

## Peran Zinc pada Respons Imun

Gracia J. Winaktu

Staf Pengajar Bagian Gizi  
Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Krida Wacana  
Alamat Korespondensi: Jl. Arjuna Utara No. 6, Jakarta Barat 11510

### Abstrak

Imunitas tubuh telah berkembang sedemikian pesat, sehingga tidak lagi hanya berhubungan dengan kekebalan tubuh. Sekarang telah diketahui, respon imun menjalankan 3 fungsi, yaitu : pertahanan, homeostasis dan pengawasan.

Sistem imun non spesifik dan spesifik dapat terganggu secara kongenital ataupun didapat. Penurunan fungsi imun yang sebelumnya baik disebut imunokompromais. Karena fungsi sistem imun dapat menurun, maka diperlukan pemeliharaan yang optimal dari fungsi sistem imun, bahkan sejak pemuahan dalam kandungan. Selain itu, perlu diketahui pula penyebab imunokompromais tersebut.<sup>4</sup>

Sel-sel utama yang berperan pada respon imun yaitu : makrofag, sel T, sel B, sel NK (*Natural Killer*) dan sel K (*Killer*).

Faktor yang memodifikasi sistem imun, sehingga dapat menjawab mengapa terjadi perbedaan respon imun di antara individu adalah faktor genetik, umur, anatomik, mikroba, fisiologik, lingkungan dan nutrisi.

Zinc (Zn) merupakan mikromineral essensial yang telah diketahui jumlah kecukupannya bagi tubuh manusia. Mikromineral essensial adalah mineral yang diperlukan tubuh dalam jumlah yang sangat kecil, namun mempunyai fungsi spesifik bagi tubuh. Karenanya, defisiensi mikromineral essensial akan mengakibatkan gangguan fungsi spesifik.

Zn yang diabsorpsi tidak hanya berasal dari makanan, tetapi juga berasal dari sekresi pankreas dan empedu. Asupan Zn total tergantung dari komposisi dan pilihan makanan, karena asupan dipengaruhi daya cerna ikatan Zn dan rasio Zn terhadap substansi dalam makanan itu. Zn memiliki fungsi yang sangat luas, karena Zn merupakan kofaktor lebih dari 200 enzim, yang berfungsi mengkatalisis metabolisme energi, karbohidrat dan lemak, degradasi/ sintesis protein, sintesis asam nukleat, sintesis heme, transpor CO<sub>2</sub>.

**Kata kunci : Zn, imunitas, makrofag, sel T, sel B, sel NK (*Natural Killer*) dan sel K (*Killer*)**

### *The Role of Zinc in Immune Response*

#### **Abstract**

*Body immune system has grown so fast, so it is not only about body immune. Now it is known that immune response have three functions : defence, homeostatis, and monitoring.*

*Non specific and specific immune system can be disturbed congenitally or acquired. Immune function can be decreased drastically, named immunocompromised. Immune system can be decreased so it is needed an optimal maintenance, starting from the fetus. Otherwise, it is needed to know the problem behind immunocompromised state.*

*The main cells in immune response are macrophage, T-cell, B-cell, Natural killer cell, and killer cell. The differences immune response among individuals exists because of genetic, age, anatomy, microba, physiologic, environment, and nutrition. Zinc (Zn) is an essential micromineral that is known how*

*much to take for human. Micromineral is needed in a small amount, but it has a specific function for the body. Thus, essential micromineral deficiency makes a specific function failure.*

*Absorbed Zinc is not only provided from dietary, but also from pancreatic secretion and gall secretion. Total Zn diet depends on food composition and choice, because different food can have a different Zn ratio to the food. Zn has a wide function because it is the cofactor of more than 200 enzymes, that catalyze energy, carbohydrate and fat metabolism, protein degradation, nucleic acid synthesis, heme synthesis, and CO<sub>2</sub> transport.*

**Key words :** Zn, immunity, macrophag, T cell, B cell, Natural Killer cell and Killer cell

## Pendahuluan

Informasi yang paling tepat untuk melihat kelangsungan berbagai aspek di masa depan, terdapat pada proses tumbuh kembang dan kesehatan anak-anak sedunia. Menurut data UNICEF, yang dipublikasikan dalam *The State of World's Children* 1998, pada tahun 1996 telah terhitung lebih dari 200 juta anak berusia di bawah lima tahun di negara-negara berkembang mengalami malnutrisi dan separuh lebih dari 12 juta kematian anak di bawah 5 tahun didasari oleh malnutrisi. Angka kematian anak di bawah 5 tahun untuk Indonesia, menempati urutan ke 67 dari 189 negara, dengan GNP (*Gross National Product*) per kapita pada tahun 1995 sebesar 980 US\$. Sebagai perbandingan, untuk Malaysia, angka tersebut menempati urutan ke 149, dengan GNP per kapita 3,890 US\$. Berdasarkan data Survei Kesehatan Rumah Tangga (SKRT) 1995, persentase balita dengan status gizi kurang di seluruh Indonesia adalah 29,3 %, sedangkan penyakit infeksi menempati urutan kedua sebagai penyebab kematian. Malnutrisi telah jelas merupakan penyebab utama defisiensi imun sekunder, sehingga tubuh rentan terhadap infeksi kulit, traktus respiratorius, gastrointestinal, bahkan septikemi.<sup>1,2</sup>

Penyebab malnutrisi, disabilitas, dan kematian anak sangat multifaktorial dan terbagi dalam 4 faktor besar yang saling terkait, yaitu : penghasilan, penyebab akut (termasuk di dalamnya: asupan makanan yang tidak adekuat dan penyakit infeksi), lingkungan keluarga, dan lingkungan sosial. Namun demikian, perbaikan gizi tidaklah selalu merupakan hasil dari pertumbuhan ekonomi. Hal ini terbukti, di sejumlah negara yang pertumbuhan ekonominya tidak terlalu melonjak, ternyata berhasil juga mencapai perbaikan gizi yang luas dan merata. Maka disimpulkan, malnutrisi harus diperangi

dari berbagai sisi, dengan menitikberatkan pada perbaikan gizi anak dan ibu hamil.<sup>2</sup>

Untuk memutuskan mata rantai malnutrisi dan infeksi, diperlukan tiga hal utama, yaitu kecukupan makanan dalam setiap keluarga, peningkatan pelayanan kesehatan, dan penyehatan lingkungan. Semua ini bermanfaat untuk memperbaiki imunitas tubuh sebagai pertahanan terhadap infeksi. Telah diketahui banyak orang, bahwa makanan dapat memelihara kesehatan tubuh, namun belum banyak disadari bahwa zat gizi spesifiklah yang berperan memelihara kesehatan. Karena itu, untuk mencapai imunitas yang optimal diperlukan zat gizi penunjang imunitas tubuh. Peneliti-peneliti telah mencermati bahwa defisiensi zat gizi pada malnutrisi tidak pernah tunggal, dan justru defisiensi mikronutrienlah yang sering membawa dampak luas dan fatal, maka era pengembangan pengetahuan saat ini telah menjadikan mikronutrien sebagai pusat perhatian.<sup>2</sup>

Imunitas tubuh dalam pengertian modern telah berkembang sedemikian pesat, sehingga tidak lagi hanya berhubungan dengan kekebalan tubuh. Sekarang telah diketahui, respons imun menjalankan tiga fungsi, yaitu pertahanan, homeostasis, dan pengawasan. Fungsi pertama meliputi pertahanan tubuh terhadap infeksi, fungsi kedua meliputi pemusnahan sel-sel tubuh yang tidak berguna, fungsi ketiga meliputi kemampuan menghancurkan sel-sel mutan, sehingga kegagalan mekanisme ini menjadi penyebab utama penyakit infeksi, autoimun, dan keganasan. Peran imunologi yang semakin luas itu menuntut pengetahuan yang memadai dari bidang gizi, terutama untuk antisipasi preventif dan kuratif sedini mungkin. Telah diketahui, zinc merupakan salah satu mikronutrien yang sangat vital bagi fungsi dasar sistem imun, sehingga defisiensi zinc akan menyebabkan defisiensi imun. Maka, dalam makalah ini akan dibahas sejauh manakah zinc sebagai zat gizi spesifik

penunjang sistem imun, berperan bagi respons imun, sehingga kegunaannya dapat menjadi salah satu segi pemberdayaan manusia.<sup>3,4</sup>

## Peran Sistem Imun Bagi Tubuh

### 1. Aspek Klinik Immunologi

Selain sebagai mekanisme pertahanan tubuh terhadap infeksi, penggunaan klinik imunologi saat ini sangatlah banyak dan tampaknya akan terus berkembang. Sampai saat ini aspek klinik itu terbagi dalam tujuh kelompok berikut.<sup>3</sup>

1. Penyakit yang diperantarai imunologik.
2. Neoplasma sistem imun.
3. Penyakit defisiensi imun.
4. Imunoprofilaksis.
5. Imunoterapi.
6. Imunosupresi.
7. Diagnostik imunologi.

Karena luasnya aspek klinik dalam imunologi, maka di sini hanya akan disinggung aspek yang berhubungan dengan penurunan sistem imun sekunder/ didapat, yang sangat erat kaitannya dengan defisiensi zat gizi dan daya tahan tubuh terhadap infeksi. Sistem imun non spesifik dan spesifik dapat terganggu secara kongenital ataupun didapat. Penurunan fungsi imun yang sebelumnya baik disebut imunokompromais. Karena fungsi sistem imun dapat menurun, maka diperlukan pemeliharaan yang optimal dari fungsi sistem imun, bahkan sejak pembuahan dalam kandungan. Selain itu, perlu diketahui pula penyebab imunokompromais tersebut.<sup>3</sup>

Keadaan imunokompromais sering ditemukan dalam klinik. Hal ini dapat terjadi karena malnutrisi, penyakit metabolik (misalnya enteropati dengan kehilangan protein, sindrom nefrotik, diabetes melitus), infeksi (misalnya AIDS, virus mononukleosis, rubella, dan campak), tindakan pengobatan (misalnya steroid, penyinaran, kemoterapi, imunosupresi), neoplasma dan penyakit hematologik (misalnya limfoma, leukemia, mieloma, neutropenia, anemia aplastik), trauma atau tindakan bedah (luka bakar, splenektomi, anestesi) dan lain-lain (misalnya umur tua, lupus eritematosus sistemik, hepatitis kronis).<sup>1</sup>

Pada keadaan imunokompromais, berbagai mikroorganisme (kuman, virus, parasit,

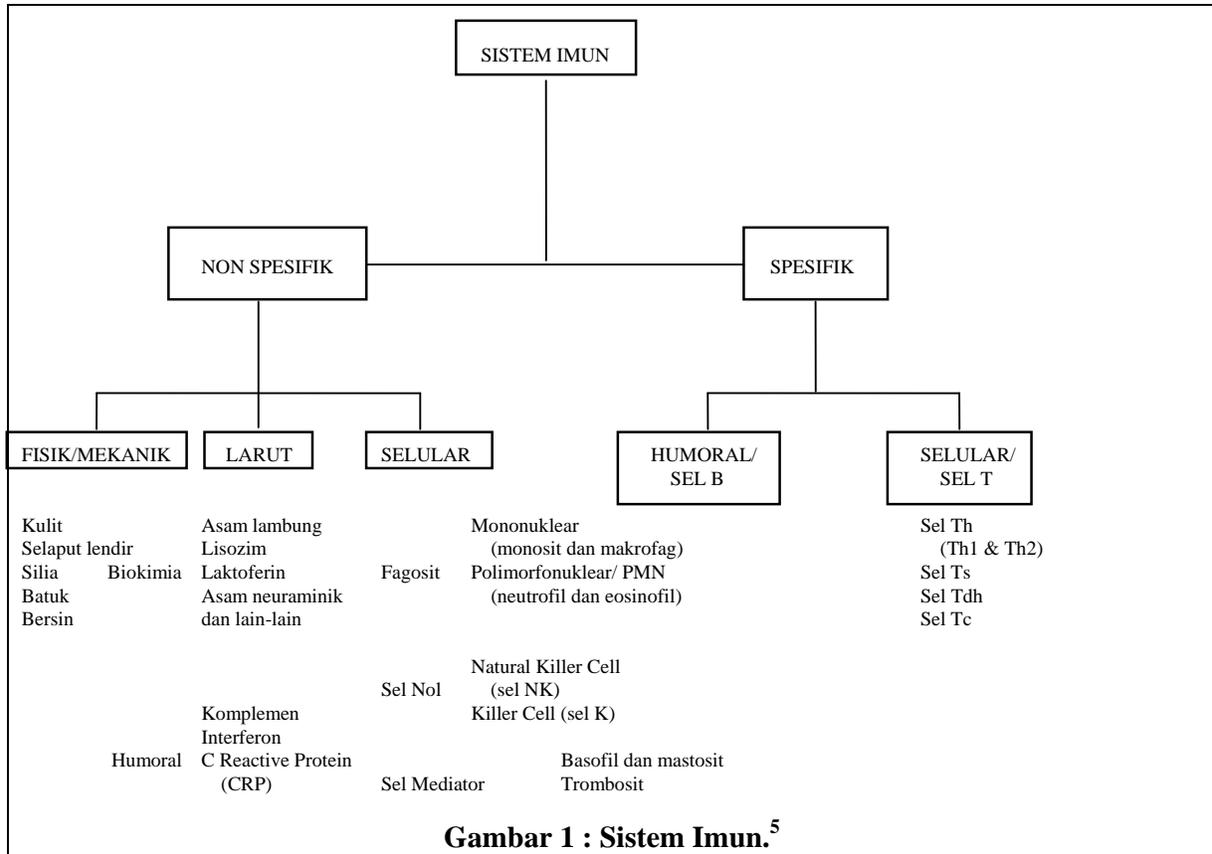
jamur) yang terdapat di lingkungan maupun dalam tubuh seseorang, yang dalam keadaan normal tidak patogen atau patogenitasnya rendah, dapat menjadi invasif dan menimbulkan berbagai penyakit. Oleh karena itu penderita yang imunokompromais mempunyai risiko yang lebih tinggi terhadap infeksi yang berasal dari nosokomial atau dari tubuh sendiri. Untuk mengerti hal-hal yang dapat terjadi pada keadaan imunokompromais, perlu dipahami komponen-komponen sistem imun dan masing-masing fungsinya, serta respons imun mengeliminasi antigen.<sup>1</sup>

### 2. Sistem Imun

Definisi sistem imun masa kini adalah semua mekanisme fisiologis tubuh untuk mengenal benda-benda asing pada dirinya, menetralkan, membuang atau memetabolisasi benda asing tersebut, dengan atau tanpa kerusakan pada jaringannya sendiri. Semua usaha itu dimaksudkan untuk mempertahankan keutuhan tubuh. Pertahanan tersebut terdiri atas sistem imun alamiah atau nonspesifik (*natural. innate*) dan sistem imun didapat atau spesifik (*adaptive/ acquired*).<sup>3</sup>

Respons imun merupakan reaksi sistem imun yang menjalankan tiga fungsi, yaitu :<sup>3</sup>

1. Melawan invasi mikroorganisme. Jika elemen pertahanan berhasil menyebar, maka hospes akan muncul sebagai pemenang. Tetapi bila elemen-elemen itu hiperaktif, maka muncul tanda-tanda tertentu yang tidak diinginkan, seperti alergi atau hipersensitivitas.
2. Homeostasis, untuk mempertahankan keseragaman dari jenis sel tertentu. Homeostasis ini dilakukan dengan degenerasi dan katabolik normal guna membersihkan elemen-elemen yang rusak, seperti eritrosit dan leukosit yang rusak. Namun jika homeostasis ini menyimpang, terjadi proses otoimun.
3. Pengenalan terhadap sel-sel abnormal yang secara tetap selalu timbul di dalam badan. Sel-sel mutan ini dapat timbul secara spontan, atau disebabkan oleh virus dan zat-zat kimia tertentu. Kini, kegagalan mekanisme ini telah ditetapkan sebagai penyebab utama berkembangnya keganasan.



### 3. Respons Imun

Sel-sel utama yang berperan pada respons imun adalah makrofag, sel T, sel B, sel NK (*Natural Killer*), dan sel K (*Killer*). Ketiga jenis sel yang pertama berinteraksi satu sama lain secara langsung atau melalui interleukin (IL). Selain itu, juga diikutsertakan komponen humoral, seperti komplemen, C-reaktif Protein (CRP), dan interferon (IFN). Sedangkan mukosa dan kulit berperan sebagai barier pertama.<sup>6</sup>

Mikroorganisme yang menembus barier mekanik nonspesifik masih dapat dieliminir oleh barier larut nonspesifik lainnya, seperti enzim lisosom yang akan menghancurkan dinding bakteri, komplemen yang diaktifkan secara alternatif akan melisis membran sel bakteri dan meningkatkan fagositosis melalui kemotaksis dan opsonisasi CRP, yang dengan bantuan  $Ca^{2+}$  akan mengikat berbagai molekul di permukaan bakteri dan jamur, untuk kemudian memudahkan fagositosis. Selanjutnya, respons dari jaringan pertahanan seluler nonspesifik diberikan oleh fagosit, makrofag, sel NK, dan sel K. Penghancuran bakteri oleh fagosit terjadi

melalui beberapa tahap, yaitu kemotaksis, fagositosis, mencerna dan membuang produknya. Makrofag melepaskan lisozim, komplemen, interferon, dan sitokin, yang semuanya berperan dalam pertahanan spesifik dan nonspesifik. Sel NK yang diaktifkan oleh IFN, dapat membunuh sel kanker dan sel yang terinfeksi virus tanpa bantuan antibodi. IFN juga meningkatkan resistensi sel terhadap virus. Sel K dapat membunuh sel sasaran yang dilapisi antibodi melalui *Antibody Dependent Cell Cytotoxicity* (ADCC). ADCC merusak sel tunggal dan mikroorganisme multiseluler, berperan pada penghancuran sel kanker, penolakan transplan dan penyakit autoimun.<sup>4</sup>

Bila pertahanan nonspesifik tidak dapat mengeliminir antigen, sistem imun spesifik akan dikerahkan. Jika terjadi suatu rangsangan imunogenik, sebelum ekspresi respons imun spesifik, terjadilah serangkaian peristiwa seluler.<sup>3</sup>

1. Cabang aferen : terjadi pemrosesan antigen oleh makrofag dan interaksi seluler antara limfosit dan makrofag, yang berakhir pada aktivasi limfosit.

2. Cabang eferen : Limfosit diaktifkan secara spesifik, berproliferasi dan berdiferensiasi, untuk membentuk imunitas humoral spesifik dan seluler spesifik.

Pada pertahanan secara spesifik ini, antigen mula-mula ditangkap oleh makrofag yang berfungsi sebagai *Antigen Presenting Agent* (APC), dan dipresentasikan ke sel T. Pada waktu yang bersamaan sel APC melepaskan IL-1 yang mengaktifkan sel T. Sel T yang diaktifkan melepaskan berbagai interleukin dan selanjutnya sel T aktif inilah yang disebut sel T helper (Th) dan menjadi regulator sistem imun. Namun sel T hanya mengenal antigen jika antigen tersebut diproses dahulu oleh APC (kecuali antigen sel T independen), karena ikatan antigen pada molekul permukaan sel Th (CD4) hanya bisa jika antigen diikat molekul MHC kelas II dan adanya sinyal dari IL-1. Sel-sel yang memiliki antigen permukaan MHC kelas II dan berfungsi sebagai APC adalah Makrofag, Sel Dendritik, Sel Langerhans, Sel Kupfer, Sel Mikroglia, dan Ssel B.<sup>7,8</sup>

Selanjutnya, sel Th akan mengaktifkan limfosit lainnya dari sistem imun seperti sel B, sel T *cytotoxic* (Tc) dan sel T *delayed hypersensitivity* (Tdh). Aktivasi sel Th ditandai dengan meningkatnya ekspresi/ reseptor permukaan untuk limfokin lain (IL-2), serta produksi faktor pertumbuhan dan faktor diferensiasi untuk sel B dan makrofag. IL-2 meningkatkan pertumbuhan sel yang memiliki reseptor IL-2, termasuk sel Th sendiri dan sel Tc. Jadi fungsi utama IL-2 ialah meningkatkan respon imun.<sup>1,7</sup>

Sel Tc dibedakan dari sel Th karena memiliki antigen CD8 dan dapat mengenal antigen asing yang terikat MHC kelas I. Jadi baik sel T dengan CD4 ataupun CD8 berperan dalam pengenalan kompleks antigen-MHC. Selain sinyal dari hasil interaksi CD8 dengan MHC kelas I dari sel sasaran (seperti sel yang mengandung virus, sel tumor, sel transplan), sel Tc juga diaktifkan oleh sinyal kedua dari IL-2 tadi. Sel Tc yang diaktifkan memproduksi sitokin yang dapat menghancurkan sel yang *non self* tersebut.<sup>1,6</sup>

Sel B memerlukan sinyal aktivasi awal dari ikatan antara antibodi (sebagai reseptor di permukaannya) dengan antigen. Untuk aktivasi lengkap dari sel B masih dibutuhkan sinyal dari sel Th berupa *B Cell Growth Factor* (BCGF) yang merangsang proliferasi sel B dan *B Cell*

*Differentiating Factor* (BCDF) yang merangsang diferensiasi sel B menjadi sel plasma yang membentuk antibodi. Jadi aktivasi sel B memerlukan tiga sinyal, satu dari antigen dan dua dari sel Th. Sebagian sel B yang diaktifkan menjadi sel memori yang hidup lama.<sup>3</sup>

Antibodi yang merupakan produk elemen sel B (sel B dan sel plasma) dapat terikat sel maupun dilepaskan. Antibodi dapat memberikan respons: antitoksin, sitolitik, atau anafilaktik. Sebetulnya sel B dapat pula berfungsi sebagai sel APC yang mengolah antigen, namun kurang poten dibandingkan dengan APC.<sup>3</sup>

Proliferasi sel-sel cabang eferen (efektor) dan sel memori di atas disebut respons primer. Bila sel memori dirangsang ulang oleh antigen yang sama, maka sel tersebut akan berproliferasi lebih cepat dan sebagian selnya akan berkembang menjadi efektor, yang disebut respons sekunder. Sel T *suppressor* (Ts) dapat berperan menekan aktivitas sel Th dan sel B, diduga melalui penglepasan mediator yang menekan fungsi sel-sel tersebut.<sup>3,8</sup>

#### 4. Faktor-Faktor yang Memodifikasi

Ada sejumlah faktor yang memodifikasi sistem imun, sehingga dapat menjawab mengapa terjadi perbedaan respons imun di antara individu.<sup>3</sup>

##### 1. Faktor genetik

Semua respons imun ada di bawah pengendalian genetik, sehingga dapat terjadi perbedaan yang rasial dalam kerentanan terhadap suatu penyakit.

##### 2. Faktor umur

Umur kronologis berpengaruh pada imunitas, dengan bukti sistem imun yang hipofungsi banyak terdapat pada bayi dan lansia. Khususnya, kedua kelompok ini rentan terhadap infeksi yang mematikan (pneumonia *Streptococcus* dan diare *Escherichia coli* pada bayi, keganasan, dan autoimun pada lansia).

##### 3. Faktor anatomik

Barier pertama terhadap invasi kuman ditentukan oleh keutuhan dan keefektifan kulit dan mukosa dalam memberi rintangan. Kulit dan mukosa yang cacat (misalnya luka bakar, ekzema, bekas operasi) memperbesar kerentanan terhadap infeksi.

##### 5. Faktor mikroba

Flora normal tubuh internal maupun eksternal yang menekan pertumbuhan cepat bakteri patogen, dapat hilang dengan pengobatan antibiotika berspektrum luas.

#### 6. Faktor fisiologik

Cairan lambung melindungi terhadap kebanyakan strain bakteri patogenik, gerak silia dalam traktus respiratorius dan aliran urin normal membersihkan traktus respiratorius dan urinarius dari bakteri, dan darah mengandung elemen-elemen bakterisida. Semua mekanisme protektif itu dapat rusak oleh berbagai penyakit.

#### 7. Faktor lingkungan

Meningkatnya angka infeksi berhubungan langsung dengan bertambahnya pemapar.

#### 8. Faktor nutrisi

Faktor ini sangat penting, karena kekurangan nutrisi merusak semua segi mekanisme pertahanan tubuh, bahkan kerusakan lebih sering dan lebih luas daripada yang lain. Kekurangan nutrisi pada umur muda terbukti berkorelasi dengan kegagalan perkembangan respons imun, terutama respons imun seluler yang tampak sebagai infeksi berulang, terutama infeksi traktus respiratorius dan gastrointestinal.

### Zinc Sebagai Zat Gizi Penunjang Sistem Imun

#### 1. Distribusi

Zinc (Zn) merupakan mikromineral esensial yang telah diketahui jumlah kecukupannya bagi tubuh manusia. Mikromineral esensial adalah mineral yang diperlukan tubuh dalam jumlah yang sangat kecil, namun mempunyai fungsi spesifik bagi tubuh. Karenanya, defisiensi mikromineral esensial akan mengakibatkan gangguan fungsi spesifik, dan penambahan mineral tersebut dalam jumlah yang diperlukan akan meniadakan gangguan fungsi itu. Rata-rata tubuh orang dewasa mengandung 1,4 - 2,5 g Zn. Zn terkandung di berbagai organ, jaringan, cairan tubuh, dan hasil sekresi. Zn terutama (95 %) terdapat di dalam sel, yaitu 65 % - 80 % di dalam sitosol dan sisanya di berbagai organel sel. Sebagian besar Zn terkandung di dalam otot (57 %) dan tulang (29 %). Namun konsentrasi Zn tertinggi terdapat di jaringan integumentum (kulit, rambut, dan kuku) yaitu  $\pm 150 \mu\text{g}/\text{mL}$ , di

retina dan organ reproduksi pria. Konsentrasi Zn plasma mendekati  $1 \mu\text{g}/\text{ml}$ . Konsentrasi Zn dalam darah secara keseluruhan 10 kali lebih tinggi daripada plasma, karena adanya enzim karbonik anhidrase dalam sel darah merah yang mengikat Zn.<sup>4,5</sup>

#### 2. Metabolisme

Zn yang diabsorpsi tidak hanya berasal dari makanan, tetapi juga berasal dari sekresi pankreas dan empedu. Zn diabsorpsi di sepanjang usus halus, terutama di yeyunum. Mekanisme absorpsi Zn belum jelas, diduga absorpsinya melalui karier ke dalam enterosit memerlukan energi dan dengan terikat ligan eksogen dan endogen. Ligan endogen seperti asam sitrat, asam pikolat, dan prostaglandin. Histidin, sistin, dan mungkin beberapa asam amino lain serta glutathion sebagai ligan yang meningkatkan absorpsi Zn, terutama saat terdapat inhibitor Zn, seperti zat besi. Absorpsi ini meningkat pada asupan Zn yang rendah atau status Zn yang rendah. Bioavailabilitas Zn dari berbagai komposisi makanan sangat bervariasi, karena apakah suatu substansi meningkatkan atau menghambat absorpsinya, tergantung dari daya cerna dan daya absorpsi bentuk ikatan tersebut. Konsumsi Zn dengan sayur, daging, atau makanan tertentu bervariasi dalam absorpsinya sebesar 12 - 59 %. Zn dari daging lebih tinggi absorpsinya daripada dari tumbuhan. Yang paling menghambat absorpsi Zn adalah fitat (berasal dari sereal), namun proses fermentasi dapat meningkatkan absorpsinya. Kacang-kacangan tidak menghambat absorpsinya, karena itu vegetarian tidak mengalami defisiensi Zn. Zat lain yang menghambat absorpsinya adalah asam oksalat (dalam bayam, bit, coklat, teh), tanin (dalam teh) dan serat. asam folat menurunkan absorpsinya,  $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Cd}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ , dan  $\text{Cu}^{2+}$  berkompetisi dalam absorpsinya.<sup>4,5</sup>

Setelah penyerapan, Zn dalam plasma terikat sebagai bentuk komponen yang satu dan lainnya dalam keadaan ekuilibrium. Sebagian besar terikat albumin dan  $\alpha_2$  - makroglobulin, untuk diambil oleh berbagai jaringan. Selain itu Zn terikat transferin, imunoglobulin-G, metalothionein dan membentuk kompleks dengan histidin dan sistein dalam darah. Tidak terdapat tempat

penyimpanan Zn, maka pada keadaan defisiensi Zn terjadi katabolisme Zn yang terikat enzim (sebagai metaloprotein) dalam otot dan jaringan lunak lain. Sedangkan jaringan berusaha meretensi kandungan Zn dengan jalan menurunkan kecepatan *turnover*-nya. Enzim protease lisosom mendegradasi metalothionein dan melepaskan Zn guna memenuhi kebutuhan jaringan. Padahal ekspresi gen metalothionein pada keadaan infeksi bermanfaat mencegah bakteri menggunakan Zn guna replikasinya. Ekspresi gen ini diinduksi oleh glukagon dan IL-1. IL-1 disintesis dan disekresi oleh monosit dan makrofag yang teraktivasi.<sup>5</sup>

Kandungan Zn total dalam tubuh diatur oleh efisiensi absorpsi usus dan ekskresi dari *pool* Zn endogen. Ekskresi Zn selain melalui pankreas dan empedu, juga melalui keringat, rambut, kulit, cairan semen, dan urin. Laktasi dan kehamilan menambah pengeluaran Zn juga.<sup>4,5</sup>

### 3. Bahan Makanan Sumber

Asupan Zn total tergantung dari komposisi dan pilihan makanan, karena asupan dipengaruhi daya cerna ikatan Zn dan rasio Zn terhadap substansi dalam makanan itu.

**Tabel 1. Kandungan Zn dalam Bahan Makanan.<sup>5</sup>**

Bahan makanan	Zn (mg)
Makanan laut (3 oz)	
:	
Tiram	8,0
Kepiting	3,8
Udang	1,8
Daging dan unggas (3 oz)	
:	
Hati sapi	4,3
Ayam	2,4
Sapi	3,8
Ham	3,4
Telur dan <i>dairy product</i>	
:	
Telur	1,0
(1 c)	
Susu rendah lemak	0,9
(1 oz)	
Keju cheddar	0,5
Legume (1/2 c)	
:	
<i>Black eyed peas</i>	1,5
(1/2 c)	
Buncis	0,9
(2tbsp)	
Mentega kacang	1,0

### 4. Fungsi bagi Sistem Imun

Zn memiliki fungsi yang sangat luas, karena Zn merupakan kofaktor lebih dari 200 enzim, yang berfungsi mengkatalisis metabolisme energi, karbohidrat dan lemak, degradasi/ sintesis protein, sintesis asam nukleat, sintesis heme, transpor CO<sub>2</sub>. Zn juga merupakan komponen membran sel, menstabilkan fungsi RNA, DNA dan ribosom, menstabilkan kompleks hormon dan reseptornya, serta perannya dalam meregulasi polimerisasi tubulin. Sehingga fungsi fisiologisnya penting bagi pertumbuhan sel dan jaringan, replikasi sel, formasi tulang, integritas kulit, *cell mediated immunity* (CMI), bekerjanya berbagai hormon,

dan antioksidan dalam tubuh, sehingga defisiensi Zn memberikan manifestasi klinik yang multipel, seperti retardasi pertumbuhan, maturasi seksual yang terlambat, impotensi, hipogonadism dan hipospermia, alopecia, lesi kulit dan epitel lain, gangguan perilaku dan intelektual, lesi mata, fotofobia dan buta senja, penurunan fungsi pengecap dan nafsu makan, gangguan penyembuhan luka, dan defisiensi imun. Fungsi terakhir ini yang akan dibahas.<sup>4,5</sup>

Perubahan distribusi Zn adalah bagian dari *acute phase response* pada keadaan infeksi, yaitu terjadi pengaliran Zn dari sirkulasi ke dalam sel, terutama sel hati, timus, dan sumsum tulang. Efek ini dimaksudkan untuk meningkatkan metalothionein, yang

pembentukannya diregulasi oleh IL-1. Zn juga diperlukan dalam transkripsi DNA dan translasi RNA, untuk proliferasi sel-sel limfoid sebagai respons imun. Defisiensi Zn mengakibatkan pengurangan massa jaringan limfoid lebih banyak daripada jaringan lain. Sehingga defisiensi Zn dapat mengganggu respons imun afektor dan efektor. Di samping itu, hormon timulin yang berfungsi dalam proses maturasi dan diferensiasi sel T adalah metaloprotein Zn. Akibatnya, terjadi atrofi timus, kegagalan maturasi dan replikasi sel T, limfopenia, kegagalan penyembuhan luka, menurunkan kemampuan *delayed-type hypersensitivity* (DTH), kegagalan CMI dan kerentanan terhadap penyakit. Pola ini terdapat pada anak-anak yang menderita *acrodermatitis enteropathica*, yaitu penyakit hereditas dengan ketidakmampuan mengabsorpsi Zn. Anak-anak penderita penyakit ini mengalami kerusakan kulit yang berat, gangguan SSP, malfungsi gastrointestinal, dan infeksi berulang, terutama oleh jamur. Namun

defek sistem imun ini dapat diperbaiki dengan suplementasi Zn.<sup>4,5</sup>

Selain pengaruhnya yang sangat luas dan mendasar, tampak efek Zn pada fungsi imun saling terkait satu sama lain. IL-1 menginduksi ekspresi gen metalothionein dan mengalirkan Zn dari plasma ke jaringan. Pada saat yang bersamaan, produksi sitokin yang meregulasi sistem imun, yaitu IL-1, IL-2 dan IFN, membutuhkan Zn. Sehingga, penurunan respons proliferasi limfosit T bisa disebabkan karena perubahan metabolisme sitokin atau langsung pada penurunan replikasi DNA limfosit. Akibatnya terjadi kegagalan CMI, khususnya fungsi sel Tc dan Th. Defisiensi Zn juga menyebabkan gangguan fungsi sel NK, netrofil dan ADCC, serta akibatkan penurunan respon ssekunder dan sel-sel memori.<sup>7</sup>

### 5. Angka Kecukupan yang Dianjurkan

Cadangan Zn sangat terbatas, sehingga kecukupannya harus dipenuhi setiap hari.

**Tabel 2. Angka Kecukupan Zn Sehari.<sup>9</sup>**

Golongan umur	Zn (mg)	
0 - 6 bulan	3	
7 - 12 bulan	5	
1 - 3 tahun	8	
4 - 6 tahun	9	
7 - 9 tahun	10	
10 - 12 tahun	pria : 14	wanita : 14
13 - 15 tahun	17	19
16 - 19 tahun	23	25
20 - 59 tahun	13	26
≥ 60 tahun	13	14
Hamil	+ 30	
Menyusui : 0 - 6 bulan	+ 2	
7 - 12 bulan	+ 2	

### 6. Indikator dan Toksisitas

Karena kontrol homeostasis yang kuat, indikator statis Zn sangat bervariasi dalam plasma, eritrosit atau leukosit. Konsentrasi Zn plasma < 70 µg/dL menunjukkan defisiensi. Interpretasi ini harus hati-hati, karena konsentrasi Zn dipengaruhi jenis makanan, variasi diurnal, stres, infeksi, hipoalbuminemia, terapi steroid, dan oral kontrasepsi. Zn dalam rambut yang rendah juga menunjukkan asupan rendah Zn yang kronik. Status fungsional dinilai dengan

aktivitas enzim karbonik anhidrase dan alkali fosfatase, serta tes kecap dengan mengunyah 25 atau 50 mg Zn asetat. Toksisitas Zn jarang terjadi. Asupan 1 sampai 2 g Zn asetat mengakibatkan toksisitas akut, dengan tanda-tanda muntah, nyeri epigastrik, kram perut, dan diare berdarah.<sup>5</sup>

### Diskusi

Tubuh manusia mengandung rata-rata 1,4 - 23 g Zn, Kebutuhan harian kurang lebih 1,5

mg/ hari, dan jumlah ini biasanya dapat dipenuhi dari makanan. Telah terbukti secara klinik dan laboratorik, penderita malnutrisi menunjukkan defisiensi Zn. Karena itu, penderita malnutrisi selalu disertai defisiensi imun, terutama pada anak-anak. Akibatnya penderita rentan terhadap berbagai infeksi oportunistik. Diet defisiensi Zn pada tikus percobaan selama 12 jam, menurunkan konsentrasi plasma 50 % dan defisiensi Zn dalam makanan tikus hamil selama beberapa hari, menyebabkan abnormalitas embrionya. Fraker, dkk. mengamati, tikus muda yang diberi diet defisiensi Zn (1 µg/g/hari) selama 30 hari, setiap limpanya hanya menghasilkan 10 - 30 % *plaque-forming cells* (sel limfosit B yang memproduksi IgM dan IgG dan membentuk roset dengan sel darah merah domba), jika dibandingkan dengan tikus yang mendapat Zn 25 µg/g/hari. Selain itu telah terjadi juga atrofi timus dan penurunan respon sekunder, bahkan meskipun diberikan imunisasi primer sebelum mendapat diet rendah Zn. Efek awal yang tampak pada defisiensi Zn tersebut, adalah anoreksia. Anoreksia merupakan permasalahan yang besar, karena menjadi mata rantai dari protein energi malnutrisi (PEM). Untuk melihat efek itu, diadakan perbandingan dengan tikus yang mendapat diet reduksi total, namun masih mengandung kecukupan Zn yang adekuat. Kelompok ini ternyata tidak mengalami supresi imun sampai 30 hari dan deteriorasi respons imun terjadi setelah 10 hari kemudian.<sup>1,7,8</sup>

Defisiensi Zn sedang sampai marginal pada manusia biasanya tidak terdeteksi, karena individu belum menunjukkan manifestasi klinis spesifik. Defisiensi tingkat ini sering disebabkan karena penurunan kemampuan absorpsi, peningkatan kehilangan, atau peningkatan kebutuhan dalam masa pertumbuhan atau reproduksi, terutama pada mereka dengan asupan Zn yang rendah. Defisiensi Zn berat sering terdapat pada penderita akrodermatitis enteropatik, pasien yang mendapat TPN (total parenteral nutrisi), penderita PEM, pemakai obat Penicillamine, Sodium Valproat, dan *Diethylene Triamine Penta Acetat* (DTPA). Pada prinsipnya, yang mengalami malabsorpsi dan kehilangan Zn didapatkan, efisiensi absorpsi serupa pada kelompok dengan diet tinggi daging dan rendah daging, sekalipun jumlah totalnya berbeda. Namun efisiensi absorpsi menurun, pada kelompok diet rendah daging yang ditambahkan suplementasi. Estimasi waktu paruh Zn yang

diamati selama 14 - 35 hari, sangat bervariasi di antara ketiga kelompok. Jadi, walaupun retensi Zn lebih rendah dalam kelompok dengan diet rendah Zn, namun tidak mempengaruhi konsentrasi Zn plasma.

Defisiensi Zn mengakibatkan berbagai proses patologi, maka diperlukan suatu cara deteksi status Zn marginal, tetapi sulit diperoleh *biomarker* yang bagus untuk status Zn. Sebagai *biomarker*, plasma Zn sering dipengaruhi berbagai faktor. Olin, dkk (1995) mencoba mengajukan aktivitas enzim superoksida dismutase (SOD), sebagai *biomarker* konsentrasi Zn plasma. Enzim ini berkorelasi sangat kuat dengan konsentrasi Zn plasma pada tikus dan kera dewasa. Pada tikus diberikan diet rendah Zn selama 3 minggu, menghasilkan penurunan Zn plasma 16 % dan aktivitas SOD 56 % dari kontrol. Penurunan yang tidak terlalu drastis (75 % untuk Zn plasma dan 40 % aktivitas SOD) terjadi pada kera yang diberi diet rendah Zn selama 18 bulan. Walaupun demikian, aktivitas SOD masih dipengaruhi oleh asupan energi serta Cu.<sup>3</sup>

Dalam hubungannya dengan defisiensi imun, peneliti lain mendapatkan diet restriksi Zn menghasilkan balans Zn negatif sekitar 1 mg/hari, dengan kehilangan kumulatif mendekati 180 mg sampai 200 mg selama periode 6 bulan. Karena Zn terutama terdapat di otot dan tulang, hanya 200 - 400 mg *pool* Zn di hati dan sirkulasi yang dapat dipertukarkan, maka diet restriksi ini segera menyebabkan defisiensi pada jaringan yang mempunyai *turnover* tinggi, seperti hati dan leukosit. Terjadinya penurunan aktivitas timulin serum, peningkatan sel T imatur, penurunan rasio T4 terhadap T8, produksi IL-2 dan aktivitas sel NK dapat dikoreksi dengan mencukupi asupan Zn. Perbaikan dari diet rendah Zn memulihkan fungsi imun normal dalam 12 minggu, tetapi belum diketahui mengapa kemudian didapatkan reaksi kinetik sel-sel imun yang sangat besar. Zwickl & Fraker melakukan imunisasi setelah pemberian diet normal empat hari pada tikus yang sebelumnya mendapat diet defisiensi Zn, ternyata didapatkan peningkatan produksi *plaque-forming cells* 2,5 kali lipat/ lima, dibandingkan tikus kontrol dengan diet biasa.<sup>7,8</sup>

Peneliti lain melaporkan bahwa perbaikan fungsi imun yang terjadi setelah pemberian Zn pada manusia dengan kelainan herediter defisiensi Zn, pasien uremik dan Protein Enersi Malnutrisi (PEM). Pada radiografi

anak PEM tampak pembesaran bayangan timus setelah diterapi Zn dan terjadi peningkatan DTH setelah pemakaian Zn topikal. Walaupun demikian, masih belum jelas apakah pemberian Zn saja tanpa protein dan energi cukup mampu memperbaikinya. UNICEF melaporkan pemberian Zn di Bangladesh, India, dan Indonesia mampu menurunkan sepertiga durasi diare pada anak dan penurunan 12 % median insidens pneumonia, terutama pada anak malnutrisi. Suplementasi Zn sulfat 10 mg/ hari selama 60 hari pada anak Equador malnutrisi dapat memperbaiki respons DTH dan menurunkan insidens demam, batuk, dan sekresi saluran napas atas. Studi terakhir di Peru, suplementasi Zn pada ibu hamil dapat meningkatkan imunitas bayi. Sebagian besar penelitian baru-baru ini mendapatkan kejadian malaria dapat dikurangi dengan Zn dan vitamin A, karena kedua nutrisi tersebut menguatkan barier kulit dan mukosa, meningkatkan aktivitas leukosit, sel NK, makrofag, sel B, dan produktivitas sitokin yang juga memacu kerja sel B dan makrofag.<sup>2,7,10</sup>

Zn juga berperan pada proses autoimun. Fjellner melaporkan, suatu kasus lupus eritematosus yang diinduksi obat, diperburuk oleh pemberian Zn. Manifestasi lupus eritematosusnya memberat dengan pemberian Zn dan segera mereda dengan penghentian Zn. Tanaka melaporkan, kerja Zn menginduksi peningkatan afinitas reseptor untuk IL-2 pada limfosit, sehingga inhibisi proliferasi limfosit melalui reseptor anti IL-2 diperkecil. Di laporkan juga perbaikan proses autoimun pada lesi glomeruler tikus yang mengalami lupus murine. Niedermeier, dkk menemukan konsentrasi Zn yang rendah pada penderita *rheumatoid arthritis* (RA). Pada eksperimen *double blind* 12 minggu, Simkin mendapatkan pemberian Zn memperbaiki arthritis psoriatik. Hal-hal ini menimbulkan spekulasi di antara peneliti, bahwa terapi hanya efektif pada penderita dengan defisiensi Zn.<sup>7</sup>

## Kesimpulan

Menurut data UNICEF yang dipublikasikan pada tahun 1998, malnutrisi, infeksi, dan kematian anak di seluruh dunia masih tinggi dan ketiganya berkaitan sangat erat. Angka kematian anak di bawah lima tahun untuk Indonesia masih menempati peringkat atas di

antara negara-negara berkembang. Angka ini menunjukkan derajat kesejahteraan yang mencerminkan nasib bangsa di masa datang.

Dalam memerangi malnutrisi dan infeksi, imunitas tubuh merupakan modal yang sangat vital, karenanya segala upaya preventif, kuratif, dan rehabilitatif diperlukan, termasuk dalam bidang gizi. Asupan makanan berperan langsung memperbaiki imunitas tubuh, khususnya melalui zat gizi spesifik penunjang sistem imun. Salah satu zat gizi yang mutlak diperlukan bagi imunitas tubuh adalah Zn sehingga kecukupan Zn menjadi bagian yang menjamin fungsi normal imunitas tubuh. Kecukupan tiap hari ini penting, karena tidak ada tempat penyimpanan Zn dalam tubuh, dan absorpsi Zn sangat dipengaruhi oleh komposisi makanan serta rasio masing-masing nutrisi. Selain itu, karena belum ada *biomarker* Zn yang dapat dengan baik merefleksikan defisiensi Zn sampai batas marginal.

Dengan mengetahui distribusi Zn terbesar di dalam sel, dapat dipastikan Zn mempunyai fungsi-fungsi dasar yang luas dan vital. Zn terkandung dalam berbagai bentuk ikatan dengan protein dan asam amino, yang memainkan banyak peran, seperti pembentuk struktur membran, metaloenzim bagi metabolisme makronutrien dan antioksidan, ekspresi gen dan replikasi sel, komponen hormon dan aktivasi sistem imun melalui berbagai jalur. Mekanisme utamanya, Zn merupakan bagian dari *acute phase response*, yang melalui metalothionein didistribusikan ke jaringan limfoid, guna ekspresi gen dan proliferasi sel-sel limfoid. Ekspresi gen metalothionein ini diinduksi oleh IL-1. Pada saat yang bersamaan, Zn dibutuhkan untuk memproduksi IL-1, IL-2 dan IFN. Selain itu Zn meningkatkan afinitas reseptor untuk IL-2 pada limfosit. Karena perannya yang serentak, mendasar, luas, dan saling terkait dalam sistem imun ini, Zn menjadi mikronutrien yang sangat esensial bagi respons imun.

Telah terbukti secara klinis dan laboratoris, penderita malnutrisi menunjukkan defisiensi Zn. Efek defisiensi Zn pada respons imun adalah atrofi timus, limfopenia, kegagalan maturasi, replikasi dan diferensiasi sel T, penurunan kemampuan DTH, kegagalan CMI dan respon ssekunder, serta penurunan *plaque-forming cells*. Defisiensi imun yang terjadi pada malnutrisi, malabsorpsi Zn dan hiperkatabolik

dapat diperbaiki dengan suplementasi Zn dan Zn topikal. Zn telah terbukti mampu mengurangi durasi diare, insidens pneumonia dan malaria.

Dan dalam proses autoimun, pemberian Zn tampaknya hanya bermanfaat pada keadaan defisiensi Zn.

#### Daftar Pustaka

1. Roitt I., Brostoff J., Male D. (1998). Immunology. 5<sup>th</sup> ed. (Cook I., ed.), hal. 21.2-21.9.
2. UNICEF (1998). The State of World's Children 1998, hal. 11-25; 71-77; 92-95. Oxford University Press, Oxford.
3. Hunt J.R., Gallagher S.K., Johnson L.K. & Lykken G.I. (2004). Effect of zinc supplementation on immune and inflammatory responses in pediatric patient with Shigellosis. *Am. J. Clin. Nutr.* 79, 444-450.
4. King J.C. & Keen C.L. (2005). Zinc, dalam *Modern Nutrition in Health and Disease*. 10<sup>th</sup> ed. (Shils M., Olson J.A., Shike M., eds.), hal 214-228. Lea & Febiger, Malvern.
5. Groff J.L., Gropper S.S. & Hunt S.M. (2004) *Advanced Nutrition and Human Metabolism* 3<sup>rd</sup> ed., hal. 366-374.
6. Benjamini E & Leskowitz, S. (1991). *Imunology a Short Course* 2<sup>nd</sup> ed, hal. 1-291.
7. Keusch G.T. (2005). Nutrition and infection, dalam *Modern Nutrition in Health and Disease*, 10<sup>th</sup> ed. (Shils M., Olson J.A., Shike M., eds.), hal. 1250-1252. Lea & Febiger, Malvern.
8. Myrvik Q.N. (2005). Immunology and nutrition, dalam *Modern Nutrition in Health and Disease*, 10<sup>th</sup> ed. (Shils M., Olson J.A., Shike M., eds.), hal 623-649. Lea & Febiger, Malvern.
9. Depkes RI (1995) *Survei Kesehatan Rumah Tangga*, Litbangkes, Jakarta.
10. Sempértegui F., Estrella B., Correa E., Agirre L., Saa B., Torres M., Navarrete F., Alarcón C., Carrión J., Rodriguez A., & Griffiths J.K. (1996). Effects of short time zinc supplementation on cellular immunity, respiratory symptoms, and growth of malnourished Equadorian children. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 42-46.