

LAMA PEMBERIAN OBAT ANTI TUBERKULOSA DAN KADAR ZINC SERUM PASIEN PARU ANAK (STUDI KASUS DI KABUPATEN BOGOR)

Anti Tuberculosis Drugs Treatment Duration and Serum Zinc Level of Child Patients (A Case Study in Bogor District)

Made Dewi Susilawati, Amalia Safitri, Yurista Permanasari¹
¹ Pusat Teknologi Terapan Kesehatan dan Epidemiologi Klinik
Jl. Dr. Sumeru No. 63 Bogor
*e-mail: mddewi@yahoo.com

Submitted: January 30, 2015, revised: March 10, 2015, approved: May 17, 2015

ABSTRACT

Background. Zinc is a potent mediator to body endurance against infection by affecting the function of the cellular immune system which act as the main response in tuberculosa infection. Low level of zinc in the blood, called hipozinsemia, is more often found in child tuberculosis (TB) patients who have not taken anti tuberculoses drugs than those who have received drug therapy. Several previous studies show that there were no different levels of zinc between intensive phase and follow-up phase of therapies, however others indicated contrary results. **Objective.** The purpose of study is to determine whether there is any differences of serum zinc levels in the intensive phase and follow-up phase of anti-tuberculosis drug as well as to assess the relationship between treatment duration and serum zinc levels. **Method.** A cross-sectional study design was used with research subjects were children aged 6-59 months who were taken anti-tuberculosis drugs in Bogor District, in 2013. Data analysis used was independent t test and correlation test. **Results.** There was significant mean difference of serum zinc levels between subject who took anti-tuberculosis drugs in the intensive phase compare to those in the follow-up phase ($p=0.015$). There was a significant positive-correlation between the duration of treatment and the serum zinc levels after controlling nutritional status ($r=0.363$ $p=0.003$). **Conclusion.** Serum zinc levels will increase linearly with tuberculosis drugs treatment duration. A further research is needed to determine whether there is any benefit of zinc supplementation in the intensive phase.

Keywords: anti tuberculosis drug, pulmonary tuberculosis, zinc.

ABSTRAK

Latar Belakang. Zinc merupakan mediator yang memiliki kemampuan terkait daya tahan tubuh untuk melawan infeksi dengan mempengaruhi fungsi sistem imun sel yang merupakan respons imun utama pada infeksi tuberkulosa (TB). Kadar zinc dalam darah yang rendah atau hipozinsemia lebih banyak ditemukan pada pasien TB paru anak yang belum mendapat obat anti tuberkulosa (OAT) dibandingkan pasien yang telah mendapatkan OAT. Beberapa penelitian sebelumnya ada yang menunjukkan kadar zinc tidak berbeda antara pemberian OAT fase intensif dengan fase lanjutan, namun ada juga yang menunjukkan hasil sebaliknya. **Tujuan.** Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui ada tidaknya perbedaan kadar zinc serum saat pemberian OAT pada fase intensif dan fase lanjutan serta menilai keeratan hubungan antara lama pengobatan dengan kadar zinc serum. **Metode.** Desain penelitian potong lintang yang merupakan studi kasus TB paru pada anak umur 6-59 bulan di wilayah kerja

puskesmas Kabupaten Bogor tahun 2013. Analisis data menggunakan uji *t test* tidak berpasangan dan uji korelasi. **Hasil.** Ada perbedaan rerata kadar zinc antara anak yang mendapatkan pengobatan di fase intensif dibandingkan yang mendapatkan pengobatan di fase lanjutan ($p=0.015$). Ada korelasi positif dan bermakna antara lama pengobatan dengan kadar zinc serum setelah faktor status gizi dikontrol ($r=0.363$ $p=0.003$) **Kesimpulan.** Kadar zinc serum akan meningkat seiring dengan jangka waktu terapi OAT yang diberikan. Perlu adanya penelitian lebih lanjut yang bertujuan untuk mengetahui ada tidaknya manfaat pemberian suplemen mikronutrien zinc pada fase intensif.

Kata kunci: OAT, tuberkulosa paru, zinc.

PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TB) masih merupakan masalah di negara-negara di Asia Tenggara. Untuk kasus tersebut, Indonesia menduduki urutan ke empat tertinggi di dunia. Menurut laporan WHO, perkiraan angka insidensi dan prevalensi semua jenis TB di Indonesia sekitar 281 dan 187 per 100.000 populasi di tahun 2011.¹ Kejadian TB pada anak di seluruh dunia bervariasi dari 3 persen sampai lebih dari 25 persen, dan terbanyak pada umur 1-4 tahun.² Data Riskesdas 2013 menginformasikan bahwa angka prevalensi TB umur 1-4 tahun sebesar 0.4 persen turun dibanding hasil Riskesdas 2010 sebesar 0.76 persen.³ TB pada anak biasanya jarang diteliti dan cenderung diabaikan, padahal infeksi TB pada anak apabila tidak terdeteksi lebih dini dan tidak diobati dengan baik dapat menyebabkan penderitaan berkepanjangan bahkan menimbulkan kematian.⁴

Prevalensi kadar zinc serum di Indonesia belum diketahui secara pasti, namun studi awal yang dilakukan oleh Dijkhuizen, dkk (2001) di pedesaan Jawa Barat menunjukkan kejadian kadar zinc serum yang rendah (hipozinemia) pada anak sehat usia 2-10 bulan sebesar 17 persen.⁵ Kelompok yang rentan mengalami hipozinemia ditemukan pada kelompok vegetarian karena mengkonsumsi se-

dikit daging dan memakan makanan dengan kandungan serat tinggi sehingga mengurangi absorpsi zinc, kelompok orang dengan gangguan pencernaan, kelompok wanita hamil dan menyusui.⁶

Mineral zinc merupakan mikronutrien yang berperan sebagai katalisator sejumlah enzim pada proses metabolisme sel tubuh manusia dan juga pada sistem imun sel, sintesis protein, pertumbuhan serta perkembangan pada masa kehamilan, anak-anak dan remaja. Kadar zinc dalam batas normal diperlukan karena dalam tubuh tidak tersedia sistem penyimpanan khusus. Mekanisme pertahanan tubuh seperti makrofag, neutrofil, aktifitas natural killer (NK), sistem komplemen dan aktifitas sel limfosit T akan bekerja dengan baik dalam melawan infeksi jika tubuh tidak mengalami defisiensi zinc. Hal ini menunjukkan bahwa seseorang yang memiliki kadar zinc yang rendah akan berisiko tinggi rentan terhadap infeksi.⁶ Orang yang mengalami defisiensi nutrisi umumnya diasosiasikan dengan peningkatan resiko infeksi, derajat keparahan TB dan mekanisme imunologi. Dalam proses imunologi, zinc akan mempengaruhi fungsi limfosit T dan berbagai sel fagosit. Ketersediaan nutrisi esensial yang kurang pada seseorang yang terinfeksi TB memungkinkan infeksi bakteri TB berkembang menjadi penyakit.

Begitu juga kebutuhan metabolik dari bakteri TB dan individu yang terinfeksi dapat menyebabkan terjadinya gangguan nutrisi.⁷ Sebaliknya, penyakit infeksi akan menyebabkan hilangnya zat gizi dalam tubuh dan akan mempengaruhi konsumsi makan karena nafsu makan menurun.⁸

Rendahnya kadar zinc dalam darah atau hipozinsemia ditemukan pada pasien TB anak yang belum mendapat obat anti tuberculosis (OAT) daripada pasien yang telah mendapat pengobatan OAT.⁹ Berdasarkan studi yang dilakukan oleh Ghulam, dkk di India menunjukkan kadar zinc serum pada kasus TB lebih rendah dibandingkan pada kelompok kontrol, namun peningkatan kadar serum terjadi secara bermakna setelah mendapatkan OAT 2 bulan.¹⁰ Penelitian Ray, dkk di India mendapatkan hasil bahwa anak-anak dengan tuberculosis memiliki kadar zinc plasma jauh lebih rendah dibandingkan mereka yang tanpa penyakit, terlepas dari status gizinya. Demikian pula dengan Karyadi di Indonesia menemukan zinc rendah pada pasien TB paru.¹¹

Penelitian ini bertujuan untuk mendapatkan gambaran status mikro-nutrien zinc pada pasien TB paru anak pada pengobatan fase intensif dan fase lanjutan. Penting dilakukan identifikasi hubungan antara lama minum obat dengan kadar zinc serum, agar di kemudian hari dapat dipertimbangkan efikasi pemberian suplemen tablet zinc pada penderita TB paru anak.

METODE

Desain penelitian ini adalah potong lintang dan menggunakan data primer yang diperoleh dari wawancara, pemeriksaan antropometri dan pemerik-

saan laboratorium. Subyek penelitian adalah anak umur 6-59 bulan yang terdiagnosa TB dan sedang mendapatkan pengobatan OAT sebagai kriteria inklusi. Pasien dapat berasal dari poliklinik rawat jalan puskesmas atau fasilitas kesehatan lainnya di wilayah kerja puskesmas tersebut dan dilakukan selama 4 bulan dari bulan April-Juli 2013. Pemilihan puskesmas bersumber dari angka cakupan penemuan kasus TB paru anak dari laporan program TB Kabupaten Bogor tahun 2012. Tempat pengumpulan data dilakukan di Puskesmas Gunung Putri, Cileungsi, Ciawi, Ciomas, Pabuaran Indah dan Cibinong. Kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah adanya riwayat gangguan pencernaan kongenital dan kelainan darah, menderita sakit berat, tidak teratur minum regimen OAT atau hanya minum OAT profilaksis (obat isoniazid saja).

Jumlah sampel yang diperoleh adalah 74 anak, namun yang diikutsertakan dalam analisis 71 anak karena ada 2 orang yang gagal dalam pengambilan darah dan 1 orang tidak sesuai dengan kriteria inklusi faktor umur. Data lama pengobatan OAT adalah jangka waktu subyek sudah minum OAT yaitu 0-2 bulan termasuk fase intensif dan 3-6 bulan fase lanjutan. Informasi tersebut diperoleh berdasarkan data tuberkulosa (*form* TB 01) puskesmas namun jika subyek mendapatkan OAT dari fasilitas kesehatan non puskesmas, informasi lama pengobatan diperoleh dari kartu kontrol berobat. Jenis obat TB yang diberikan sama yaitu isoniazid, rifampisin dan pirazinamid dengan dosis sesuai berat badan anak. Penegakkan diagnosis oleh tenaga medis puskesmas menggunakan gejala klinis ditambah salah satu atau kombinasi pemeriksaan penunjang seperti

mantoux test, rontgen paru, pemeriksaan hitung jenis leukosit dan laju endap darah.

Etik penelitian telah mendapat persetujuan dari Komisi Etik Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan RI. Semua orang tua atau wali subyek penelitian telah menandatangani *informed consent* yang telah dijelaskan terlebih dahulu. Setelah *informed consent* ditandatangani oleh orang tua subyek, dilakukan anamnesis, pemeriksaan antropometri dan pengambilan darah. Waktu pengambilan darah diupayakan sebelum siang hari. Darah sebanyak 2 CC yang sudah diambil langsung dipisahkan menggunakan *sentrifuge*, untuk dianalisis kadar zinc serumnya di Laboratorium Terpadu Pusat TTKEK. Semua alat dan tabung telah dicuci dengan larutan HNO₃ agar bebas kandungan zinc-nya sehingga kesalahan pemeriksaan dapat dihindari. Kadar zinc serum diperiksa dengan alat AAS (*Atomic Absorption Spectrophotometer*) yang telah terkalibrasi dan menggunakan reagen standar sebagai kontrol. Petugas pengambil darah berasal dari analis Laboratorium Terpadu Pusat TTKEK yang telah memiliki sertifikat *phlebotomi*.

Analisis data menggunakan *software* SPSS 17 dengan menggunakan uji *t test* untuk mengetahui ada tidaknya perbedaan kadar zinc pada anak yang sedang mendapatkan OAT pada fase intensif dan fase lanjutan analisis bivariat dengan uji Pearson dan juga dilakukan uji korelasi parsial untuk mengetahui ada tidaknya hubungan dan keeratan hubungan antara lama pengobatan dengan kadar zinc serum setelah dikontrol faktor status gizi.

HASIL

Setelah memiliki data lengkap dari 71 anak, dilakukan proses persiapan pengolahan data. Kemudian dilakukan *cleaning* data dan diperoleh 68 data anak yang dapat dianalisis. Distribusi menurut jenis kelamin tidak jauh berbeda laki-laki sebesar 48.5 persen sedangkan perempuan 51.5 persen. Setengah lebih dari subyek berumur 13-36 bulan (58.8 persen) sisanya 35.3 persen umur 37-59 bulan dan sebesar 5.9 persen pada umur 7-12 bulan. Rata-rata lama pemberian ASI berkisar 19.2 ± 8.5 bulan. Riwayat morbiditas 2 minggu yang lalu terhadap penyakit diare dan ispa, didapatkan bahwa 37 subyek tidak pernah menderita diare atau ispa selama 2 minggu terakhir (54.4 persen) sisanya 31 subyek atau 45.6 persen pernah mengalami diare dan atau ispa selama kurun tersebut.

Penegakkan diagnosis TB paru anak oleh tenaga medis puskesmas menggunakan salah satu atau kombinasi pemeriksaan penunjang seperti *mantoux test*, *rontgen* paru, pemeriksaan hitung jenis leukosit dan laju endap darah. Pada saat pengumpulan data, ada 1 responden yang tidak mungkin memperoleh informasi yang dibutuhkan. Pihak keluarga sebagian besar tidak mengetahui ada tidaknya riwayat kontak positif dengan penderita TB paru dewasa di lingkungan sekitar. Riwayat kontak dengan penderita TB dewasa 52.9 persen menyatakan tidak tahu, 23.5 persen berasal dari orang tua atau saudara kandung serumah, 13.2 persen dari tetangga terdekat, sisanya 9.3 persen dari kakek-nenek dan famili terdekat.

Tabel 1. Karakteristik Responden

Variabel	N	%	$\bar{x} \pm SD$
Umur anak (bulan) :			31.16 ± 16.17
7 – 12 bulan	4	5.9	
13- 36 bulan	40	58.8	
37-59 bulan	24	35.3	
Jenis Kelamin			
Perempuan	35	51.5	
Laki-laki	33	48.5	
Status gizi BB/U			-1.56 ± 1.12
Buruk	7	10.3	
Kurang	17	25.0	
Normal	44	64.7	
Lama pemberian ASI			19.2 ± 8.5
Tidak pernah	2	2.9	
Sampai <6 bulan/>24 bulan	6	8.8	
6-24 bln	60	88.2	
Riwayat morbiditas			
Tidak ada riwayat	37	54.4	
Riwayat (+)	31	45.6	

Tanda-tanda klinis yang diketahui oleh keluarga pasien adalah berat badan tidak naik dan sering sakit pada anaknya sebelum diterapi OAT sebanyak 42.6 persen, sering sakit 36.8 persen, sisanya keringat malam, gabungan dari sering sakit, berat badan turun dan keringat malam, dan tidak tahu. Berdasarkan standar pengobatan TB anak pemberian

terapi OAT yang terdiri atas obat rifampisin, isoniazid (INH), dan pirazinamid diberikan selama 2 bulan (fase intensif) dan selama fase lanjutan 4-10 bulan diberikan INH dan rifampisin.¹² Sesuai form TB 01 didapatkan anak yang mendapat terapi OAT ≤2 bulan sebanyak 53.5 persen dan yang mendapat terapi OAT >2 bulan 46.5 persen (Tabel 2).

Tabel 2. Gambaran Klinis Responden

Variabel	N	%
Pemeriksaan penunjang:		
Rontgen dada	14	20.6
Rontgen + Mantoux test	22	32.4
Rontgen + darah lengkap	10	14.7
Rontgen + Mantoux test + darah lengkap	4	5.9
Mantoux test + darah lengkap	16	23.5
Pemeriksaan darah	1	1.5
Tidak ada informasi	1	1.5
Riwayat kontak positif		
Orang tua dan saudara kandung serumah	16	23.5
Tetangga terdekat	9	13.2
Famili dan kakek-nenek	7	9.3
Tidak tahu	36	52.9
Tanda-tanda klinis (sepengetahuan keluarga)		
Berat badan tidak naik dan sering sakit	29	42.6
Sering sakit	25	36.8
Keringat malam dan sering sakit	5	7.4
Berat badan tidak naik, sering sakit dan keringat malam	4	5.9
Keringat malam	4	5.9
Tidak tahu	1	1.5
Lama terapi OAT		
≤ 2 bulan (fase intensif)	38	55.9
> 2 bulan (fase lanjutan)	30	44.1

Proporsi kejadian kadar zinc dalam serum <0.7 mg/L (*hipozinsemia*) sebesar 14.7 persen dan lebih besar dialami oleh perempuan sebesar 16.7 persen sedangkan laki-laki 14.3 persen. Jika dilakukan uji *t test*, tidak ada perbedaan kadar zinc serum antara anak laki-laki dengan perempuan $p>0.05$ ($p=0.34$). Tidak ada perbedaan kadar zinc serum antara 2 kelompok umur, status gizi dan riwayat morbiditas dengan nilai $p>0.05$ (Tabel 3)

Jika dilihat dari fase pengobatan, didapatkan persentase hipozinsemia lebih besar pada fase intensif dibandingkan anak yang telah dalam pengobatan fase lanjutan. Lama pemberian ASI dikelompokkan dalam 3 kurun waktu yaitu

tidak pernah ASI, lama pemberian ASI 6-24 bulan, dan pemberian ASI ≤6 bulan atau >24 bulan. Subyek yang mendapat ASI ≤6 bulan atau >24 bulan mempunyai kadar zinc serum rendah sebesar 16.7 persen, sedangkan subyek yang mendapat ASI dari 6-24 bulan sebesar 15.9 persen namun pada kelompok yang tidak minum ASI, pada penelitian ini tidak ada yang mempunyai kadar zinc serum di bawah normal. Pada ketiga kelompok tidak ditemukan perbedaan kadar zinc serum dengan nilai $p>0.05$ (Tabel 3).

Uji beda masing-masing variabel pada tabel 3 dilakukan setelah dilakukan uji Shapiro-Wilk dengan nilai $p>0.05$ yang artinya data telah terdistribusi normal.

Tabel 3. Distribusi Kadar Zinc Serum Berdasarkan Karakteristik Subyek

Karakteristik	zinc rendah	%	zinc normal	%	p
Umur subyek					
Umur ≤ 24 bulan	6	17.1	29	82.9	0.54
Umur > 24 bulan	4	12.1	29	87.9	
	10	14.7	58	85.3	
Jenis kelamin					
Perempuan	6	16.7	30	83.3	0.34
Laki-laki	5	14.3	30	85.7	
	10	14.7	58	85.3	
Status gizi BB/U					
Normal	3	6.8	41	93.2	0.78
Tidak normal	7	29.2	17	70.8	
	10	14.7	58	85.3	
Lama terapi OAT					
≤ 2 bulan (fase intensif)	9	23.7	29	76.3	0.02
> 2 bulan (fase lanjutan)	2	6.1	31	93.9	
	10	14.7	58	85.3	
Riwayat morbiditas					
Ada	5	15.2	28	84.8	0.09
Tidak ada	6	15.8	32	84.2	
	10	14.7	58	85.3	
Lama pemberian ASI					
Tidak minum ASI	0	0	2	100	0.06
Sampai 3 bln atau >24 bulan	1	16.7	5	83.3	
6 bulan sampai 24 bulan	10	15.9	53	84.1	
	10	14.7	58	85.3	

Berdasarkan tabel 4 uji statistik dilakukan pada 2 sisi (*2-tailed*) karena penelitian ini ingin mengetahui ada atau tidak perbedaan kadar zinc serum pada anak yang mendapat terapi pada fase intensif dengan fase lanjutan. Secara statistik hasil uji *t test* menunjukkan terdapat perbedaan bermakna rerata kadar zinc serum antara pengobatan fase intensif dan fase lanjutan, dengan nilai perbedaan rata-rata -0.06. Interval kepercayaan sebesar 95 persen pada penelitian ini, dapat diinterpretasikan bahwa jika pengukuran dilakukan pada populasi, maka perbedaan kadar zinc

serum antara anak dalam fase intensif dengan fase lanjutan adalah sebesar -0.1 s.d -0.01.¹³

Hasil uji Pearson dilakukan untuk mengetahui keeratan hubungan antara lama pengobatan dan kadar zinc serum pasien TB paru anak. Dari uji tersebut didapatkan ada hubungan bermakna antara lama pengobatan dengan kadar zinc serum dengan nilai $p < 0.05$. Keeratan hubungan lama pengobatan dan kadar zinc serum dikaitkan juga dengan status gizi berdasarkan berat badan dibandingkan umur (BB/U). Uji Korelasi Parsial

dengan variabel status gizi sebagai variabel kontrol didapatkan hasil $p < 0.05$ dengan koefisien korelasi 0.363 (Tabel 4). Hal ini menunjukkan adanya keeratan hubungan positif yang moderat dan bermakna antara lama pengobatan dengan kadar zinc

serum jika status gizi adalah sama untuk anak dengan TB paru ($r=0.363$; $p=0.003$). Semakin lama anak minum OAT semakin tinggi kadar zinc serum artinya kadar zinc akan perlahan meningkat seiring bertambahnya jangka waktu terapi dengan OAT.

Tabel 4. Hasil Uji T Test Tidak Berpasangan dan Uji Korelasi

Uji t test tidak berpasangan	Nilai
Nilai kemaknaan (<i>2-tailed</i>)	0.02
Perbedaan rata-rata	-0.06
95 persen interval kepercayaan dari perbedaan nilai	-0.10 s.d. -0.01
Uji Pearson	
Korelasi lama pengobatan dan kadar zinc serum	0.36
Nilai kemaknaan (<i>2-tailed</i>)	0.00
Korelasi status gizi BB/U dan kadar zinc serum	0.95
Nilai kemaknaan (<i>2-tailed</i>)	0.01
Korelasi lama pengobatan dan status gizi	0.16
Nilai kemaknaan (<i>2-tailed</i>)	0.19
Uji Korelasi Parsial	
Korelasi lama pengobatan dan kadar zinc serum dikontrol status gizi	0.363
Nilai kemaknaan (<i>2-tailed</i>)	0.003

PEMBAHASAN

Zinc sebagai zat mikroutrien yang dibutuhkan tubuh merupakan mediator potensial terhadap sistem imunitas spesifik dan non spesifik tubuh dalam melawan infeksi. Pada sistem imunitas non spesifik, zinc berpengaruh dalam mempertahankan epitel kulit, mukosa gastrointestinal dan saluran nafas. Mediator imunitas non spesifik seperti leukosit polimorfonuklear, sel *nature killer* (NK), makrofag dan sistem komplemen juga akan terganggu jika tubuh mengalami defisiensi zinc. Pada sistem imun spesifik, zinc berperan dalam pertumbuhan dan fungsi limfosit, aktivasi limfosit, produksi sitokin terutama yang dibentuk oleh limfosit T helper 1 (Th1).⁹ Kadar zinc serum lebih menggambarkan pada status di level transport dari sirkulasi ke jaringan target.¹⁴

Berbagai penelitian hewan coba dan manusia menunjukkan defisiensi zinc meningkatkan kerentanan terhadap berbagai infeksi termasuk bakteri *Mycobacterium tuberculosis*. Namun infeksi yang terus menerus dapat mempengaruhi juga penurunan status mikronutrien zinc. Pada tuberkulosis paru timbul respon seluler yang melibatkan makrofag, sel interleukin 12 (IL-12) dan interferon gamma (IFN- γ). *Mycobacterium tuberculosis* akan menimbulkan infeksi intraseluler sehingga makrofag teraktivasi memproduksi IL-12. Efek selanjutnya IL-12 memacu sel natural killer (NK) dan bersama sitotoksik limfosit T memproduksi IFN- γ yang akan meningkatkan respon imun sehingga respon kesembuhan meningkat. Peran hipozinemia dalam mengganggu imunitas akan

lebih nyata bila resistensi pejamu sudah menurun pada saat infeksi.^{15,16}

Hipozinsemia pada pasien TB anak bersifat multifaktorial. Pertama, perubahan distribusi zinc dalam jaringan tubuh sebagai reaksi terhadap infeksi kronis. Pelepasan mediator endogen oleh leukosit menyebabkan zinc dan asam amino masuk ke hati yang digunakan untuk sintesis reaktan fase akut, sehingga kadar zinc dalam plasma menjadi menurun. Kedua, zinc juga digunakan oleh kuman TB untuk pertumbuhan dan multiplikasi terbukti dengan ditemukan akumulasi zinc pada lokasi lesi TB. Pendapat tersebut menunjang pendapat yang menyatakan bahwa penurunan kadar zinc plasma lebih rendah pada TB berat karena jumlah kuman di dalam tubuh lebih banyak. Ketiga, hipozinsemia pada pasien TB mungkin juga disebabkan karena asupan makanan yang kurang baik sehingga menyebabkan penurunan status gizi.⁹

Konsentrasi zinc dalam serum pada pasien-pasien TB paru di India didapat lebih rendah secara bermakna dibanding kelompok orang sehat sebagai kontrol¹⁵. Pasien TB anak memiliki kadar zinc plasma di bawah nilai normal. Kadar zinc plasma pasien TB baru lebih rendah daripada pasien TB yang sudah mendapatkan pengobatan OAT⁹. Dalam penelitian di India oleh Ray, dkk mendapatkan kadar zinc plasma pasien TB anak akan meningkat dengan sendirinya setelah mendapatkan pengobatan OAT dan mencapai nilai normal setelah 6 bulan menjalani pengobatan OAT.¹⁷ Kadar zinc plasma pasien TB pada penelitian Soegiartho, dkk menunjukkan nilai yang terendah (8.5 ± 1.8) $\mu\text{mol/L}$ sebelum dimulainya pengobatan OAT dan meningkat menjadi (9.6 ± 1.2) $\mu\text{mol/L}$ pada

periode kurang 2 bulan dan (9.1 ± 2.1) $\mu\text{mol/L}$ setelah >2 bulan mendapatkan pengobatan. Terlihat bahwa rerata kadar zinc plasma lebih rendah pada subjek yang mendapat pengobatan >2 bulan dibandingkan subjek yang mendapat pengobatan ≤ 2 bulan. Hal ini kemungkinan disebabkan karena dua bulan pertama pengobatan TB merupakan fase eradikasi kuman TB dan merupakan periode perbaikan klinis pasien TB secara nyata. Kadar zinc plasma sedikit menurun dan meningkat secara perlahan-lahan sampai akhir pengobatan. Pada penelitian Karyadi dkk dinyatakan tidak ada perbedaan konsentrasi zinc plasma antara kelompok yang telah di beri pengobatan 2 bulan dengan yang 6 bulan.¹⁷ Hal ini berbeda dengan hasil penelitian ini dimana ada perbedaan rerata bermakna antara kelompok yang mendapat pengobatan <2 bulan (fase intensif) dengan yang mendapat pengobatan >2 bulan (fase lanjutan) $p=0.015$. Kelompok yang berada pada fase intensif memiliki rerata kadar zinc serum yang lebih rendah dibandingkan kelompok yang fase lanjutan. Walaupun korelasi hubungan lama pengobatan dengan kadar zinc serum dan dikontrol oleh faktor gizi cenderung moderat namun hubungan tersebut bermakna secara statistik. Berdasarkan uji *t test* tidak berpasangan dapat dikatakan bahwa jika pengukuran dilakukan pada populasi, maka perbedaan kadar zinc serum pada kelompok anak yang mendapatkan OAT fase intensif dengan yang fase lanjutan adalah sebesar -0.100 s.d. -0.011 (Tabel 4).

Pada penelitian ini tidak diukur kadar zinc sebelum pengobatan yang sangat mungkin lebih rendah kadarnya dibanding kadar zinc pada fase intensif (sampai 2

bulan pengobatan OAT). Penelitian ini karena merupakan studi *cross sectional* tidak dapat mengetahui secara pasti kapan kadar zinc serum mulai mengalami peningkatan, apakah awal fase intensif atau akhir fase intensif. Keterbatasan pada penelitian ini selain desain adalah ketepatan pemeriksaan penunjang yang dilakukan dalam menegakkan diagnosis. Data yang ada menunjukkan bahwa dokter puskesmas dalam menegakkan diagnosis menggunakan pemeriksaan penunjang bervariasi (Tabel 2). Selama ini penegakkan diagnosis TB anak memang agak sulit dibandingkan pada TB dewasa hal ini dikarenakan kurangnya alat diagnostik yang *child friendly*. Pemeriksaan yang dianjurkan untuk menegakkan diagnosis TB anak dengan melakukan pemeriksaan mikrobiologi atau pemeriksaan biakan. Pada kenyataannya kedua pemeriksaan itu tidak mudah dilakukan, oleh karena itu dapat digunakan gabungan antara pemeriksaan klinis dan pemeriksaan penunjang yang sesuai.¹²

Merujuk dari penelitian intervensi yang dilakukan pada pasien TB paru dengan kekurangan energi protein (KEEP) didapatkan bahwa kadar zinc serum pada kelompok yang diberikan mikronutrien zinc dengan kelompok yang tidak diberikan, hasilnya menunjukkan kadarnya menurun pada kedua kelompok di 2 bulan pertama terapi OAT. Penurunan ini dapat diakibatkan oleh status zinc yang masih cukup baik sehingga terjadi pengaturan penyerapan. Kemungkinan adanya kompetisi dengan mineral lain, atau membaiknya metabolisme tubuh berakibat meningkatnya *uptake* zinc sehingga yang beredar di darah relatif menurun. *Uptake* zinc meningkat di sel makrofag untuk fungsi fagositosis,

redistribusi zinc ke hati dan sumsum tulang pada saat proses inflamasi.¹⁴ Pada penelitian ini menunjukkan bahwa kadar zinc serum berhubungan dengan lama pengobatan setelah dikontrol status gizi, sehingga perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai manfaat pemberian mikronutrien zinc pada fase intensif terhadap lama pengobatan dan angka kesembuhan pasien TB anak.

KESIMPULAN

Rerata kadar zinc yang lebih rendah pada anak dalam pengobatan fase intensif, memungkinkan dipertimbangkan upaya meningkatkan asupan makanan bersumber zinc sehingga pertahanan tubuh dalam melawan bakteri TB dapat optimal.

SARAN

Untuk mengurangi komorbiditas yang mungkin terjadi pada anak dengan TB paru, perlu dilakukan penelitian intervensi pemberian zat gizi mikronutrien dengan mempertimbangkan rentang status gizi yang sama. Pemegang program TB di tingkat puskesmas dapat memberikan konseling dan edukasi ke keluarga pasien tentang upaya pemenuhan gizi selama pengobatan.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis menyampaikan ucapan terima kasih kepada Kepala Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI, Kepala Pusat Teknologi Terapan Kesehatan dan Epidemiologi Klinik dan Sekretariat Riset Binaan Kesehatan 2013 atas kerjasama dan dana sehingga kegiatan penelitian dapat terlaksana.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. *Tuberculosis in The South-East Asia Region, The Regional Report: 2012*. New Delhi: Publishing and Sales, World Health Organization, Regional Office for South-East Asia, Indraprastha Estate, Mahatma Gandhi Marg; 2012.
2. World Health Organization. *Guidance for National Tuberculosis Programmes on The Management of Tuberculosis in Children*. Geneva : World Health Organization publisher, 2006.
3. Kementerian Kesehatan. *Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2013*. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan; 2013.
4. Antono SK. *Gambaran Radiologik Tuberculosis pada Bayi dan Anak*. Bandung: Bagian Ilmu Kesehatan Anak FK UNPAD; 2002.
5. Dijkhuizen MA, Wieringa FT, West CE, Muherdiyantiningsih, Muhilal. Concurrent Micronutrient Deficiencies in Lactating Mothers and Their Infants in Indonesia. *Am J Clin Nutr*. 2001; 73: 786-91.
6. National Institute of Health. Dietary Supplement Fact Sheet: Zinc, Office of Dietary Supplements National Institutes of Health, 2011. Diunduh dari: <http://ods.od.nih.gov/factsheets/Zinc-HealthProfessional/>, tanggal 23 Desember 2013.
7. NICUS. Tuberculosis and Nutrition, Tygerberg: Nutrition Information Centre University of Stellenbosch Department of Human Nutrition, 2007. Diunduh dari: <http://www.sun.ac.za/nicus/>, tanggal 29 November 2013.
8. Misnadiarly. *Penyakit Infeksi TB dan Ekstra Paru: Mengenal, Mencegah, Menanggulangi TBC Paru, Ekstra Paru, Anak Pada Kehamilan edisi 1*. Jakarta: Pustaka Populer Obor; 2006.
9. Soegiartho B, Boediman, Zakiudin M. Kadar Zinc Plasma Pasien Tuberculosis Anak: Studi Pendahuluan. *Sari Pediatri*. 2008; 10(4): 236-41.
10. Gibson RS. *Principles of Nutrition Assessment 2nd Edition*. New York: Oxford University Press; 2005.
11. Behrman, Kliegman, Arvin. In: Wahab AS dkk, Editor: Nelson. *Ilmu Kesehatan Anak Edisi 15 Buku 2*. Jakarta: EGC; 2000. Hal 1028 –1042.
12. Kementerian Kesehatan-Direktorat Jendral Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan. *Petunjuk Teknis Manajemen TB Anak*. Jakarta: Kemenkes RI;2013.
13. Dahlan MS. *Statistik untuk Kedokteran dan Kesehatan: Deskriptif, Bivariat dan Multivariat Dilengkapi Aplikasi Menggunakan SPSS*. Jakarta: Epidemiologi Indonesia; 2014. Hal 92-117.
14. Suparman, Hardinsyah, Kusharto CM, Sulaeman A, Alisjahbana B. Efek Pemberian Suplemen Sinbiotik dan Zat Gizi Mikro (Vitamin A dan Zinc) terhadap Status Gizi Penderita TBC Paru Orang Dewasa yang Mengalami Kekurangan Energy Kronik. *Gizi Indon*. 2011; 34(1): 32-42.
15. Ghulam H, Syed MK, Ahmad M, Qureshi W, Mohammad SA, Ghulam QK. Status of Zinc in Pulmonary Tuberculosis. *J.Infect Dev Ctrie*. 2009; 3 (5): 365-368.
16. Gregory J, Lowe S, Bates CJ, Prentice A, Jacson LV, Smithers G, et al. *Report of The Diet and Nutrition Survey: National Diet and Nutrition Survey: Young People Aged 4 to 18 years*. London: The Stationery Office; 2000; 1.

17. Ray M, Kumar L, Prasad R. Plasma Zinc : Status In Indian Childhood Tuberculosis : Impact of Antituberculosis Therapy. *Int.J.Tuberc Lung Dis.*1998;2(9): 719-25.
18. Karyadi E, Schultink W, Nelwan RHH, Gross R, Amin Z, Dolmans WMV, et al. Poor Micronutrient Status Of Active Pulmonary Tuberculosis Patients In Indonesia. *Am Soc Nutr Sci.* 2000; 130: 2953-8.