

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Lanjut Usia**

##### **2.1.1 Definisi**

Menurut Undang-Undang Nomor 13 Tahun 1998 tentang kesejahteraan lanjut usia yang dimaksud lansia adalah seseorang yang telah mencapai usia 60 tahun keatas. Lansia dibagi menjadi lansia potensial dan tidak potensial. Lansia potensial adalah lansia yang masih mampu melakukan pekerjaan dan atau kegiatan yang dapat menghasilkan barang dan atau jasa. Sedangkan lansia tidak potensial adalah lansia yang tidak berdaya mencari nafkah sehingga hidupnya bergantung pada bantuan orang lain.<sup>3</sup>

##### **2.1.2 Penuaan**

Proses menua (*aging*) adalah proses berkurangnya kemampuan merespon stres, memperbaiki diri dan menjaga homeostasis tubuh akibat perubahan proses biokimia dan fisiologi ditingkat molekuler, sel, jaringan, dan organ, serta terjadinya peningkatan kerentanan terhadap penyakit dan kondisi lingkungan sehingga menurunkan kapasitas *survival* setelah melewati usia matur (28 tahun).<sup>7,13</sup> Ciri-ciri proses menua pada manusia meliputi peningkatan mortalitas setelah usia 28 tahun, perubahan komposisi biokimia jaringan, penurunan kapasitas biologi dan fisiologi secara progresif, penurunan kemampuan adaptasi terhadap lingkungan dan peningkatan kerentanan terhadap penyakit.<sup>7</sup> Selama proses menua, terjadi akumulasi kerusakan di tingkat molekul, sel, jaringan dan organ yang akhirnya dapat menyebabkan kerusakan atau kelainan fungsi seiring berjalannya waktu.

Hilangnya kemampuan adaptasi terhadap kerusakan, menimbulkan penyakit degeneratif yang bersifat kronis.<sup>7</sup>

### 2.1.3 Teori Penuaan

Banyak teori penuaan telah diajukan oleh para ilmuwan, namun sampai saat ini belum ada yang dianggap memuaskan. Teori penuaan modern terdiri dari dua kategori yaitu teori penuaan terprogram (*programed theory*) dan teori penuaan akibat kerusakan dan kesalahan (*damage and error theory*).<sup>32</sup>

Teori penuaan terprogram beranggapan bahwa penuaan mengikuti jadwal biologis yang mengatur pertumbuhan dan perkembangan. Pengaturan ini terjadi melalui perubahan ekspresi gen pada sistem yang bertanggung jawab untuk *maintenance*, perbaikan dan respon pertahanan tubuh.<sup>32</sup> Teori ini memiliki cabang teori, yaitu:

1) Teori panjang umur terprogram (*programed longevity theory*)

Teori ini mengatakan bahwa penuaan adalah hasil dari pengaturan "on" dan "off" sekuen gen tertentu dan kondisi tua diartikan sebagai masa dimana terjadi manifestasi kelainan terkait usia.<sup>32</sup>

2) Teori imunologi (*immunological theory*)

Teori ini mengatakan sistem imun terprogram untuk menurun seiring berjalannya waktu sehingga meningkatkan kerentanan terhadap penyakit infeksi yang berujung pada penuaan dan kematian. Teori ini didukung dengan penelitian bahwa respon imun akan maksimal saat remaja, kemudian akan menurun perlahan seiring bertambahnya usia.<sup>32</sup>

### 3) Teori endokrin (*endocrine theory*)

Teori ini mengatakan adanya jam biologis yang diatur oleh hormon untuk mengatur kecepatan penuaan. Teori ini didukung dengan penelitian pada regulasi hormon *Insulin/Insulin like growth factor-1(IGF-1) signaling* yang diketahui berperan mengatur penuaan.<sup>32</sup>

Teori kerusakan dan kesalahan beranggapan proses menua akibat peran lingkungan yang menginduksi kerusakan akumulatif dalam berbagai *level* sehingga terjadi penurunan fungsi tubuh. Teori ini terbagi menjadi dua cabang, yaitu:<sup>32</sup>

#### 1) Teori kecepatan kehidupan (*rate of living theory*)

Teori ini mengatakan bahwa semakin tinggi pembentukan ROS pada kondisi basal, maka semakin akan singkat waktu hidupnya. Teori ini masih belum dapat menjelaskan waktu hidup maksimal individu.<sup>32</sup>

#### 2) Teori ikatan silang (*cross-linking theory*)

Teori ini menyebutkan bahwa penuaan merupakan manifestasi dari akumulasi dari ikatan silang protein yang akan merusak sel dan jaringan serta memperlambat metabolisme tubuh.<sup>32</sup>

#### 3) Teori kerusakan DNA tubuh (*somatic DNA damage theory*)

Kerusakan DNA dan mutasi terjadi secara terus menerus dalam tubuh organisme hidup. Sebagian kerusakan dapat diperbaiki melalui DNA polimerase dan mekanisme perbaikan lainnya, namun sebagian tidak dapat diperbaiki. Akumulasi kerusakan gen akan meningkat seiring bertambahnya usia. Kerusakan gen akan menyebabkan kerusakan fungsi dan bahkan kematian sel. Hilangnya integritas sel menyebabkan penuaan.<sup>32</sup>

4) Teori radikal bebas (*free radicals theory*)

Teori ini mengatakan bahwa penuaan terjadi karena akumulasi superoksida dan radikal bebas lainnya yang akan merusak komponen makromolekular (asam nukleat, lemak, gula, dan protein) sel dan organ sehingga fungsinya akan berkurang hingga berhenti. Untuk melindungi dari radikal bebas, tubuh membentuk antioksidan alami yang berbentuk enzim. Tanpa adanya antioksidan, kecepatan kematian sel akan meningkat tajam. Teori ini didukung oleh penelitian pada hewan coba, dimana hewan yang diberi pakan antioksidan akan memiliki rata-rata usia lebih panjang dibanding yang tidak diberi antioksidan. Penelitian menunjukkan bahwa molekul ROS adalah sinyal terpenting pada jalur pensinyalan enzim dan gen yang bertanggung jawab terhadap perkembangan sel dan penuan individu.<sup>32</sup>

5) Teori pemisahan dan keausan (*tear and wear theory*)

Teori ini mengatakan bahwa sel, jaringan dan organ yang berperan vital lama kelamaan akan menjadi aus dan mati karena penggunaan secara terus menerus. Kematian sel, jaringan dan organ menyebabkan tubuh ikut mati.<sup>32</sup>

#### **2.1.4 Fisiologi**

Perubahan fisiologi terjadi ketika seseorang bertambah tua. Kebanyakan perubahan ini tidak berdampak pada fungsi normal tubuh meskipun akan sangat nampak saat tubuh diberikan stres misalnya dengan penyakit akut dan olahraga berat. Perubahan umum yang terjadi saat menua antara lain penurunan jaringan diseluruh tubuh kecuali jaringan lemak dan penurunan sel tubuh hingga 30% ketika menginjak usia 65 tahun.<sup>33</sup>

Perubahan pada sistem syaraf meliputi: penurunan jumlah sel otak, penurunan pemakaian oksigen sel otak, perubahan vaskuler, penurunan konduktivitas syaraf, penurunan reflek dan respon motorik, penurunan persepsi sensori serta penurunan kemampuan penglihatan, pembauan dan pendengaran. Perubahan pada fungsi pikiran dan mental meliputi peningkatan insidensi demensia, alzheimer, delirium dan depresi.<sup>34</sup>

Perubahan dalam sistem kardiovaskuler meliputi: penurunan fungsi dan efisiensi jantung, kekakuan otot jantung, peningkatan resistensi paru, penurunan konduktivitas jantung, penurunan curah jantung, fibrosis jantung, hipertensi, arteriosklerosis, penurunan perfusi organ (ginjal menurun 40-50%, otak menurun 20%), peningkatan kolesterol *low density lipoprotein* (LDL) dan penurunan kolesterol *high density lipoprotein* (HDL).<sup>34</sup>

Perubahan pada sistem respirasi meliputi: penurunan elastisitas paru, penurunan kapasitas pernafasan hingga 60% dan kapasitas vital paru hingga 50%, penurunan jumlah dan peningkatan ukuran alveolus, penurunan efektivitas batuk, penurunan kekuatan otot pernafasan, penurunan jumlah silia dan kalsifikasi kartilago kosta sehingga terjadi kekakuan dinding dada dan inkompetensi pengembangan paru.<sup>34</sup>

Perubahan pada sistem muskuloskeletal meliputi: peningkatan resorpsi tulang sehingga menyebabkan osteoporosis, penurunan fungsi otot, peningkatan jaringan lemak, kerusakan dan pengapuran kartilago sendi, dan penurunan lingkup gerak sendi.<sup>34</sup> Perubahan sistem muskuloskeletal ini akan menurunkan

keseimbangan dan mobilitas lansia sehingga akan meningkatkan risiko lansia untuk menderita trauma terutama akibat jatuh.<sup>33</sup>

Perubahan pada sistem imun meliputi: penurunan efektivitas respon antibodi terhadap antigen, penurunan produksi imunoglobulin, serta penurunan resistensi dan toleransi terhadap penyakit.<sup>34</sup>

Perubahan pada sistem pencernaan meliputi: penurunan jumlah air liur dan motilitas esofagus, kesulitan menelan, penurunan reflek muntah dan pengosongan esofagus, peningkatan risiko aspirasi, penurunan sekresi lambung, penurunan gerakan peristaltik, dan penurunan impuls defekasi. Secara umum, perubahan pada sistem pencernaan ini akan berakibat menurunnya nafsu makan dan kelainan proses absorpsi usus sehingga dapat meningkatkan terjadinya malnutrisi serta defisiensi vitamin dan mineral.<sup>34</sup>

Perubahan pada sistem ekskresi meliputi: penurunan jumlah nefron hingga 30-40%, penurunan aliran darah ginjal hingga 50%, penurunan fungsi tubulus, penurunan konsentrasi urin, penurunan kapasitas dan kekuatan otot kandung kemih, pembesaran prostat, retensi urin, serta peningkatan zat sisa dalam darah dan toksisitas obat.<sup>34</sup>

Perubahan sistem termoregulasi berakibat pada peningkatan risiko hipotermia dan hipertermia. Risiko hipotermia meningkat karena penurunan stimulasi syaraf simpatis, penurunan kecepatan metabolisme, penurunan jaringan subkutan dan efek obat. Risiko hipertermia meningkat karena penurunan sirkulasi darah tepi, penyakit kronis, penurunan asupan cairan dan efek obat.<sup>34</sup>

## 2.1.5 Faktor-Faktor Proses Menua

### 2.1.5.1 Radikal Bebas

Radikal bebas adalah senyawa kimia reaktif yang memiliki satu buah elektron tidak berpasangan pada orbit terluarnya. Adanya elektron tak berpasangan menyebabkan ketidakstabilan konfigurasi dan kecenderungan bereaksi dengan molekul lain.<sup>35</sup> Secara alami tubuh menghasilkan senyawa radikal bebas (oksidan) berupa *reactive oxygen species* (ROS) dan *reactive nitrogen species* (RNS).<sup>13</sup> Radikal bebas juga dapat diperoleh dari lingkungan misalnya sinar *ultraviolet*, radiasi pengion, dan arsen. Sifatnya yang reaktif menyebabkan ROS dan RNS dapat bereaksi dengan berbagai senyawa dan menyebabkan kerusakan ekstensif pada sel.<sup>14</sup>

ROS terdiri dari superoksida ( $O_2^-$ ), radikal hidroksil ( $HO\cdot$ ), dan hidrogen peroksida ( $H_2O_2$ ). Sumber utama ROS berasal dari mitokondria. Superoksida berasal dari reaksi: rantai transport elektron, peroksisoma, *Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase* (NADPH oxidase), *nitrogen oxide* ( $NO_x$ ), lipoksigenase, *xanthine oxidase* (XO), dan *nitric oxide syntase* (NOS). Radikal hidroksil berasal dari reaksi fenton. Hidrogen peroksida berasal dari reaksi antara superoksida dengan *superoxide dismutase* di mitokondria dan sitosol.<sup>36</sup>

RNS terdiri dari *nitric oxide* (NO), nitrogen dioksida ( $NO_2$ ) dan *peroxynitrite* ( $ONOO^-$ ). Secara normal, NO dibentuk dalam sel makrofag, monosit, dan endotel melalui aktivasi enzim *inducible nitric oxide syntase* (iNOS). Senyawa NO adalah radikal bebas reaktif dan dapat bereaksi dengan berbagai molekul tubuh, termasuk  $O_2^-$ , logam transisi, dan radikal asam amino. Reaksi antara NO dengan  $O_2^-$  membentuk  $ONOO^-$ . Senyawa  $NO_2$  selain merupakan polutan lingkungan juga

diproduksi dalam tubuh sebagai reaksi terbentuknya NO. Senyawa NO<sub>2</sub> dapat menyebabkan peroksidasi lipid, kerusakan membran sel dan apoptosis sel.<sup>36</sup>

Pada kondisi fisiologis, ROS dan RNS penting untuk mekanisme pertahanan tubuh sebagai antimikroba poten dan sebagai molekul pensinyalan sel. ROS dan RNS juga penting untuk modulasi berbagai jenis enzim kunci dan protein seperti lipid kinase, fosfatase, transporter, reseptor membran, gerbang ion, dan faktor transkripsi, termasuk *nuclear factor kappa B* (NF-κB) dan *hypoxia inducible factor alpha* (HIF-α). Fungsi lain ROS dan RNS adalah regulasi sitokin pro inflamasi seperti *interleukin-6* (IL-6), *tumor necrosis factor alpha* (TNF-α) dan kemokin.<sup>36</sup>

Pada kondisi patologis, seperti pada stres oksidatif dimana kadar oksidan melebihi kadar antioksidan tubuh, ROS dan RNS akan menyebabkan inflamasi dan kerusakan jaringan.<sup>36</sup>

#### **2.1.5.2 Antioksidan**

Antioksidan adalah senyawa yang dapat melawan efek buruk dari oksidan. Dalam sistem biologi, terdapat dua jenis antioksidan yaitu antioksidan endogen dan antioksidan eksogen.<sup>36</sup>

Antioksidan endogen adalah antioksidan yang secara alami terdapat dalam tubuh. *Superoxide dismutase* (SOD) adalah antioksidan terpenting. SOD berfungsi mengubah O<sub>2</sub><sup>-</sup> menjadi H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> dan memiliki tiga isoenzim yaitu: CuZn-SOD (SOD1), Mn-SOD (SOD2) dan SOD ekstraseluler (SOD3). Antioksidan endogen lain diantaranya katalase, *glutathione peroxidase* (GPx), N-asetilsistein, melatonin dan ubiquinol.<sup>35,36</sup>



Selain antioksidan endogen, tubuh juga memperoleh antioksidan dari lingkungan (antioksidan eksogen). Terdapat berbagai macam antioksidan eksogen, diantaranya: karotenoid, vitamin E, asam askorbat, tokoferol, flavonoid dan kofaktor (zink, selenium, besi, mangan, tembaga, vitamin B1, dan vitamin B2).<sup>36</sup>

### **2.1.6 Status Nutrisi**

Nutrisi adalah faktor penting dalam menentukan status kesehatan lansia. Pentingnya nutrisi bagi lansia semakin dikenal dengan banyaknya penelitian yang menunjukkan hubungan nutrisi terhadap peningkatan morbiditas berbagai penyakit misalnya kanker, penyakit jantung, dan demensia. Status nutrisi pada lansia seringkali tidak adekuat dan sering tidak terdiagnosis oleh tenaga kesehatan karena banyak gejala malnutrisi yang disalahartikan sebagai gejala akibat proses menua.<sup>37</sup> Perubahan fisiologi dan sosial akibat penuaan ditambah dengan penyakit, stres psikis serta penurunan nafsu makan ditengarai menjadi penyebab malnutrisi pada lansia.<sup>15</sup> Prevalensi defisiensi kalori, protein dan mikronutrien pada lansia yang hidup mandiri cukup tinggi yaitu 35%. Pada lansia yang tinggal di panti wredha, prevalensi defisiensi nutrisi ini meningkat menjadi 30-60%.<sup>37</sup>

Malnutrisi energi protein (*protein energy malnutrition* atau PEM) adalah salah satu bentuk malnutrisi yang sering dijumpai pada lansia. Prevalensinya sekitar 2-16% pada lansia yang hidup mandiri dan 23-85% pada lansia yang tinggal di panti wredha.<sup>16</sup> Sebuah studi menunjukkan 84% lansia yang tinggal di panti wredha makan dalam jumlah lebih kecil dibandingkan jumlah pengeluaran energi harian dan hanya 5% lansia yang mendapat suplemen nutrisi.<sup>37</sup>

PEM dapat dikategorikan menjadi dua jenis, yaitu malnutrisi tipe marasmus dan malnutrisi tipe kadar HSA rendah. Pada PEM tipe marasmus, defisiensi protein terjadi akibat penurunan asupan protein. Gambaran umum tipe ini adalah penurunan berat badan dan massa otot dengan kadar HSA normal. Tipe ini lebih sering dijumpai pada lansia yang hidup mandiri dan pada lansia yang tinggal di panti wredha. Lebih lanjut, PEM tipe HSA rendah terjadi pada kondisi infeksi akut dan inflamasi. Gambaran umum tipe ini adalah kadar HSA yang rendah. Tipe ini sering dijumpai pada lansia yang dirawat di rumah sakit.<sup>37</sup>

Kondisi PEM menyebabkan terjadinya stres metabolik yang akan semakin memperparah status nutrisi lansia.<sup>37</sup> Penelitian menunjukkan kondisi PEM berhubungan dengan peningkatan risiko cedera pada lansia.<sup>38,39</sup> Kondisi PEM juga berhubungan dengan peningkatan lama rawat (*length of stay*) dan mortalitas serta penurunan sistem imun dan penyembuhan luka.<sup>37</sup>

## **2.2 Albumin**

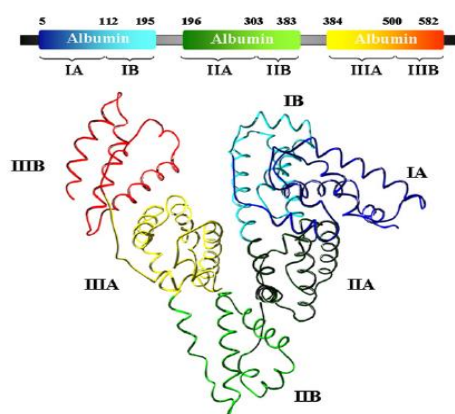
### **2.2.1 Definisi**

Nama albumin berasal dari bahasa Jerman awal “*albumen*” yang secara umum berarti protein. Kata *albumen* berasal dari bahasa latin “*albus*” yang berarti putih dan menunjukkan bagian putih pada telur yang dimasak.<sup>21</sup>

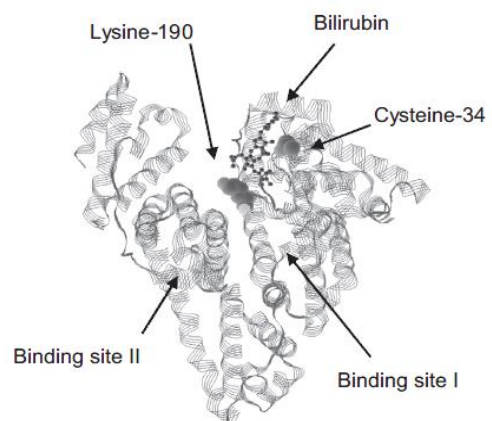
*Human serum albumin* (HSA) adalah komponen protein terbesar plasma darah manusia. Konsentrasi normal albumin dalam plasma sebesar 35-50 g/L dan mewakili 50% dari jumlah protein plasma.<sup>40</sup>

### 2.2.2 Struktur

HSA (gambar 1) adalah protein kecil yang terdiri atas 585 buah asam amino dengan berat molekul 66.5 kDa.<sup>20</sup> Struktur sekunder HSA didominasi oleh komponen  $\alpha$ -helix (68%) dan tersusun berbentuk *globular heart-shaped conformation*.<sup>21</sup> Struktur ini terdiri atas 3 domain (I, II dan III) dan dua subdomain (A dan B).<sup>20</sup> Ketiga domain memiliki kemiripan struktur dan saling berhubungan satu sama lain.<sup>21</sup>



**Gambar 1.** Struktur HSA<sup>21</sup>



**Gambar 2.** Binding site HSA<sup>41</sup>

Keterangan:

I, II, III = domain

A, B = subdomain

IA = domain I subdomain A, dan seterusnya

HSA memiliki kemampuan mengikat molekul atau senyawa lain dengan adanya *binding site* pada HSA.<sup>40</sup> Seperti yang tampak pada gambar 2, terdapat dua *binding site* utama pada HSA. *Binding site I* berfungsi mengikat senyawa heterosiklik dan asam dikarboksilat sedangkan *binding site II* berfungsi mengikat senyawa karboksilat aromatik.<sup>41</sup> Penelitian menunjukkan adanya perubahan kapasitas pengikatan dan fungsi *binding site* pada HSA yang teroksidasi.<sup>21,40,41</sup>

### 2.2.3 Sintesis

HSA disintesis oleh sel hati dan dikodekan dalam gen ALB yang terletak di lengan panjang kromosom 4 pada posisi q11-22. Gen ini terdiri dari 22.303 pasang basa yang berisikan 15 ekson dan 14 intron.<sup>21</sup>

Sintesis albumin dimulai dengan transkripsi gen ALB membentuk mRNA kemudian ditranslasi dengan bantuan ribosom membentuk preproalbumin. Preproalbumin adalah molekul HSA dengan tambahan 24 buah asam amino pada ujung *N-terminal*nya. Preproalbumin kemudian masuk ke retikulum endoplasma dimana akan terjadi pemotongan 18 asam amino pada ujung *N-terminal* membentuk molekul proalbumin. Proalbumin kemudian memasuki badan golgi dan akan mengalami pemotongan 6 asam amino terakhir dari ujung *N-terminal* sehingga terbentuklah HSA.<sup>42</sup>

Variasi gen HSA dapat timbul akibat adanya mutasi gen. Variasi ini disebut polimorfisme. Hingga saat ini tercatat ada 91 jenis polimorfisme HSA yang belum dapat dijelaskan efek biologisnya terhadap tubuh manusia. Mutasi gen HSA juga dapat menimbulkan kerusakan struktur albumin. Rusaknya struktur menyebabkan kelainan fungsi hingga penurunan produksi yang nantinya akan menyebabkan

hipoalbuminemia primer hingga ketidakmampuan membentuk HSA (*analbuminemia*).<sup>21</sup>

Pada kondisi fisiologis, 20-30% sel hepar terlibat dalam proses sintesis HSA dan akan menghasilkan 10-15 gram albumin setiap harinya. Pada kondisi tertentu kecepatan sintesis HSA dapat meningkat 3-4 kali lipat. Kecepatan sintesis ini dipengaruhi oleh banyak faktor. Faktor hormonal (insulin, kortisol dan hormon pertumbuhan) akan meningkatkan produksi HSA, sedangkan mediator inflamasi dan sitokin (IL-6 dan TNF- $\alpha$ ) akan menurunkan produksi HSA.<sup>20</sup>

Zink diketahui mempengaruhi sintesis berbagai protein didalam tubuh, termasuk albumin. Zink berperan sebagai kofaktor enzim yang berperan dalam sintesis DNA, RNA dan protein dalam tubuh. Zink juga diketahui menjadi kofaktor enzim carboxypeptidase yang penting dalam proses pencernaan protein makanan.<sup>43,44</sup>

#### **2.2.4 Metabolisme**

Setelah diproduksi, HSA akan segera dilepas ke sirkulasi darah melalui sinusoid hepar. 30-40% HSA akan bertahan di pembuluh darah sedangkan sisanya akan terdistribusi di jaringan interstitial dengan konsentrasi rendah (1,4 g/dl) akibat mekanisme *transcapillary escape*. HSA yang masuk ke interstitial akan kembali lagi ke pembuluh darah melalui sistem limfatik dengan kecepatan sama dengan kecepatan *transcapillary escape*, yaitu 5% perjam dan akan kembali lagi ke pembuluh darah setelah 23 jam.<sup>20,45</sup>

Pada individu sehat, waktu paruh HSA berkisar antara 12-19 hari sedangkan total waktu hidup HSA sekitar 27 hari.<sup>20,45</sup> Selama masa hidupnya, HSA melakukan perjalanan ke seluruh tubuh sebanyak 15.000 kali.<sup>45</sup>

Degradasi HSA kurang dipahami, kemungkinan HSA didegradasi dalam endotel kapiler, sumsum tulang, otot, ginjal dan sinus hepar. Degradasi albumin nampaknya terjadi secara acak, tidak tergantung antara molekul baru dan lama.<sup>20,42</sup> Degradasi HSA lebih mudah terjadi apabila HSA terdenaturasi atau mengalami perubahan struktur.<sup>45</sup>

### **2.2.5 Fungsi**

Sebagai fraksi protein terbesar dalam darah, HSA memiliki peranan vital bagi manusia. HSA adalah pengatur utama distribusi cairan dalam tubuh. Hal ini karena HSA adalah komponen terbesar plasma dan menyumbang 70-80% dari total tekanan onkotik plasma darah.<sup>20</sup> Kemampuan onkotik HSA 66.67% berasal dari efek osmotik langsung dan 33.33% berasal dari efek Gibbs-Donan. Efek osmotik langsung terjadi akibat rendahnya berat molekul HSA sehingga HSA memiliki tekanan onkotik tinggi sedangkan efek Gibbs-Donan adalah efek akibat total kelistrikan molekul HSA yang bernilai negatif sehingga menarik masuk molekul bermuatan positif dan air ke dalam lumen pembuluh darah.<sup>20,40</sup>

Struktur *binding site* pada molekul HSA memungkinkan HSA mengikat dan mentransport berbagai zat metabolit antara lain: zat endogen (misalnya kolesterol, asam lemak, bilirubin, dan tiroksin); zat eksogen (misalnya obat); ion metal; dan gas NO. Ikatan antara zat metabolit dengan HSA akan mengubah solubilitas, transportasi dan metabolisme zat metabolit tersebut.<sup>40,46</sup>

HSA juga memiliki aktivitas anti inflamasi dengan cara menghambat sekresi sitokin proinflamasi seperti TNF- $\alpha$  dan komplemen C5a melalui modulasi sistem pensinyalan sel pro inflamasi misalnya sel neutrophil dan sel endotel.<sup>20</sup>

HSA menunjukkan efek anti thrombosis dengan kemampuannya mengikat gas NO pada asam amino sistein-34 (Cys-34). Ikatan antara NO dengan Cys-34 disebut *nitroso-albumin*. *Nitroso-albumin* akan mencegah inaktivasi NO sehingga memperpanjang efek anti-agregasi platelet.<sup>20</sup> Efek anti-agregasi platelet HSA juga meningkat melalui peningkatan integritas dan fungsi endotel dengan cara mengurangi kerusakan sel endotel karena stres oksidatif dan inflamasi serta menghambat apoptosis sel endotel.<sup>20,47</sup> HSA juga terbukti meningkatkan pembentukan prostaglandin dan prostaglandin D2 yang berfungsi menghambat agregasi platelet. Selain berefek ke platelet, HSA juga akan meningkatkan viskositas dan menurunkan sedimentasi eritrosit sehingga akhirnya akan mengurangi agregasi eritrosit.<sup>47</sup>

HSA adalah sumber gugus sulfhidril ekstraseluler utama dalam tubuh manusia. Gugus sulfhidril adalah *scavenger* radikal bebas endogen poten dalam tubuh manusia. Adanya gugus sulfhidril menjadikan HSA sebagai salah satu antioksidan endogen poten dalam tubuh. Terdapat tiga macam variasi bentuk gugus sulfhidril berdasarkan jenis molekul yang terikat pada Cys-34 dan kondisi reduksinya: *human mercaptalbumin* (HMA), *human non-mercaptalbumin 1* (HNA 1) dan *human non-mercaptalbumin 2* (HNA 2).<sup>40,47</sup> HMA adalah bentuk tereduksi dengan Cys-34 terikat pada molekul thiol bebas; HNA 1 adalah bentuk teroksidasi dengan Cys-34 terikat pada senyawa sistein, homosistein atau glutation melalui

ikatan disulfida; dan HNA 2 adalah bentuk teroksidasi dengan Cys-34 terikat *irreversibel* dengan senyawa sulfinik atau asam sulfonik.<sup>20,40,41</sup> Penurunan HMA dan peningkatan HNA menunjukkan kondisi stres oksidatif yang berkorelasi dengan peningkatan keparahan penyakit dan penurunan tingkat *survival* pasien.<sup>20,41</sup>

Selain dari gugus sulfhidril, fungsi antioksidan HSA juga berasal dari asam amino metionin yang diketahui memiliki potensi antioksidan serta adanya ikatan antara HSA dengan ion tembaga, kobalt, nikel, zink dan besi pada bagian *N-terminal*.<sup>20</sup> Ikatan dengan ion ini akan menghambat produksi radikal bebas dan peroksidasi lipid.<sup>20,47</sup>

HSA juga diketahui memiliki tempat ikatan untuk karbohidrat. Oksidasi karbohidrat merupakan salah satu sumber ROS dan RNS utama dalam tubuh. Adanya ikatan albumin dengan karbohidrat teroksidasi, akan menimbulkan efek proteksi terhadap bahaya radikal bebas.<sup>40</sup>

Belakangan ini, HSA dimanfaatkan untuk mengukur status nutrisi pasien. Pada lansia dan pasien yang telah lama dirawat dirumah sakit sering dijumpai adanya PEM yang berujung pada penurunan HSA (hipoalbuminemia).<sup>16,47</sup> Beberapa penelitian bahkan mengaitkan dan menjadikan HSA sebagai petanda prognostik kematian karena fungsinya yang sangat besar pada tubuh manusia.<sup>47</sup>

### **2.2.6 Oksidasi Albumin**

Protein terutama HSA, menjadi senyawa yang paling rentan terkena dampak oksidan karena jumlahnya yang banyak dan keberadaannya yang terus menerus beredar ke seluruh tubuh.<sup>45</sup> Peningkatan oksidasi berhubungan dengan usia dan proses menua. Penelitian menunjukkan derajat oksidasi protein pada kelompok usia



lanjut lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok usia lebih muda oleh karena adanya peningkatan produksi ROS dan penurunan kadar antioksidan.<sup>12</sup>

Oksidasi menyebabkan modifikasi molekul protein. Modifikasi ini meliputi karbonilasi, glikasi, sisteinilasi, dan lain sebagainya. Modifikasi pada struktur HSA akan mengubah konformasi domain dan *binding site* sehingga mengakibatkan terjadinya penurunan aktivitas ligan, kapasitas ikatan obat, aktivitas antioksidan serta meningkatkan metabolisme dan eliminasi HSA.<sup>21</sup> Penurunan kapasitas ikatan molekul HSA pada kondisi teroksidasi akan meningkatkan toksisitas banyak senyawa terutama obat dan mengubah farmakodinamik obat sehingga mengganggu efek kerja obat dalam tubuh.<sup>41</sup>

Modifikasi protein terpenting dalam kondisi stres oksidatif adalah glikasi. Glikasi adalah reaksi non enzimatis spontan yang terjadi akibat interaksi antara protein dengan gula.<sup>21</sup> Pada kondisi normal, tingkat glikasi HSA sebesar 10%.<sup>46</sup> Gula seperti glukosa, galaktosa, fruktosa, ribosa, asam sialik, manosa, glukosa 6-fosfat, gliseraldehid, dan fukosa diketahui dapat menyebabkan glikasi protein (*glycating agent*). Efisiensi glikasi dipengaruhi oleh sifat alamiah dan anomerisasi dari gula yang terlibat dalam reaksi.<sup>40</sup>

Proses glikasi HSA dimulai dengan reaksi *schiff-base* antara gugus karbonil gula dengan gugus amino HSA yang berlangsung secara reversibel. Lokasi utama glikasi HSA adalah pada asam amino Arginin-410 (Arg-410) dan Lisin-525 (Lys-525).<sup>48</sup> Residu ini lebih mudah terglykasi karena sifatnya yang lebih nukleofil.<sup>40</sup> HSA kemudian akan mengalami proses penyusunan ulang amadori yang akan membentuk amin sekunder dan menyebabkan terbukanya gugus karbonil protein.<sup>21</sup>

Tahap akhir reaksi adalah kaskade reaksi *irreversibel* membentuk produk akhir berupa AGE.<sup>40</sup>

AGE memiliki perbedaan struktur dengan HSA sehingga memiliki aktivitas biologis yang berbeda dengan HSA.<sup>40</sup> Karakteristik kimiawi utama AGE adalah gugus *N-(carboxymethyl)lysine* (CML), pentosidine, pirlalin, and imidazolone.<sup>48-50</sup> Ikatan silang protein-AGE menghasilkan pembentukan argergat mirip deterjen yang tidak larut dalam air yang akan menyebabkan pembukaan sebagian gugus hidrofobik pada permukaan HSA yang pada fase akhir memicu pembentukan senyawa amyloid nanofibriler.<sup>40,49</sup>

Glikasi albumin memiliki implikasi klinis penting dan berkaitan erat dengan kejadian retinopati, nefropati, alzheimer, neuropati dan penyakit jantung koroner. Produk glikasi albumin dapat berikatan dengan *receptor of advanced glycation endproduct* (RAGE). Pengikatan AGE ke RAGE akan mengubah sistem pensinyalan dan pengenalan sel.<sup>51</sup> Beberapa studi *in vitro* menunjukkan glikasi albumin meningkatkan aktivasi dan agregasi platelet eritrosit. Implikasi patogenik lain dari glikasi albumin dapat terlihat dari metabolisme glukosa baik pada sel otot serat lintang maupun pada sel adiposa. Penelitian pada hewan coba membuktikan glikasi albumin meningkatkan produksi ROS intrasel dan menghambat uptake glukosa ke dalam sel sehingga memperparah kondisi resistensi insulin dan mikroangiopati.<sup>40</sup> Paparan kronis terhadap glikasi albumin menyebabkan penurunan ekspresi *heat shock protein 70* (HSP 70) yang penting dalam reaksi *refolding* protein yang mengalami kerusakan.<sup>52</sup>

### 2.2.7 Hipoalbuminemia

Hipoalbuminemia adalah kondisi dimana kadar HSA di bawah 35 g/L.<sup>50</sup> Hipoalbuminemia dapat terjadi jika terdapat gangguan dalam asupan, produksi, metabolisme dan ekskresi.<sup>53</sup>

Gangguan asupan terjadi pada kondisi malnutrisi terutama pada asupan protein (PEM).<sup>53</sup> Asupan protein perhari yang disarankan adalah sebesar 48 gr/hari pada pria di atas 19 tahun dan 40 gram/hari pada wanita di atas 19 tahun yang tidak sedang hamil dan menyusui.<sup>54</sup> Defisiensi asupan protein secara langsung akan menyebabkan penurunan asam amino, penurunan produksi asam ribonukleat, dan disgregasi retikulum endoplasma sehingga mengganggu proses sintesis HSA. Penurunan asupan protein juga terjadi pada kondisi enteropati, *inflammatory bowel disease* (IBD) dan penyakit *crohn* dimana terjadi gangguan absorpsi usus.<sup>53</sup>

Gangguan sintesis HSA dapat terjadi pada kelainan hati, kelainan sistem porta, dan defisiensi zink. Kelainan yang terjadi pada sel hati sering terjadi akibat sirosis hepatis. Timbulnya sirosis akan menurunkan jumlah sel hati fungsional serta mengganggu aliran darah porta yang berfungsi mengalirkan nutrisi dan oksigen ke jaringan hepar. Berkurangnya jumlah sel hepar fungsional dan terganggunya aliran porta akan menurunkan produksi HSA secara signifikan. Pada kondisi defisiensi zink, fungsi enzim untuk proses translasi gen ALB dan proses sintesis HSA terganggu sehingga produksi HSA akan menurun.<sup>53,55</sup> Peningkatan sitokin pro inflamasi (IL-6, TNF- $\alpha$ ) yang terjadi pada kondisi inflamasi, infeksi, stres psikologis, trauma, dan *post* operasi dapat menurunkan produksi HSA secara

signifikan melalui mekanisme peningkatan permeabilitas vaskular, peningkatan degradasi HSA, dan penurunan sintesis HSA.<sup>53,56</sup>

Gangguan metabolisme HSA dapat terjadi pada kondisi stres oksidatif. Kondisi stres oksidatif akan meningkatkan oksidasi HSA. Oksidasi HSA akan menyebabkan penurunan fungsi serta mengubah struktur HSA menjadi lebih mudah terdegradasi.<sup>57</sup> Kondisi stres oksidatif ini dapat dikurangi dengan pemberian zink, yang diketahui berperan sebagai kofaktor SOD.

Pada penyakit ginjal seperti gagal ginjal dan sindroma nefrotik dimana kemampuan filtrasi dan reabsorpsi ginjal mengalami kerusakan, ekskresi HSA akan meningkat. Peningkatan degradasi HSA akibat oksidasi juga akan meningkatkan ekskresi HSA. Kulit adalah salah satu lokasi penyimpanan HSA ekstraseluler, pada kondisi luka bakar luas, terjadi kehilangan HSA masif akibat kerusakan kulit.<sup>53</sup> Faktor-faktor lain yang dapat menyebabkan hipoalbuminemia antara lain: hidrasi berlebihan, asites, eklamsia, gagal jantung, penyakit kolagen, kanker, penggunaan kortikosteroid, kehamilan, dan tirah baring.<sup>53</sup>

Tubuh memiliki mekanisme homeostasis untuk mengatasi kekurangan defisiensi asam amino, yaitu dengan meningkatkan pemecahan protein struktural dan fungsional tubuh. Kondisi PEM berkepanjangan berakibat terjadinya *muscle wasting* dan penurunan sistem imun tubuh.<sup>53,55</sup>

Lansia rentan mengalami kondisi hipoalbuminemia terutama pada lansia yang tinggal di panti wredha dan yang menderita penyakit stadium lanjut.<sup>56</sup> Kondisi hipoalbuminemia adalah prediktor prognosis dan mortalitas. Penelitian menunjukkan setiap penurunan HSA sebesar 10 g/L akan meningkatkan risiko

mortalitas sebesar 137%, morbiditas sebesar 89%, lama rawat di ICU dan rumah sakit masing-masing sebesar 28% dan 71%, serta peningkatan penggunaan alat rumah sakit sebesar 66%.<sup>50</sup> Pasien yang keluar dari rumah sakit dalam kondisi hipoalbuminemia, setelah tiga bulan akan memiliki *5 year survival rate* 2,6 kali lebih rendah dibandingkan pasien dengan kadar HSA normal. Hipoalbuminemia juga terjadi pada kondisi PEM, sehingga HSA dapat menjadi petanda PEM.<sup>42</sup>

### **2.3 Mikromineral Zink**

Zink adalah mikromineral (*trace element*) esensial terbanyak kedua setelah besi dalam tubuh manusia.<sup>58</sup> Jumlah zink dalam tubuh manusia berkisar antara 1,5 hingga 2,5 gram atau sekitar 0,003% dari total berat tubuh. Zink ditemukan pada seluruh jaringan tubuh terutama jaringan bebas lemak dimana kadar zink dapat mencapai 30 mg/kg jaringan. Sebanyak 90% zink tersimpan didalam tulang dan otot sedangkan 10% lainnya bersifat metabolik aktif. Jumlah zink yang aktif ini sangat rentan mengalami perubahan terkait bioavailabilitas zink dalam makanan. Konsentrasi zink dalam serum berkisar antara 0,66-1,10 mcg/ml.<sup>59,60</sup>

#### **2.3.1 Struktur**

Zink adalah kation divalent terbesar kedua didalam tubuh setelah kalsium dan sering dilambangkan sebagai  $Zn^{2+}$  atau Zn(II).<sup>61,62</sup> Zink memiliki berat molekul 65,38 g/mol.<sup>62</sup> Senyawa zink murni berbentuk kristal heksagon dengan titik didih 907°C.<sup>63</sup>

### 2.3.2 Sumber

Zink tergolong mikronutrien esensial sehingga zink harus didapatkan dari luar tubuh baik melalui makanan maupun suplemen. Kebutuhan zink harian menurut Angka Kecukupan Gizi (AKG) harian dapat dilihat pada tabel 2.<sup>64</sup>

**Tabel 2.** Kebutuhan zink harian menurut AKG (mg)<sup>64</sup>

Usia	Pria	Wanita
0-6 bulan	2	2
7-12 bulan	3	3
1-3 tahun	3	3
4-8 tahun	5	5
9-13 tahun	8	8
14-18 tahun	11	9
≥ 19 tahun	11	8

Pada makanan hewani kandungan zink tergantung dari kandungan lemak karena jaringan lemak sangat sedikit mengandung zink dibandingkan jaringan otot (daging). Pada daging, kandungan zink paling banyak terdapat pada daging merah. Zink juga dapat diperoleh dalam jumlah besar pada kolustrum.<sup>65</sup>

Pada sumber nabati, kandungan zink bervariasi sesuai varietas, kelas dan lokasi penanaman. Tumbuhan hijau dan buah buahan dengan kadar air tinggi memiliki kandungan zink yang rendah. Pada gandum, zink banyak terkandung pada lapisan luar gandum, sehingga roti yang dibuat dari gandum yang telah diproses (*white bread*) kandungan zinknya jauh lebih kecil dibanding roti dari gandum tanpa pemrosesan (*wholemeal bread*). Kandungan zink dalam beberapa makan dapat dilihat pada tabel 3.<sup>65</sup>

**Tabel 3.** Kandungan zink dalam berbagai makanan<sup>65</sup>

<b>Jenis Makanan</b>	<b>Kandungan Zink (mg/100g)</b>
Susu	0.4
Keju (cedar)	2.3
Daging	1.5 – 8.7
Ikan	0.5
Telur	1.3
Kentang	0.3
Kedelai (kering)	3.0
Kacang tanah (panggang)	3.2
Jahe	4.5
Roti ( <i>wholemeal bread</i> )	2.0
Roti ( <i>white bread</i> )	0.8
Tepung maizena	2.5
Beras (diproses, mentah)	1.3
Beras (utuh, mentah)	1.4

### 2.3.3 Metabolisme

Zink dibebaskan dari makanan sebagai ion bebas.<sup>60</sup> Dalam mukosa usus halus zink terutama diabsorbsi melalui dua mekanisme. Pertama, secara aktif melalui perantara *cysteine-rich intestinal mucosal protein* (CRIP) dan *zinc transporter protein-1* (ZnTP-1). Kedua, secara pasif melalui mekanisme perbedaan saturasi (difusi). Mekanisme difusi umumnya terjadi pada subjek yang mengkonsumsi diet tinggi zink. Kedua mekanisme ini menentukan seberapa besar zink yang diserap oleh tubuh.<sup>65,66</sup>

Jumlah zink yang diabsorbsi dari makanan sulit ditentukan akibat tubuh juga mensekresikan zink ke dalam lumen usus. Jumlah zink yang diabsorbsi dari larutan zink pada subjek puasa berkisar antara 60-70%, sedangkan pada diet makanan padat, absorpsi zink kurang efisien dan bergantung dari jenis makanan. Apabila digeneralisasikan, absorpsi zink pada manusia hanya sekitar 33% saja dan lokasi terbesar absorpsi berada di ileum.<sup>65,66</sup>

Proses absorpsi zink dapat dihambat dengan adanya zat *phytate* dan polifenol dalam makanan. *Phytate* (inositol heksafosfat dan pentafosfat) adalah zat yang umum dijumpai dalam gandum, kacang-kacangan dan sayuran lainnya. *Phytate* dalam lumen usus akan berikatan dengan kation dan membentuk kompleks senyawa larut air sehingga jumlah absorpsi zink menurun.<sup>54,60</sup> Jumlah *phytate* dapat dikurangi dengan cara pemasakan, fermentasi, pembenihan, perendaman, *malting* dan penambahan enzim *phytase*.<sup>65</sup> Polifenol seperti tanin (ditemukan pada teh, kopi, *wine* dan berbagai tumbuhan herbal) memiliki radikal hidroksil yang memiliki afinitas kuat terhadap zink, sehingga menurunkan absorpsi zink.<sup>66</sup>

Keberadaan kation bivalen  $\text{Ca}^{2+}$  dan  $\text{Fe}^{2+}$  dalam lumen usus dapat menurunkan absorpsi zink sebagai akibat mekanisme inhibitor kompetitif. Interaksi antara zink dengan kation  $\text{Cu}^{2+}$  dalam konsentrasi rendah tidak menurunkan absorpsi zink, akan tetapi interaksi Zn-Cu pada diet tinggi Cu (sering pada negara dengan air terkontaminasi Cu) masih belum diketahui efeknya terhadap absorpsi zink.<sup>54</sup> Status zink tubuh diduga juga berpengaruh terhadap absorpsi zink. Kondisi defisiensi zink memicu absorpsi zink secara efisien akibat sekresi ligan eksokrin oleh pankreas. Ligan ini akan berikatan dengan zink dari makanan dan akan meningkatkan absorpsi zink.<sup>60,66</sup>

Setelah diserap, zink akan di transport oleh protein transferin menuju ke hati melalui sirkulasi portal. Di dalam hati, 80% zink akan digabungkan dengan protein albumin dan sisanya dengan protein  $\alpha 2$ -mikroglobulin untuk kemudian ditransport ke seluruh tubuh. Zink juga digunakan untuk membentuk *metalloenzym*.<sup>30,65</sup> Ikatan zink pada HSA lebih lemah dibandingkan ikatan zink pada  $\alpha 2$ -mikroglobulin,



sehingga bila avabilitas HSA menurun (seperti pada kondisi PEM, sirosis hati, dan proteinuria) maka bioavabilitas zink akan menurun karena zink lebih sulit dilepas ke jaringan akibat ikatan yang kuat dengan  $\alpha$ 2-mikroglobulin.<sup>30</sup>

Ekskresi zink terutama terjadi dalam traktus gastrointestinal (50% dari total zink tubuh) melalui proses sekresi ke dalam lumen usus dan deskuamasi sel mukosa usus. Proses sekresi ini penting untuk menjaga homeostasis zink. Apabila tubuh mengalami defisiensi zink, zink yang disekresi oleh sel usus ini akan diserap kembali ke dalam tubuh, meskipun tetap ada sebagian kecil yang akan hilang.<sup>65-67</sup> Ekskresi zink juga dapat terjadi melalui urin, deskuamasi epitel, keringat, semen, rambut dan darah menstruasi.<sup>60</sup>

#### **2.3.4 Fungsi**

Fungsi zink sangat beragam dalam tubuh manusia. Secara umum, zink memiliki tiga fungsi biologi utama dalam tubuh yaitu fungsi katalitik, fungsi struktural dan fungsi regulasi.<sup>68</sup> Fungsi katalitik zink adalah sebagai kofaktor esensial pada lebih dari 300 enzim dan 2000 faktor transkripsi dalam tubuh.<sup>69</sup> Tidak seperti senyawa metal lainnya, zink ditemukan pada enam kelas enzim utama pada manusia, yaitu: oksidoreduktase, transferase, hidrolase, liase, isomerase dan ligase serta terdapat pula pada enzim RNA polymerase, alkohol dehidrogenase, karbonik anhidrase dan alkali fosfatase. Peran struktural zink dalam enzim adalah sebagai akseptor elektron dan memfasilitasi pembentukan struktur tiga dimensi enzim. Pembentukan struktur tiga dimensi terutama terjadi akibat reaksi *chelation* antara zink dan asam amino histidin dan sistein membentuk *zinc finger*.<sup>60,68</sup> *Zinc finger* adalah domain kecil dalam molekul protein dimana zink berperan struktural dalam

menjaga stabilitas domain tersebut. *Zinc finger* memiliki peran besar dalam tubuh terutama dalam proses replikasi, perbaikan, translasi dan transkripsi DNA serta sintesis protein.<sup>44,54</sup> Fungsi regulasi zink adalah sebagai regulator ekspresi gen. Zink berperan dalam ekspresi gen *metallothionein*, proliferasi, aktivitas apoptosis dan protein kinase C serta pensinyalan melalui sinaps.<sup>54,60,68</sup>

Zink esensial untuk menjaga integritas sistem imun. Pada sistem imun non spesifik, zink berfungsi memperkuat sistem imun alamiah tubuh dengan meningkatkan aktivitas fagosit serta produksi komplemen C3, IL-6, dan TNF- $\alpha$  serta berperan dalam perkembangan sel *natural killer* (NK) dari sel CD34+ melalui peningkatan ekspresi faktor transkripsi GATA-3. Pada sistem imun spesifik, zink berperan dalam peningkatan proliferasi dan penghambat apoptosis sel B serta berperan sebagai kofaktor hormon *thymulin* yang esensial untuk diferensiasi dan fungsi sel T. lebih lanjut, zink mempengaruhi keseimbangan sel Th1 dan sel Th2 dengan mempengaruhi produksi *interferon- $\gamma$*  (IFN-  $\gamma$ ), IL-2, IL-4, IL-6, IL-10 dan TNF- $\alpha$ .<sup>68</sup>

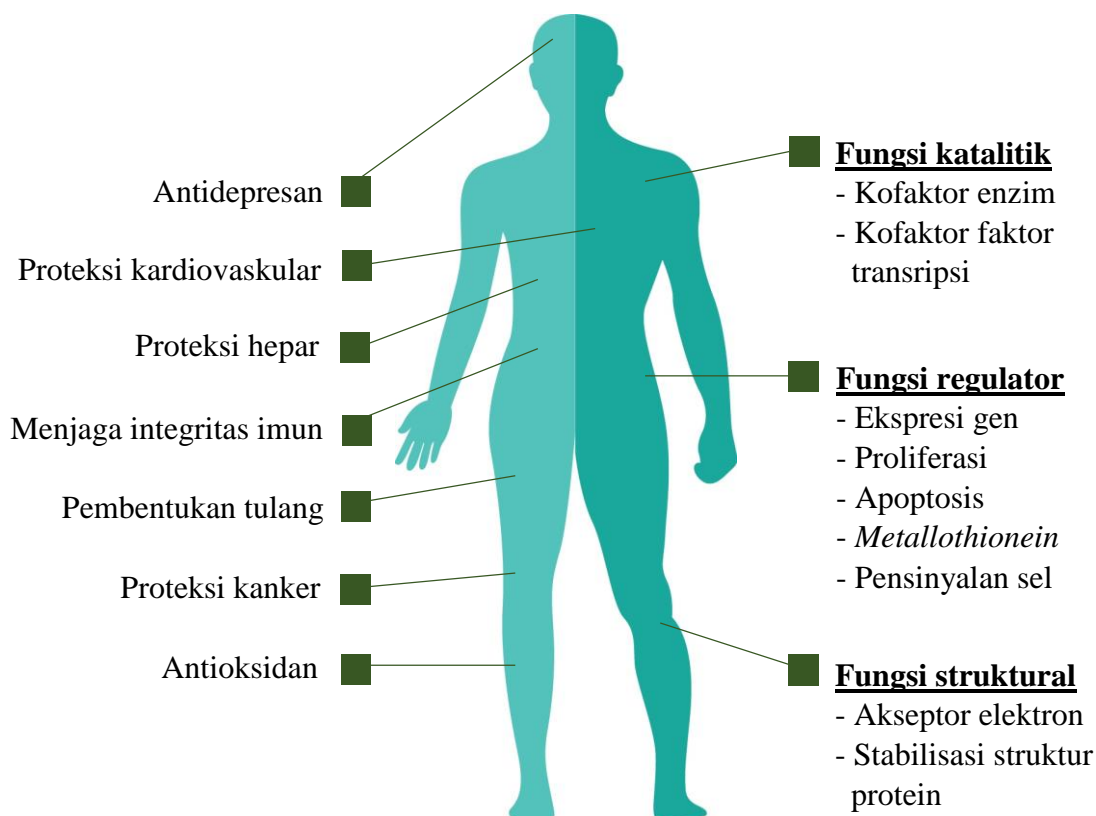
Zink dapat berfungsi sebagai antidepresan di otak dengan cara menghambat ekspresi gen *brain derived neurotrophic factor* dan peningkatan *zinc synaptic pool* di hipokampus. Zink juga dapat mencegah terjadinya penyakit alzheimer melalui interaksi antara zink dan tembaga dengan *neocortical  $\beta$ -amyloid*.<sup>68</sup>

Peran zink dalam pertumbuhan adalah meningkatkan pembentukan tulang dengan cara menstimulasi proliferasi osteolast, aktivasi alkali fosfatase (ALP), menstimulasi sintesis kolagen serta menghambat osteoklas dan resorpsi tulang.<sup>70</sup> Pada sistem kardiovaskular, zink bersifat protektif terhadap penyakit

kardiovaskular dan hipertensi dengan menjaga integritas sel endotel dan menurunkan oksidasi LDL. Zink juga berpotensi mencegah berkembangnya sel kanker.<sup>7,68</sup>

Pada hati, zink berperan dalam metabolisme protein, asam lemak dan glikolisis.<sup>71,43</sup> Zink juga diketahui terlibat dalam metabolisme alkohol dalam sel hati. Defisiensi zink akan mengganggu proses metabolisme alkohol sehingga toksisitasnya akan meningkat.<sup>44</sup> Zink juga memiliki kemampuan proteksi sel hati dari CCl<sub>4</sub> melalui ekspresi gen *metallothionein*. Lebih lanjut, zink berperan dalam perbaikan luka dan integritas mukosa.<sup>71</sup>

Zink memiliki fungsi antioksidan.<sup>72</sup> Potensi antioksidan zink terjadi melalui beberapa mekanisme. Pertama, zink menurunkan produksi ROS dengan cara menghambat NADPH *oxidase* dan iNOS, yang mana merupakan enzim yang mengkatalisis produksi ROS pada metabolisme aerob dan peroksidasi lipid. Kedua, zink adalah kofaktor enzim SOD, glutathione, katalase yang berfungsi mengubah ROS menjadi H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Ketiga, zink akan berkompetisi dengan Fe<sup>2+</sup> dan Cu<sup>2+</sup> untuk berikatan dengan membran sel dan protein sehingga pembentukan ROS dari H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> akan terhambat. Keempat, zink meningkatkan produksi *metallothionein*, suatu polipeptida dengan berat molekul kecil (4-8 kDa) yang mengandung asam amino sistein tanpa ada kandungan asam amino aromatik maupun histidin yang merupakan *scavenger* ROS poten.<sup>7,69,73</sup>



**Gambar 3.** Fungsi zink dalam tubuh<sup>7,54,60,68-74</sup>

### 2.3.5 Defisiensi Zink

Kondisi nutrisi zink sulit diukur melalui pemeriksaan laboratorium karena distribusinya yang sangat luas dalam tubuh. Kadar zink serum atau plasma adalah pemeriksaan yang umum digunakan untuk evaluasi defisiensi zink namun pemeriksaan ini tidak dapat menggambarkan kondisi zink sebenarnya dalam tubuh akibat kontrol homeostatis yang sangat ketat. Pemberian suplementasi zink biasanya dilakukan apabila terdapat faktor risiko (misalnya asupan kalori tidak adekuat, alkoholisme, penyakit pencernaan) dan gejala defisiensi zink.<sup>64</sup>

Defisiensi zink terjadi karena asupan zink di bawah RDA, penurunan konsentrasi HSA karena meningkatnya volume plasma atau berkurangnya jumlah HSA plasma akibat oksidasi dan PEM, peningkatan ambilan jaringan pada kondisi

infeksi, trauma akut dan stres, perubahan hormonal, dan peningkatan ekskresi zink. Kondisi defisiensi zink juga dapat terjadi pada penyakit akrodermatitis enteropatika dimana terjadi malabsorpsi zink akibat kelainan autosomal resesif pada gen transporter zink.<sup>60</sup>

Pada kondisi defisiensi, penurunan jumlah zink jaringan tidak merata. Penurunan zink terbesar terjadi di tulang, hati, testis dan plasma sedangkan kandungan zink pada jaringan otot serat lintang, kulit dan jantung relatif konstan.<sup>60</sup> Secara umum, gejala defisiensi zink tidak spesifik, meliputi: dermatitis, retardasi pertumbuhan, diare, alopesia, glositis, penurunan berat badan, kelainan neurologis, distrofi kuku, hipofungsi tetis, disfungsi sistem imun, peningkatan oksidatif stres, dan peningkatan pembentukan sitokin pro inflamasi.<sup>60,69,72</sup> Defisiensi zink juga meningkatkan faktor risiko seseorang untuk menderita kanker, penyakit kardiovaskular, anemia, kelainan fungsi ginjal, osteoporosis serta meningkatkan morbiditas dan mortalitas berbagai penyakit.<sup>72,75</sup>

Pada lansia defisiensi zink menyebabkan peningkatan degenerasi, penurunan imunokompetensi, penurunan pengecap (*hypoguesia*), penurunan penyembuhan luka, pembatasan fungsi neurologis dan psikologis, serta penurunan toleransi glukosa.<sup>60</sup> Penurunan fungsi pengecap akan menurunkan asupan makanan yang akan memperparah kondisi defisiensi zink serta dapat berujung menjadi PEM.<sup>73</sup>

### **2.3.6 Supplementasi zink**

Kebutuhan zink pada dewasa menurut AKG adalah 11 mg/hari pada pria dan 8 mg/hari pada wanita usia di atas 60 tahun. Dosis yang disarankan untuk defisiensi zink ringan adalah dua sampai tiga kali AKG sedangkan pada defisiensi zink sedang

sampai berat adalah empat sampai lima kali AKG selama enam bulan dan tidak melebihi dosis toleransi (40mg/hari pada dewasa) dalam jangka waktu lama. Suplemen zink yang dijual dipasaran umumnya berisi 7-80 mg zink oksida atau diformulasikan dengan asetat, glukonat dan sulfat (tabel 4).<sup>72</sup>

**Tabel 4.** Dosis suplementasi zink<sup>72</sup>

<b>Preparat zink</b>	<b>Kadar zink (mg)</b>
Zink asetat, 30% zink, 25mg	7,5
Zink asetat, 30% zink, 50mg	15
Zink glukonat, 14,3% zink, 50mg	7
Zink glukonat, 14,3% zink, 100mg	14
Zink sulfat, 23% zink, 110mg	25
Zink sulfat, 23% zink, 220mg	50
Zink oksida, 80% zink, 100mg	80

Penggunaan suplementasi zink secara kronik hingga dosis 40mg/hari pada dewasa dianggap aman. Penggunaan zink di atas batas aman secara kronis dapat menyebabkan penurunan sistem imun, penurunan HDL, anemia mikrositik hipokromik, dan peningkatan risiko kanker prostat. Penggunaan zink di atas batas aman kontraindikasi pada ibu hamil dan menyusui dengan status gizi yang baik.<sup>72</sup>

*Adverse effect* yang biasa terjadi setelah penggunaan suplemen dengan dosis tinggi diantaranya *metallic taste*, mual, muntah, nyeri perut, diare, penurunan imunitas, penurunan simpanan tembaga tubuh, infeksi saluran kencing, dan nefrolitiasis. Zink dapat menghambat absorpsi penisilamin (cuprimin), tetrasiklin, quinolon dan tembaga. Suplementasi besi dan *phytate* akan menghambat absorpsi zink sehingga penggunaan bersama harus diberi jarak setidaknya dua jam sebelum dilakukan suplementasi zink.<sup>72</sup>

## 2.4 Senam lansia

Senam lansia merupakan rangkaian gerakan yang dirancang khusus bagi para lansia. Gerakan senam lansia merupakan gerakan kegiatan sehari-hari yang dipadukan dengan musik lembut dan tidak menghentak-hentak serta menimbulkan suasana santai. Senam lansia bersifat *low impact*, dimana gerakan yang dipilih adalah gerakan yang tidak menimbulkan beban. Senam lansia dilakukan secara teratur dua sampai tiga kali seminggu dan setiap gerakannya dibatasi hanya 8-16 kali hitungan.<sup>76</sup>

Senam lansia dirancang untuk meningkatkan kesehatan fisik, mental dan sosial lansia.<sup>76</sup> Penurunan stres psikis diketahui dapat memperbaiki sistem imun sehingga mencegah timbulnya berbagai penyakit. Penelitian menunjukkan aktivitas fisik secara teratur direkomendasikan untuk menjaga kesehatan dan mencegah timbulnya penyakit kronis. Aktivitas fisik teratur juga terbukti mengurangi lemak dan menambah otot, berfungsi proteksi terhadap penyakit terkait usia, meningkatkan aktivitas antioksidan serta meningkatkan resistensi terhadap kerusakan akibat oksidan.<sup>7</sup>