. Jalan Diponegoro no.71, Jakarta, 10430, Indonesia. Telp. (021) 3907742, Fax. (021) 3907743. E-mail:delima.dr@gmail.com.

sampai lebih dari 14 hari. Saat ini, pembagian klinis diare meliputi diare akut, disentri, dan diare persisten.^{5,6} *International persistent diarrhea working group* menekankan perlunya menilai kondisi diare melanjut yakni diare yang berlangsung antara 7 hingga 13 hari karena berisiko menjadi diare persisten.^{7,8} Sebuah penelitian kohort, pada subjek usia satu tahun, menyimpulkan bahwa diare melanjut merupakan faktor risiko untuk terjadinya diare persisten dengan *relative risk* (RR) 6,09.⁷ Di negara berkembang, diare persisten menyumbang angka kematian yang tinggi, berkisar antara 23% sampai dengan 70%.⁹ Pencegahan diare akut melanjut harus dilakukan karena merupakan faktor risiko untuk terjadinya diare persisten. Pada anak di negara berkembang, salah satu pilar tata laksana diare akut adalah suplementasi *zinc* yang bertujuan untuk mencegah diare berulang, melanjut atau persisten.¹⁰

Defisiensi *zinc* merupakan kondisi yang sering terjadi di negara berkembang. Secara global, prevalensi defisiensi *zinc* 31% dengan kisaran 4% hingga 73%. Prevalensi tertinggi didapatkan di Asia Tenggara dan Selatan (34%-73%).¹¹ Berbagai masalah dapat timbul akibat defisiensi *zinc*. Sebuah telaah menunjukkan defisiensi *zinc* meningkatkan kejadian diare dan pneumonia.¹² Penelitian Walker¹³ menunjukkan defisiensi *zinc* menyebabkan 4,4% kematian pada anak di bawah 5 tahun dengan 14,4% di antaranya diakibatkan oleh diare.

Berbagai faktor risiko ditengarai berkontribusi pada keadaan defisiensi *zinc*, di antaranya adalah asupan kandungan *zinc* yang rendah, kebutuhan meningkat, maupun ekskresi berlebihan, misalnya pada diare.^{11,14} Diare akan menyebabkan peningkatan ekskresi *zinc* dalam tinja, balans *zinc* yang negative, dan menurunkan konsentrasi *zinc* dalam jaringan.¹⁵ Penelitian di Delhi, India, didapatkan prevalensi defisiensi *zinc* 73,3% pada anak usia prasekolah dengan diare akut.¹⁶ Penelitian pada diare persisten di Afrika didapatkan prevalensi defisiensi *zinc* mencapai 47,9%.¹⁷ Pada diare, *zinc* berperan dalam inhibisi *second messenger induced Cl secretion* (cAMP, cGMP, ion kalsium) meningkatkan absorpsi natrium, memperbaiki permeabilitas intestinal, dan fungsi enzim pada enterosit, meningkatkan regenerasi epitel usus dan respons imun lokal dengan membatasi *bacterial overgrowth*, dan meningkatkan klirens patogen.^{15-17,20-21}

Peneliti ingin mengetahui kadar *zinc* pada anak

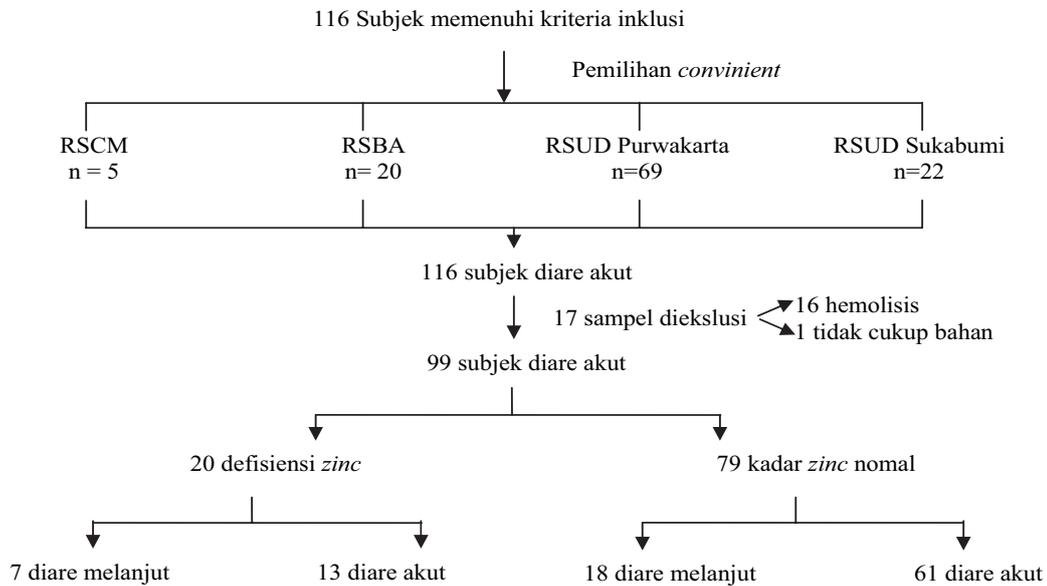
dengan diare dan kaitannya faktor yang memengaruhinya serta faktor risiko diare akut menjadi diare melanjut.

Metode

Penelitian potong lintang untuk melihat prevalensi defisiensi *zinc* pada diare akut dan faktor yang memengaruhinya, dan melihat hubungan defisiensi *zinc* dengan kejadian diare melanjut. Lokasi penelitian di Departemen IKA FKUI RSCM Jakarta, RSUD Budhi Asih Jakarta (RSBA), RSUD Bayu Asih Purwakarta, dan RSUD Sekarwangi Kabupaten Sukabumi. Perekrutan subjek secara *convenient* di poliklinik, instalasi gawat darurat, dan ruang perawatan. Pemeriksaan kadar *zinc* serum dilakukan di laboratorium *SEAMEO Tropmed Regional Centre For Community Nutrition*, UI. Waktu penelitian berlangsung dari 1 Oktober 2013 sampai dengan 30 November 2013. Subjek adalah usia >1 bulan hingga 60 bulan yang mengalami diare akut kurang dari 7 hari, dan orangtua bersedia mengikuti penelitian dengan menandatangani *informed consent*. Kriteria eksklusi meliputi gizi buruk, diare berdarah, infeksi HIV, dan penyakit penyerta.

Berdasarkan rumus proporsi tunggal, minimal besar sampel adalah 88 untuk studi potong lintang dan 25 untuk studi kohort. Dilakukan pencatatan data dasar yang dilakukan oleh peneliti dan tiga dokter umum yang sudah dilatih. Apabila subjek mengalami dehidrasi pengambilan spesimen dilakukan setelah pasien terhidrasi. Pengambilan sampel darah 3 mL untuk mengukur kadar *zinc*. Dalam waktu 30 menit-2 jam, setelah darah diambil, dilakukan *centrifuge* di laboratorium Perinatalogi RSCM dan Sayang Bunda di Purwakarta, lalu darah disimpan dalam suhu -70°C. Pemeriksaan kadar *zinc* dilakukan di Laboratorium *SEAMEO UI* dengan menggunakan metode fotometrik (kimia), dengan reagen titrisol *zinc* standar 1000 mg dan alat AAS (*Atomic Absorben Spektrofotometer*) GBC 933 AA. Dikatakan defisiensi apabila kadar serum *zinc* <9,9 µmol/L.¹⁴

Untuk subjek rawat inap, pemantauan terhadap lama diare dilakukan setiap hari hingga subjek sembuh, sedangkan subjek rawat jalan dilakukan pemantauan melalui telepon. Dikatakan diare melanjut apabila diare berlangsung lebih dari 7 hari. Monitoring frekuensi dan konsistensi buang air besar berdasarkan skala tinja



Gambar 1. Alur pengambilan subjek

Bristol. Dikatakan sembuh apabila memenuhi kriteria 5 berdasarkan skala tinja Bristol.

Hasil

Pada ke-4 lokasi perekrutan subjek. Didapatkan 116 subjek dari tetapi hanya 99 subjek yang dilakukan analisis, sisanya darah mengalami hemolisis (Gambar 1). Sebagian besar subjek penelitian berjenis kelamin laki-laki. Median usia subjek 14 bulan dengan rentang 2-52 bulan dan sebagian besar (48%) berada pada kelompok umur 12-36 bulan. Pendidikan ibu subjek sebagian besar adalah rendah dan menengah (95%) dengan pendapatan orangtua yang rendah (91%). Sebagian besar (64%) subjek memiliki gizi cukup. Limapuluh dua persen subjek mempunyai riwayat pemberian antibiotik dan riwayat pemberian *zinc* (51%) dengan rerata lama pemberian *zinc* 1,1 (SD 1,5) hari (Tabel 1).

Proporsi defisiensi *zinc* adalah 20/99 (20,2%) dan distribusi subjek dengan defisiensi *zinc* dari keempat pengambilan sampel di RSCM, RSBA, RSUD Purwakarta, RSUD Sukabumi berturut-turut 20% (1/5), 20% (3/15), 21,7% (13/60) dan 15,8% (3/19). Pada Gambar 2 tampak sebaran kadar *zinc* kelompok normal dibandingkan kelompok defisiensi

zinc. Setelah 2 *outliers* dikeluarkan dan dianalisis, didapatkan rerata kadar *zinc* kelompok defisiensi dibandingkan kelompok normal berbeda secara bermakna, yaitu 8,3(SD 1,6) $\mu\text{mol/L}$ vs. 13,2(SD 3,9) $\mu\text{mol/L}$ ($p=0,075$).

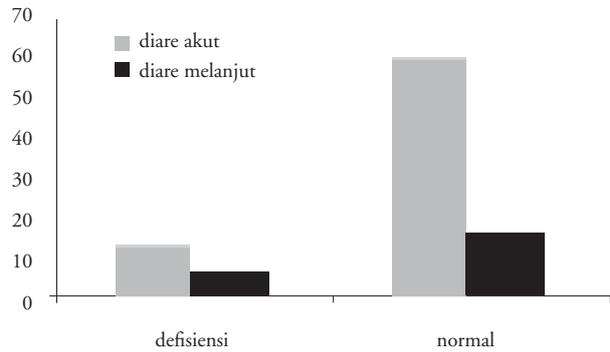
Pada Gambar 3, tampak bahwa kadar *zinc* pada diare akut dibandingkan diare melanjut ternyata tidak berbeda bermakna [12,9(SD 3,6) $\mu\text{mol/L}$ vs. 13,2(SD 3,9) $\mu\text{mol/L}$ ($p=0,075$)].

Insiden diare melanjut 25/99 (25%). Hasil analisis dengan *chi square*, defisiensi *zinc* bukan merupakan faktor risiko terjadinya diare melanjut pada penelitian ini, RR 1,82 (IK 95% 0,633-5,260) dengan $p=0,261$ (Tabel 2).

Pada subjek dengan defisiensi *zinc* dan diare melanjut, rerata kadar *zinc* 8,9 (SD 0,9) $\mu\text{mol/L}$. Selain faktor defisiensi *zinc*, dilakukan analisis untuk mengetahui faktor risiko diare melanjut dihubungkan dengan kondisi sosial ekonomi, usia, status nutrisi, dan riwayat diare berulang. Hasil analisis univariat, dari kelima variabel, hanya riwayat diare berulang yang menunjukkan hubungan bermakna. Dengan demikian, analisis multivariat (regresi logistik) tidak dapat dilakukan. Subjek dengan riwayat diare berulang memiliki risiko 3,4 kali (IK95% 1,3-9,5) dengan $p=0,013$ untuk terjadinya diare melanjut (Tabel 3).

Tabel 1. Karakteristik subjek

Karakteristik	Jumlah (n=99)	%
Jenis kelamin		
Laki-laki	56	57
Perempuan	43	43
Kategori usia (bulan)		
1-6	9	9
>6-12	39	39
>12-36	47	48
>36-60	4	4
Pendidikan ibu		
Rendah	60	61
Menengah	34	34
Tinggi	5	5
Pendapatan orangtua		
Rendah	90	91
Menengah ke bawah	9	9
Status gizi		
Obesitas	4	4
Gizi lebih	2	2
Baik	63	64
Kurang	30	30
Riwayat diare berulang		
Ya	22	22
Tidak	77	78
Riwayat terapi <i>zinc</i>		
Ya	50	51
Tidak	49	49
Riwayat antibiotik		
Ya	51	52
Tidak	48	48

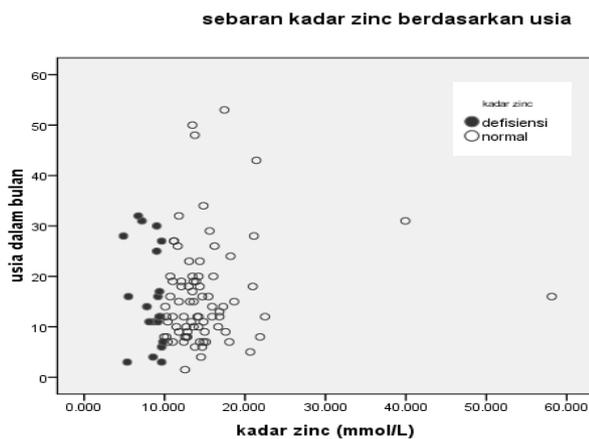


Gambar 3. Distribusi kadar *zinc* pada diare akut dan diare melanjut

Pembahasan

Pada penelitian ini proporsi defisiensi *zinc* 20,2%. Defisiensi *zinc* secara global memiliki prevalensi 4%-73%.¹¹ Hasil tersebut lebih rendah dibandingkan prevalensi di India, yakni 73,3% pada diare akut.¹⁸ Perbedaan ini disebabkan karena jumlah subjek rendah (99 subjek), sedangkan di India melibatkan 940 subjek. Penggunaan *cutt-off* defisiensi *zinc* yang berbeda, di India lebih tinggi 10,7 $\mu\text{mol/L}$ (berdasarkan WHO), sedangkan penelitian ini 9,9 $\mu\text{mol/L}$ yang menyebabkan defisiensi *zinc* di India terjaring lebih banyak. Pada studi ini, malnutrisi berat dieksklusi sehingga memengaruhi prevalensi defisiensi *zinc* yang lebih rendah dibandingkan studi di India yang mengikutsertakan malnutrisi berat. Penelitian ini lebih banyak dengan gizi cukup (64%), sedangkan di India gizi baik hanya sekitar 35%.

Faktor sosial ekonomi, tingkat pendidikan ibu dan pendapatan orangtua, tidak memiliki hubungan dengan timbulnya defisiensi *zinc*. Hasil tersebut seiring dengan penelitian di Thailand yang tidak mendapatkan hubungan antara kadar *zinc* dengan status sosial ekonomi.²² Berbeda halnya dengan IZincG¹⁴ yang menyebutkan bahwa kondisi sosial ekonomi rendah merupakan kelompok berisiko untuk terjadinya defisiensi *zinc*. Pemikiran tanah di tempat subjek tinggal mengandung kadar *zinc* cukup menjadi salah satu alasan kadar *zinc* tidak berkorelasi dengan sosial ekonomi yang rendah karena hanya seperempat tanah di dunia yang mengandung kadar *zinc* yang rendah. Selain itu, subjek juga menggunakan sumber air negara dan tidak semata mengandalkan sumber air tanah.²³ Tanah mengandung sekitar 55 mg *zinc*/kg tanah dengan rentang 10-300 mg. Di Indonesia (Sumatera



Gambar 2. Sebaran kadar *zinc* ($\mu\text{mol/L}$)

Tabel 2. Hubungan defisiensi *zinc* dengan usia, status gizi, riwayat diare berulang, pendidikan ibu, dan pendapatan orangtua

Karakteristik	Status <i>zinc</i>				p	OR	IK 95%	
	Defisiensi	%	Normal	%			Bawah	Atas
Kategori usia (bulan)								
1-12	10	20,8	38	79,2	0,879	1,08	0,404	2,879
12-60	10	19,6	41	80,4				
Pendapatan orangtua								
Rendah	18	20,0	72	80,0	1,000 ^b	0,88	0,167	4,575
Menengah ke bawah	2	22,2	7	77,8				
Pendidikan ibu								
Rendah	11	18,3	49	81,7	0,566 ^a	0,75	0,278	2,016
Menengah	8	23,5	26	76,5				
Tinggi	1	20,0	4	80,0				
Status gizi								
Gizi kurang	8	26,7	22	73,3	0,291 ^a	1,73	0,622	4,795
Gizi baik	10	15,9	53	84,1				
Gizi lebih	0	0,0	2	100,0				
Obesitas	2	50,0	2	50,0				
Riwayat diare berulang								
Ya	4	18,2	18	81,8	1,000 ^b	0,85	0,251	2,856
Tidak	16	20,8	61	79,2				

^aUji kemaknaan dengan *chi-square*. dengan terlebih dahulu menggabungkan sel variabel independen (rendah, menengah tinggi; gizi kurang, gizi baik-obesitas),

^bUji signifikansi dengan Fisher; cOR, crude *Odds ratio*, nilai p bermakna bila p<0,05.

Tabel 3. Hubungan kadar *zinc* dengan diare melanjut

Karakteristik	Diare melanjut				p	RR	IK95%	
	Ya	%	Tidak	%			Bawah	Atas
Kadar <i>zinc</i>								
Defisiensi	7	35,0	13	65,0	0,261	1,82	0,633	5,260
Normal	18	22,8	61	77,2				

Uji kemaknaan dengan Chi-square; cRR, crude risk ratio, nilai p bermakna bila p<0,05

dan Sulawesi), kondisi tanah mengandung 33-174 mg *zinc*/kg tanah.²⁴ Namun demikian, hal tersebut tidak dapat disimpulkan dari penelitian ini.

Pada analisis, kelompok usia dibagi menjadi dua, kurang dari 1 tahun dan >1-5 tahun. Defisiensi *zinc* kedua kelompok usia tersebut tidak berbeda sehingga tidak ada hubungan antara kelompok usia dengan defisiensi *zinc*. Usia di atas 1 tahun dikatakan lebih rentan untuk terjadinya defisiensi. Saat usia tersebut sebagian besar anak sudah tidak mendapat air susu ibu (ASI), kandungan *zinc* dalam ASI dinilai cukup dalam memenuhi kebutuhan *zinc* tubuh terutama pada bayi kurang dari 6 bulan. Pada awal menyusui, kadar *zinc* ASI lebih tinggi, lalu menurun. Konsentrasinya

sekitar 2,5 mg/hari lalu menurun hingga 0,8 mg/hari saat bulan ke-6 pasca melahirkan. *Food and Nutrition Board* Amerika Serikat merekomendasikan asupan *zinc* 2 mg/hari untuk bayi di bawah 6 bulan, sedangkan rekomendasi WHO 0,7-1,3 mg/hari dan itu sudah mencukupi dari ASI. Pemberian makanan tambahan, seperti sereal, buah-buahan, dan sayuran sebenarnya dapat memenuhi kebutuhan *zinc* pada bayi usia lebih 6 bulan, tetapi zat inhibitor *zinc* pada sumber makanan tersebut juga tinggi.^{14,25} Selain itu, prevalensi masalah makan usia di atas 1 tahun lebih tinggi dibandingkan usia sebelumnya.¹⁴ Sayangnya, data asupan tidak diambil dan data pemberian ASI tidak lengkap pada penelitian ini sehingga tidak dapat dievaluasi.

Tabel 4. Hubungan diare melanjut dengan usia, status gizi, riwayat diare berulang, pendidikan ibu, dan pendapatan orangtua

Variabel	Kategori	Diare melanjut				p	OR	IK 95%	
		Ya	(%)	Tidak	(%)			Bawah	Atas
Usia (bulan)	1-12	14	29,17	34	70,83	0,384	1,50	0,601	3,729
	13-60	11	21,57	40	78,43				
Pendapatan	Rendah	24	26,70	66	73,30	0,442	2,91	0,345	24,497
	Menengah rendah	1	11,10	8	88,90				
Pendidikan	Rendah	15	25,00	45	75,00	0,943	0,97	0,383	2,441
	Menengah-tinggi	10	25,64	29	74,36				
Gizi	Kurang	9	30,00	21	70,00	0,473	1,42	0,543	3,709
	Baik-obesitas	16	23,19	53	76,81				
Riwayat diare berulang	Ya	10	45,45	12	54,55	0,013	3,44	1,253	9,467
	Tidak	15	19,48	62	80,52				

Malnutrisi memiliki hubungan yang erat dengan defisiensi *zinc*. Laporan data di Vietnam, kejadian defisiensi *zinc* hampir 50% anak dengan malnutrisi.¹⁶ Selain faktor asupan makronutrien dan mikronutrien yang kurang baik, kondisi hipoalbuminemia, anak dengan malnutrisi lebih rentan terhadap infeksi sehingga menambah kemungkinan kekurangan kadar *zinc*.^{14,16} Di Nepal, suatu studi potong lintang melaporkan kondisi penurunan albumin plasma 1 g/L akan terjadi penurunan kadar *zinc* plasma sebesar 0,25 µmol/L (IK 95% 0,21-0,29).²⁶ Pada penelitian ini, status gizi tidak memengaruhi terjadinya defisiensi *zinc*. Hal tersebut dapat dipahami karena kebanyakan subjek memiliki gizi cukup yakni 64%.

Secara umum, diare akan menyebabkan peningkatan ekskresi *zinc* feses, membuat balans negatif, dan mengurangi kadar *zinc* dalam jaringan.^{15,16} Jadi, semakin lama dan sering diare, tentunya akan meningkatkan kerentanan defisiensi *zinc*. Pada penelitian ini, riwayat diare berulang tidak berhubungan dengan defisiensi *zinc*. Hal tersebut dapat bermakna beberapa hal, pertama sejak awal subjek memang tidak defisiensi dan kedua kontrol *hemostatic zinc* yang efektif pada subjek. Sayangnya, untuk membuktikan tersebut salah satunya dengan pemeriksaan kadar *zinc* feses tidak dilakukan pada penelitian ini.

Insiden diare melanjut 5,3%. Tidak ada data preva-

lensi diare melanjut, tetapi menurut WHO anak usia di bawah 5 tahun dengan diare akut dapat menjadi diare persisten pada 3% hingga 20% kasus.²⁷ Pada penelitian ini, setelah dilakukan analisis, defisiensi *zinc* tidak merupakan faktor risiko diare akut menjadi diare melanjut. Walaupun demikian, hasil penelitian ini mendapatkan kecenderungan insiden diare melanjut lebih banyak pada subjek defisiensi *zinc* daripada yang normal. Selain itu, terdapat satu subjek yang mengalami defisiensi *zinc*, datang dengan diare akut dehidrasi berat, dan dalam *follow-up* subjek tersebut mengalami diare melanjut. Suatu studi kohort yang membandingkan subjek defisiensi *zinc* dengan subjek normal menunjukkan bahwa kadar *zinc* yang rendah berhubungan dengan insiden dan tingkat keparahan diare yang lebih tinggi.²⁸ Studi oleh *the zinc investigators collaborative group* mendapatkan bahwa terapi *zinc* akan menurunkan diare akut melanjut dan menurunkan kegagalan terapi atau kematian pada diare persisten.²⁹

Riwayat diare berulang berhubungan dengan diare melanjut. Subjek dengan riwayat diare berulang memiliki risiko 3,4 kali untuk terjadinya diare melanjut. Diare berulang dapat disebabkan kerusakan mukosa usus akibat infeksi yang belum sempurna penyembuhannya, alergi makanan atau defisiensi disakaridase. Namun, mekanisme penyembuhan mukosa usus yang belum sempurna pasca infeksi maupun infeksi baru dipercaya

menjadi penyebab tersering sehingga berisiko untuk terjadinya diare melanjut.³⁰ *World Health Organization meetings* menyimpulkan bahwa diare persisten lebih sering terjadi pada usia 1 tahun, malnutrisi, gangguan imunologis, riwayat diare akut 2 bulan sebelumnya, episode diare persisten 1 tahun sebelumnya, dan kesulitan makan sebelumnya.²⁷

Kadar *zinc* sebagai faktor yang diteliti tidak disertai data asupan makanan pada penelitian ini. Selain itu, riwayat mendapat terapi *zinc* sebelumnya tidak dieksklusi sehingga dapat memengaruhi kadar *zinc* yang diperiksa. Meskipun demikian, pengaruh ini dapat dihilangkan karena studi di Turki, pada subjek usia 6-60 bulan dengan diare akut, kadar *zinc* serum baru meningkat secara bermakna apabila pemberian *zinc* 15-30 mg selama 14 hari.³¹ Sebuah telaah sistemik pada subjek anak menemukan tidak diare, kadar *zinc* serum memiliki konsentrasi yang meningkat secara bermakna setelah pemberian lama (2-15 bulan). Pada subjek dewasa, peningkatan kadar terjadi setelah suplementasi minimal 6 hari.³² Pada penelitian ini, rerata lama pemberian *zinc* 1,1 hari sehingga mungkin kadar *zinc* serum tidak meningkat secara bermakna. Masalah teknis pengambilan sampel darah memengaruhi hasil kadar *zinc* (hemolisis) dan menyebabkan berkurangnya jumlah sampel penelitian cukup banyak.

Pemeriksaan kadar *zinc* serum dilakukan setelah semua sampel atau minimal lebih dari 50 sampel. Dengan demikian, pengamatan tidak berdasarkan kadar *zinc* serum, tetapi semua subjek diamati untuk terjadinya diare melanjut tanpa menunggu hasil kadar *zinc* serum terkait waktu yang terbatas. Kondisi ini tidak bisa dihindari karena pemeriksaan kadar *zinc* serum diperoleh setelah 10-14 hari. Keterbatasan lain dari penelitian ini adalah pengambilan subjek secara *convinient* sehingga mungkin memengaruhi keterwakilan populasi terjangkau.

Sebagai kesimpulan, defisiensi *zinc* bukan merupakan faktor risiko diare akut menjadi melanjut, tetapi dengan catatan bahwa diperlukan jumlah subjek lebih banyak yang mengalami defisiensi. Penelitian ini juga mendapatkan bahwa diare berulang merupakan salah satu faktor risiko diare akut menjadi diare melanjut.

Daftar pustaka

1. WHO. Diarrhea: Why children are still dying and what can be done. Diakses 8 Februari 2013. Diunduh dari:http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241598415_eng.pdf.
2. Report on Result of National Basic Health Research (RISKESDAS 2007). Diakses 8 Februari 2013. Diunduh dari: http://203.90.70.117/searol/Indonesia/LinkFiles/Health_Information_and_evidence_for_policy_Riskesdas_2007.pdf.
3. Ricci KA, Girosi F, Tarr PI, LimYW, Mason C, Miller M, dkk. Reducing stunting among children: the potential contribution of diagnostics. *Nature* 2006;444:29-38.
4. Moore SR. Update on prolonged and persistent diarrhea in children. *Curr Opin Gastroenterol* 2011;27:19-23.
5. Farthing M, Lindberg G, Dite P, Khalif I, Salazar-Lindo E, Ramakrishna BS, dkk. World gastroenterology organisation practice guideline: acute diarrhea. March 2008. Diakses 13 Maret 2013. Diunduh dari: http://www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/en/pdfguidelines/01_acute_diarrhea.pdf.
6. Guarino A, De Marco G. Persistent diarrhea. Dalam: Walker WA, Goulet O, Kleinman RE, Sherman PM, Shneider BL, Sanderson IR, penyunting. *Pediatric gastrointestinal disease*. Edisi ke-4. Hamilton, Ontario: BC Decker;2004.h.180-93.
7. Moore SR, Lima NL, Soares AM, Oria RB, Pinkerton RC, Barrett LJ, dkk. Prolonged episodes of acute diarrhea reduce growth and increase risk of persistent diarrhea in children. *Gastroenterol* 2010;139:1156-64.
8. Bhutta ZA, Nelson EA, Lee WS, Tarr PI, Zablath R, Phua KB, dkk. Recent advances and evidences gaps in persistent diarrhea. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;47:260-5.
9. Bern C. Diarrhoeal disease. *Global epidemiology of infectious disease*. Diakses 26 April 2012. Diunduh dari: <http://whqlibdoc.who.int/publications/2004/9241592303.pdf>.
10. World Health Organization. The treatment of diarrhoea. A manual for physicians and other senior health workers. Diakses tanggal 2 Juli 2013. Diunduh dari: http://whqlibdoc.who.int/hq/2003/WHO_FCH_CAH_03.7.pdf.
11. Caulfield LE, Black RE. *Zinc deficiency*. Diakses tanggal 24 Juni 2013. Diunduh dari: www.who.int/publications/cra/chapters/volume1/0257-0280.pdf.
12. Walker CLF, Black RE. Functional indicators for assessing zinc deficiency. *Food Nutr Bull* 2007;3:S454-79.
13. Walker CLF, Ezzati M, Black RE. Global and regional child mortality and burden of disease attributable to zinc deficiency. *Eur J Clin Nutr* 2009;63:591-7.
14. International Zinc Nutrition Consultative Group (IZincG), Hotz C, Brown KH, penyunting. Assessment of the risk of zinc deficiency in population and options

- for its control [Technical Document]. *Food Nutr Bull* 2004;25:94–204.
15. Scrimgeour AG, Lukaski HC. Zinc and diarrheal disease: current status and future perspectives. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008;11:711–7.
 16. Wapnir RA. Zinc deficiency, malnutrition and gastrointestinal tract. *J Nutr* 2000;130:1388S–92S.
 17. Cuevas LE, Koyanagi A. Zinc and infection: a review. *Ann Trop Paediatr* 2005;25:149–60.
 18. Dhingra U, Hiremath G, Menon VP, Dhingra P, Sarkar A, Sazawal S. Zinc deficiency: descriptive epidemiology and morbidity among preschool children in peri-urban population in Delhi, India. *J Health Popul Nutr* 2009;27:632–9.
 19. Bitarakwate E, Mwozi E, Kekitiinwa A. Serum zinc status of children with persistent diarrhea admitted to diarrhea management unit of Mulago hospital, Uganda. *Afr Health Sci* 2003;3:54–60.
 20. Hoque KM, Sarker R, Guggino SE, Tse CM. A new insight into pathophysiological mechanisms of zinc in diarrhea. *Ann NY Acad Sci* 2009;1165:279–84.
 21. Lazzarini M, Ronfani L. Oral zinc for treating diarrhoea in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 1. Diakses tanggal 22 Juni 2013. Diunduh dari: <http://www.bibliotecacochrane.com/pdf/CD005436.pdf>.
 22. Thurlow RA, Winichagoon P, Pongcharoen T, Gowachirapant S, Boonpradern A, Manger MS dkk. Risk of zinc, iodine and other micronutrient deficiencies among school children in North East Thailand. *Eur J Clin Nutr* 2006;60:623–32.
 23. Nielsen FH. History of zinc in agriculture. *Adv Nutr* 2012;3:783–9.
 24. Alloway BJ. Zinc in soils and crop nutrition. Edisi ke-2. Brussels and Paris: IZA and IFA; 2008.h.1-139.
 25. Krebs NF, Westcott J. Zinc and breastfed infants: if and when is there a risk of deficiency? *Adv Exp Med Biol* 2002;503:69–75.
 26. Schneider JM, Fujii ML, Lamp CL, Lonnerdal B, Zidenberg-cherr S. The prevalence of low serum zinc and copper levels and dietary habits associated with serum zinc and copper in 12 to 36 month old children from low income families at risk for iron deficiency. *J Am Diet Assoc* 2007;107:1924–9.
 27. World Health Organization. Diarrhoeal disease control programme. Persistent diarrhea in children in developing countries: memorandum from a WHO meeting. *Bull World Health Org* 1988;66:709–17.
 28. Bahl R, Bhandari N, Hambidge M, Bhan MK. Plasma zinc as predictor of diarrheal and respiratory morbidity in children in an urban slum setting. *Am J Clin Nutr* 1998;68:414S–7S.
 29. Bhutta ZA, Bird SM, Black RE, Brown KH, Gardner JM, Hidayat A, dkk. Zinc investigators collaborative group. Therapeutic effects of oral zinc in acute and persistent diarrhea in children in developing countries: pooled analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2000;72:1516–22.
 30. Guarino A, De Marco G. Persistent diarrhea. Dalam: Walker WA, Goulet O, Kleinman RE, Sherman PM, Shneider BL, Sanderson IR, penyunting. *Pediatric gastrointestinal disease*. Edisi ke-4. Hamilton, Ontario: BC Decker;2004.h.180-93.
 31. Brown KH, Peerson JM, Rivera J, Allen LH. Effect of supplemental zinc on the growth and serum zinc concentrations of prepubertal children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2002;75:1062–71.
 32. Hess SY, Peerson JW, King JC, Brown KH. Use of serum zinc concentration as an indicator of population zinc status. *Food Nutr Bull* 2007;28:S403–29.