

HUBUNGAN KADAR ZINK SERUM DENGAN FUNGSI KOGNITIF PADA LANJUT USIA

THE ASSOCIATION BETWEEN SERUM ZINC LEVEL AND COGNITIVE FUNCTION IN ELDERLY PEOPLE

Prabaningrum Widyasmoro Prasetyanti,* Hexanto Muhartomo,* Maria Immaculata Widiastuti*

ABSTRACT

Background: Dietary food intake can influence brain function, including zinc that has its higher level at hippocampus and amygdala. The most vulnerable age group that were exposed to zinc deficiency is elderly people >60 years. Zinc deficiency can lead to cognitive dysfunction, so early detection is required.

Aims: To analyze the association between zinc serum levels with cognitive function in elderly people.

Method: This research is an analytic observational research with cross sectional design. The subjects were elderly who fulfilled inclusion and exclusion criteria in Tresna Wredha Nursing Home, Semarang from May 1st, 2017 to November 30th, 2017. The nutritionist evaluated the diet at nursing home by food recall, and the result of zinc diet was poor. Basic data were collected by interviewing the respondents with questionnaire, zinc serum level taken, and cognitive function assessed using Montreal Cognitive Assessment (MoCA) at the same time. The data was analyzed by bivariate analysis, and multivariate test with independent sample Kruskal-Wallis test, considered significant if $p < 0.05$.

Result: There were 47 subjects, with 48.9% had ≤ 12 years duration of education, 6.4% with obesity BMI, 59.6% with hypertension, 14.9% were smokers, 31.9% had anemia, 34% had hypercholesterolemia and 8.5% subjects with hypoproteinemia. Based on serum zinc levels 6.4% of subjects had zinc deficiency, 83% had normal low serum zinc levels, and 18.6% had normal high serum zinc levels. There was significant association between zinc serum levels, education, and hypertension with cognitive function. Based on multivariate test, a low zinc serum level had 8 times the risk of experiencing cognitive impairment.

Discussion: There was a correlation between zinc serum levels and cognitive function in elderly people.

Keyword: Cognitive function, elderly people, zinc serum level

ABSTRAK

Pendahuluan: Asupan makanan memengaruhi fungsi otak, termasuk zink yang banyak terdapat di otak terutama hipokampus dan amigdala. Kelompok usia paling rentan terhadap defisiensi zink adalah orang dewasa berumur >60 tahun. Kekurangan zink dapat menyebabkan gangguan fungsi kognitif sehingga diperlukan deteksi dini.

Tujuan: Menganalisis hubungan kadar zink serum dengan fungsi kognitif pada lanjut usia.

Metode: Penelitian ini merupakan observasional analitik dengan desain potong lintang. Subjek penelitian adalah lanjut usia yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi di Panti Sosial Tresna Wredha, Semarang. Penelitian dilakukan mulai 1 September 2017 hingga 31 Januari 2018. Dilakukan perhitungan diet oleh ahli gizi dengan *food recall*, dengan hasil asupan zink kurang. Data diperoleh dengan wawancara, pemeriksaan kadar zink serum, bersamaan dengan penilaian fungsi kognitif menggunakan *Montreal Cognitive Assessment* Indonesia (MoCA-Indo). Analisis data dengan uji bivariat dan uji multivariat menggunakan uji *independent sample Kruskal-Wallis*, dianggap bermakna bila nilai $p < 0,05$.

Hasil: Terdapat 47 subjek, dengan persebaran subjek dengan lama pendidikan ≤ 12 tahun 48,9%, subjek obesitas 6,4%, subjek dengan hipertensi 59,6%, subjek perokok 14,9%, subjek dengan anemia 31,9%, subjek hiperkolesterolemia 34% dan subjek hipoproteinemia 8,5%. Didapatkan 6,4% mengalami defisiensi zink, 83% memiliki kadar zink serum normal rendah, dan 18,6% memiliki kadar zink normal tinggi. Terdapat hubungan bermakna antara kadar zink serum, lama pendidikan, dan hipertensi dengan fungsi kognitif. Analisis multivariat menunjukkan kadar zink serum yang rendah memiliki risiko 8 kali lebih besar untuk mengalami gangguan kognitif.

Diskusi: Terdapat hubungan bermakna antara kadar zink serum dengan fungsi kognitif pada lanjut usia.

Kata Kunci: Fungsi kognitif, kadar zink serum, lanjut usia

*Bagian Neurologi FK Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi, Semarang. **Korespondensi:** prabaningrumprasetyanti@gmail.com.

PENDAHULUAN

Zink merupakan mikronutrien yang dibutuhkan tubuh, namun hanya diperoleh dari asupan makanan karena tidak bisa dikonversi dari zat gizi lain. Zink

banyak terdapat di otak terutama hipokampus dan amigdala. Kekurangan zink akan menyebabkan gangguan fungsi kognitif, respons tingkah laku dan emosi. Umur juga merupakan faktor penting dalam

terjadinya defisiensi zink, dimana kelompok usia yang paling rentan terhadap defisiensi zink adalah usia >60 tahun karena kekurangan asupan zink dan gangguan absorpsi.¹⁻² Asupan makanan memengaruhi fungsi otak, termasuk zink yang turut memengaruhi fungsi kognitif. Hal ini didukung oleh penelitian Zukowska dkk bahwa prevalensi gangguan kognitif ringan pada lanjut usia yang mengalami defisiensi zink sebanyak 28%.³⁻⁴

Zink adalah mikromineral yang ada di dalam jaringan tubuh manusia yang bersifat esensial. Penyerapan zink terutama di duodenum dan jejunum. Dalam plasma sekitar 30% zink berikatan dengan 2- α -makroglobulin, 66% berikatan dengan albumin dan 2% membentuk senyawa kompleks dengan histidin dan sistein. Zink diangkut oleh albumin dan transferin masuk aliran darah dan di bawa ke hepar. Kelebihan zink disimpan hepar dalam bentuk *methallothionein* (MT), sementara lainnya dibawa ke pankreas dan jaringan tubuh lain. Kelebihan zink akan diekskresikan ke gastrointestinal dan integumen.⁵⁻⁶

Usia lanjut mudah menderita defisiensi, terutama jika mengonsumsi makanan rendah zink dan jika terdapat gangguan absorpsi. Absorpsi zink dipengaruhi oleh kondisi malnutrisi, vegetarian, interaksi zat gizi dan obat-obatan, serta neoplasma. Adanya gangguan ginjal serta gangguan hepar dapat menghambat transportasi zink di dalam darah. Absorpsi zink dipercepat oleh protein kedelai, protein histidin, metionin, sistein, glukosa, laktosa, vitamin A dan vitamin B6. Absorpsi zink dihambat oleh tembaga, zat besi, mangan, aluminium hidroksida dan kalsium fosfat. Fitat pada kacang-kacangan, biji-bijian, gandum, dan padi-padian dapat mengikat zink, sehingga sulit bagi tubuh untuk dapat mengabsorpsinya. Obat diuretik dapat mengurangi absorpsi zink dengan meningkatkan ekskresi. Kontrasepsi oral dapat menurunkan kadar zink dalam darah. Albumin dan transferin merupakan alat transpor zink yang merupakan senyawa protein dalam tubuh, sehingga kadar zink dipengaruhi kadar albumin dan transferin.⁷

Menurut sumber dari *Recommended Dietary Allowance* (RDA), kadar zink yang diperlukan

untuk pria dewasa (>14 tahun) adalah 11mg/hari, sementara untuk wanita dewasa (>19 tahun) yaitu 8mg/hari. Status zink pada tubuh dapat ditentukan dengan pengukuran konsentrasi zink serum dan plasma, konsentrasi zink eritrosit, leukosit, neutrofil, dan pada rambut. Pengukuran konsentrasi zink darah berperan dalam menegakkan diagnosis defisiensi zink; kadar zink <40ug/dL disebut defisiensi berat dan 40-60ug/dL disebut defisiensi ringan. Faktor perancu dalam hipozinkemia sebagai fase akut infeksi dapat menjadikan bias. Zink serum adalah indikator yang secara luas sering dipakai untuk menentukan status zink, dimana kadar zink normal pada serum berkisar 70–150ug/dL.^{5,8}

Zink mempunyai peranan sebagai produk neurosekretori atau kofaktor yang berkonsentrasi tinggi dalam vesikel sinaptik pada bagian spesifik neuron, yang disebut *zinc-enriched neurons* (ZEN). Pada sistem saraf pusat, zink ditemukan dalam kadar tinggi di hipokampus, amigdala, striatum dan neokorteks. Zink vesikular terdapat sekitar 5–15% zink di otak, terutama pada vesikel glutamat, semua ZEN bersifat glutamat-ergik. Zink bertindak sebagai neuromodulator dan dapat menghambat GABA-*ergic* sinaps. Zink dapat meningkatkan konduksi reseptor AMPA (*AMPA*/ *α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor*) namun menghambat konduksi reseptor NMDA (*NMDAR*/N-metil-D-aspartat).⁵⁻⁷ Respons *hippocampal* zink terhadap defisiensi zink, menggambarkan kadar zink perifer. Penurunan kadar zink serum dapat menurunkan *pool* zink di perifer, yang memberikan sinyal pada sistem *hypothalamo-pituitary-adrenocortical* (HPA), yang kemudian akan direspons oleh *blood-brain barrier* (BBB) untuk menjaga homeostasis zink di otak. Astrosit kemudian akan menurunkan kadar zink serum dan mencegah kehilangan zink di otak. Zink dilepaskan dari sinaps neokortikal glutamat-ergik ke sirkulasi darah, sehingga kadar zink serum dapat menggambarkan zink di sinaps. Hal ini menunjukkan bahwa kadar zink serum juga menggambarkan kadar zink dalam cairan serebrospinal.⁸

Diperkirakan 10% dari total zink berada di otak dan berada pada neuron di hipokampus, menempati

lumen vesikel sinaps yang berisi glutamat. Jika terjadi depolarisasi dan fusi antara vesikel sinaptik dan membran prasinaps maka akan terjadi pelepasan sejumlah besar zink bersama dengan glutamat. Zink ikut berperan dalam neuromodulator pada sinaps yang bersifat glutaminergik. Selanjutnya akan terjadi mekanisme yang melibatkan NMDA, yang akan mengasosiasikan peristiwa-peristiwa di dalam memori. Bila terjadi defisiensi zink maka akan menghambat reseptor NMDA dan terjadi gangguan penghantaran stimulus yang diterima oleh akson dan neuron sehingga akan terjadi gangguan memori.⁸⁻⁹

Kadar zink serum dapat menurun sesuai usia, yaitu kadar *Zinc transporter 3* (ZnT3) ini akan menurun seiring usia. *Zinc transporter 3* merupakan pompa zink yang mengisi vesikel sinaptik dengan zink. Vesikel ini akan menyekresi zink ke sinaps dengan perantara ZnT3. Aktivitas *calcineurin* meningkat dengan paparan β -amiloid dan dihambat oleh zink. Hal ini membuktikan bahwa defisiensi zink dapat menurunkan fungsi neuron dan meningkatkan kerusakan neuron, yang akan menyebabkan penurunan kognitif.⁶ Zink dilepaskan dari *methallotionein* oleh disulfida, yang akan meningkat pada stres oksidatif. *Methallotionein* merupakan penghambat radikal bebas, dan zink dapat menurunkan stres oksidatif. Zink juga merupakan inhibitor *nitric oxide synthase* poten.^{6-7,10}

Zink penting dalam patogenesis penyakit Alzheimer, berperan dalam modulasi jalur *Brain Derived Neurotrophic Factor* (BDNF)-*tyrosine kinase reseptor B* (TrkB). BDNF diproduksi sebagai bentuk inaktif (pro-BDNF). Namun begitu diaktifkan menjadi BDNF, berperan dalam ketahanan neuronal dan diferensiasi neuronal, dan mempertahankan struktur sinaptik. Zink dapat menginduksi pematangan BDNF dari pro-BDNF melalui aktivasi *matrix metalloproteinase* (MMP) dan aktivasi TrkB sinaptik dengan mengaktifkan aktivitas kinase. Pada orang tua, kadar BDNF menurun, namun zink menginduksi aktivitas MMP-2 dan MMP-9 yang dapat meningkatkan kadar BDNF. MMP berperan dalam degradasi β -amiloid, dimana zink tersebut dapat meningkatkan MMP sehingga berefek neuroprotektif.⁸⁻¹⁰

TUJUAN

Untuk mengetahui hubungan kadar zink serum dan fungsi kognitif pada lanjut usia.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian observasional potong lintang, pada subjek lanjut usia yang memenuhi kriteria penelitian yaitu sejumlah 47 responden. Penelitian dilakukan di Panti Sosial Tresna Wredha Pucang Gading (PST-WPG), Semarang pada tanggal 1 September 2017-31 Januari 2018. Kriteria inklusi yaitu lanjut usia berumur 60-75 tahun, dapat membaca dan menulis, serta setuju berpartisipasi. Kriteria eksklusi penelitian yaitu riwayat lesi struktural otak (stroke, cedera kepala sedang dan cedera kepala berat, infeksi otak, tumor otak, *normal pressure hydrocephalus*) dalam 3 bulan terakhir, adanya gangguan kognitif sebelumnya, depresi, riwayat penyakit neurologis (diabetes melitus, Parkinson, epilepsi), gangguan fungsi ginjal yang rutin menjalani hemodialisis, gangguan fungsi tiroid, dan riwayat suplementasi zink dalam 3 bulan terakhir.

Penelitian diawali dengan pengukuran kandungan gizi dan menu yang setiap hari dikonsumsi para lanjut usia (lansia), oleh ahli gizi melalui metode *food recall*. Hal ini dengan asumsi bahwa semua subjek memperoleh porsi makanan yang sama. Berdasarkan perhitungan, didapatkan hasil bahwa rerata kadar zink yang didapat dari makanan sehari-hari di panti sosial adalah 5,17mg/hari. Berdasarkan sumber *Recommended Dietary Allowance* (RDA), kadar zink yang terkandung dalam asupan makanan pada lanjut usia di Panti Sosial Tresna Wredha Pucang Gading, Semarang masih kurang untuk kebutuhan harian.⁷

Lanjut usia yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi diberikan penjelasan dan diminta persetujuannya pada *informed consent*. Anamnesis, pemeriksaan fisik serta pengambilan sampel darah dilakukan di PST-WPG. Anamnesis dengan pengisian data pada kuesioner meliputi informasi mengenai usia, jenis kelamin, lama pendidikan, riwayat penyakit, dan merokok. Dilakukan pemeriksaan skala depresi geriatri dan skrining gangguan kognitif

dengan menggunakan INA-AD8. Pemeriksaan fungsi kognitif pada lanjut usia dilakukan dengan menggunakan instrumen MoCA-Ina. Pemeriksaan fisik meliputi pemeriksaan umum dan neurologi. Subjek menjalani pemeriksaan laboratorium yang meliputi kadar zink serum, kolesterol serum, hemoglobin serum, gula darah sewaktu, serta protein total. Sampel darah diperiksa di laboratorium, dilakukan pencatatan hasil dan dilakukan analisis.

Analisis bivariat dilakukan dengan analisis Fisher atau Kruskal-Wallis dengan batas kemaknaan $p < 0,05$. Hasil analisis bivariat dengan $p < 0,25$ dianalisis lebih lanjut dengan uji multivariat *independent sample* Kruskal-Wallis dengan analisis *post-Hoc*.

HASIL

Karakteristik demografi dan klinik subjek penelitian dapat dilihat pada Tabel 1. Pada analisis bivariat didapatkan tidak ada hubungan yang bermakna antara jenis kelamin dan fungsi kognitif ($p=1,000$). Namun terdapat hubungan yang bermakna antara lama pendidikan dan fungsi kognitif ($p=0,039$) (Tabel 1).

Hanya sebagian kecil subjek penelitian yang mengalami obesitas dan tidak didapatkan hubungan bermakna dengan gangguan fungsi kognitif. Lebih dari 50% lansia di PST-WPG mengalami hipertensi dan ternyata bermakna terhadap gangguan fungsi kognitif. Lansia yang merokok hanya sebanyak 7 subjek (14,9%) dan tidak didapatkan hubungan yang bermakna antara merokok dengan gangguan fungsi kognitif (Tabel 1).

Berdasarkan pemeriksaan kadar zink serum, didapatkan 3 subjek (6,4%) mengalami defisiensi zink, 39 subjek (83%) memiliki kadar zink serum yang normal rendah, dan 5 subjek (18,6%) memiliki kadar zink yang normal tinggi. Pada analisis statistik antara kadar zink serum dengan fungsi kognitif menggunakan uji Kruskal-Wallis didapatkan hubungan yang bermakna antara kadar zink serum dengan fungsi kognitif (Tabel 1).

Berdasarkan pemeriksaan MoCA-Ina, terdapat 36 subjek (76,6%) mengalami gangguan pada domain visuospasial/eksekutif, gangguan domain memori

pada 38 subjek (80,9%), gangguan domain atensi pada 25 subjek (53,2%), gangguan domain bahasa pada 17 subjek (36,2%), dan gangguan orientasi pada 12 subjek (25,5%). Pada analisis statistik bivariat, tidak didapatkan hubungan yang bermakna antara masing-masing domain dengan kadar zink serum.

Berdasarkan penelitian, didapatkan 4 subjek (8,5%) mengalami hipoproteinemia. Terdapat hubungan yang bermakna antara hipoproteinemia dengan kadar zink serum (Tabel 2).

Analisis multivariat menunjukkan bahwa hipertensi, kadar zink serum dan hipertensi merupakan variabel bebas yang bermakna berhubungan dengan fungsi kognitif (Tabel 3).

PEMBAHASAN

Pada penelitian ini tidak didapatkan hubungan yang signifikan antara jenis kelamin dan fungsi kognitif pada lanjut usia, sesuai dengan penelitian studi kohort berbasis populasi oleh *Einstein Aging Study* di Amerika Serikat menyatakan tidak ada hubungan antara jenis kelamin dan gangguan kognitif.¹¹ Tidak ditemukan perbedaan insiden demensia Alzheimer maupun demensia vaskular di kalangan laki-laki dan perempuan.¹²

Penelitian ini menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara pendidikan dan fungsi kognitif. Hal ini sesuai dengan penelitian Edwards dkk yang menyatakan hubungan yang bermakna antara lama pendidikan dengan fungsi kognitif, dimana pendidikan merupakan faktor proteksi bagi fungsi kognitif.¹³ Subjek dengan pendidikan yang lebih tinggi akan lebih mampu untuk mempertahankan dan meningkatkan fungsi kognitif.

Pada penelitian ini secara statistik tidak terdapat hubungan yang bermakna antara obesitas dengan fungsi kognitif pada lanjut usia. Hal ini sesuai dengan penelitian Qizilbash dkk yang melakukan penelitian pada populasi umum dengan jumlah sampel besar dengan mengamati selama 10 tahun.¹⁴ Pada lanjut usia, obesitas mencerminkan banyaknya jaringan lemak karena pada proses penuaan massa tubuh digantikan oleh jaringan lemak yang berhubungan dengan peningkatan risiko demensia.¹⁵

Tabel 1. Karakteristik Variabel Penelitian dengan Fungsi Kognitif (n=47)

Variabel	Jumlah (%)	Fungsi Kognitif		p
		Gangguan Kognitif (n=27)	Normal (n=20)	
Karakteristik Demografik				
Jenis kelamin				
• Laki-laki	20 (42,6)	12 (44,4)	8 (40)	1,000*
• Perempuan	27 (57,4)	15 (55,6)	12 (60)	
Pendidikan				
• ≤12 tahun	23 (48,9)	17 (63)	6 (30)	0,039*
• >12 tahun	24 (51,1)	10 (37)	14 (70)	
Karakteristik Gaya Hidup				
Obesitas				
• Ya	3(6,4)	3 (11,1)	0 (0)	0,251*
• Tidak	44 (93,6)	24 (88,9)	20 (100)	
Hipertensi				
• Ya	28 (59,6)	22 (81,5)	6 (30)	0,001*
• Tidak	19 (40,4)	5 (18,5)	14 (70)	
Merokok				
• Ya	7 (14,9)	5 (18,5)	2 (10)	0,682*
• Tidak	40 (85,1)	22 (81,5)	18 (90)	
Karakteristik Laboratorik				
Anemia				
• Ya	15 (31,9)	9 (33,3)	6 (30)	1,000*
• Tidak	32 (68,1)	18 (66,7)	14 (70)	
Hiperkolesterolemia				
• Ya	16 (34)	9 (33,3)	7 (35)	1,000*
• Tidak	31 (66)	18 (66,7)	13 (65)	
Kadar Zink Serum				
• Defisiensi	3 (6,4)	3 (11,1)	0 (0)	0,003§
• Normal Rendah	39 (83)	24 (88,9)	15 (75)	
• Normal Tinggi	5 (18,6)	0 (0)	5 (25)	

*Uji Fisher exact; §Uji Kruskal-Wallis.

Riwayat merokok pada penelitian ini tidak menunjukkan adanya hubungan yang signifikan dengan fungsi kognitif. Berbeda dengan penelitian metaanalisis sebelumnya oleh Gorelick dkk yang menyatakan bahwa perokok aktif lebih berisiko demensia Alzheimer, demensia vaskular, dan gangguan kognitif ringan terutama pada orang dewasa berusia >65 tahun.¹⁶ Penelitian ini juga berbeda dengan penelitian Joosten dkk yang melakukan penelitian pada populasi umum dengan jumlah sampel besar menggunakan metode kohort yang melakukan pemeriksaan secara serial dan

follow up setiap 4 tahun pada pasien yang merokok selama 20 tahun. Pada penelitian ini hanya dilakukan pemeriksaan selama satu kali, tanpa menilai durasi dan lama merokok.¹⁷

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa tidak ada hubungan bermakna antara hiperkolesterolemia dengan gangguan kognitif, dimana hal ini berbeda dengan penelitian Mitchell dkk, yang menemukan bahwa kolesterol di susunan saraf pusat sebagian besar terletak pada mielin.¹⁵ Tidak adanya hubungan antara kolesterol serum dengan fungsi kognitif, dengan kemungkinan mekanisme bahwa otak

Tabel 2. Hubungan Hipoproteinemia dengan Kadar Zink Serum (n=47)

Variabel	Jumlah (%)	Kadar Zink Serum			p
		Defisiensi (n=3)	Normal Rendah (n=39)	Normal Tinggi (n=5)	
Hipoproteinemia*					
Ya	4 (8,5)	2 (66,7)	2 (5,1)	0 (0)	0,007**
Tidak	43 (91,5)	1 (33,3)	37 (94,9)	5 (100)	

*Uji Mann-Whitney.

memiliki sistem transpor lipoprotein yang terpisah dari sirkulasi perifer, sehingga kadar kolesterol dan lipoprotein dalam otak tidak sama dengan sirkulasi perifer.^{15,17}

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa tidak ada hubungan yang signifikan antara anemia dengan fungsi kognitif pada lansia. Berbeda dengan penelitian Kivipelto dkk yang melibatkan populasi umum lebih besar dengan metode kohort prospektif selama 3 tahun.¹⁸ Begitu pula dengan penelitian Andro dkk yang melakukan penelitian pada sampel lebih besar.¹⁹ Hal ini disebabkan karena penelitian ini hanya menilai hemoglobin serum pada satu waktu, tanpa menilai jenis anemia pada subjek penelitian dan tidak menilai lama subjek telah mengalami anemia. Pada kondisi anemia kronik dapat menyebabkan penurunan fungsi kognitif akibat hipoksia pada sel otak dan gangguan mielinisasi sehingga terjadi hambatan penghantaran impuls dan neurotransmitter.¹⁸⁻¹⁹

Hipertensi memiliki hubungan yang signifikan dengan fungsi kognitif pada penelitian ini, hal ini sesuai dengan penelitian Goldstein dkk dan Tadic dkk yang menyatakan bahwa subjek dengan faktor risiko hipertensi memiliki risiko penurunan fungsi kognitif lebih besar dibanding subjek normal.²⁰⁻²¹ Berdasarkan uji multivariat, didapatkan hasil bahwa hipertensi merupakan variabel yang paling berpengaruh terhadap fungsi kognitif, dimana lanjut usia yang mengalami faktor risiko hipertensi memiliki risiko

sebesar 12,38 kali lebih besar untuk mengalami gangguan kognitif. Hal ini sesuai dengan penelitian Iadecola dkk dimana hipertensi memiliki pengaruh kuat terhadap gangguan kognitif pada lanjut usia karena perubahan struktur pembuluh darah sehingga terjadi vaskulopati yang menyebabkan hipoperfusi dan menurunkan *cerebral blood flow* pada subkortikal *white matter*, mengakibatkan peningkatan risiko infark serebri dan atrofi otak.²²

Pada penelitian ini, kadar zink serum kami kelompokkan sesuai penelitian Zukowska dkk yang membagi kadar zink serum menjadi 3 kelompok dikarenakan rentang kadar normal zink yang panjang.³ Penelitian ini menunjukkan subjek dengan defisiensi zink seluruhnya mengalami gangguan kognitif. Sementara 61,5% subjek dengan kadar zink normal rendah mengalami gangguan kognitif. Di sisi lain, lanjut usia yang memiliki kadar zink serum normal tinggi tidak ada yang mengalami gangguan kognitif. Hal ini menunjukkan bahwa lanjut usia dengan kadar zink serum yang normal rendah (70–110ug/dL) telah menunjukkan fungsi kognitif yang lebih buruk. Analisis bivariat antara kadar zink serum dengan fungsi kognitif menunjukkan adanya hubungan yang signifikan.¹ Uji multivariat menunjukkan bahwa lanjut usia yang memiliki kadar zink serum rendah memiliki risiko sebesar 8,77 kali lebih besar untuk mengalami gangguan kognitif. Penelitian ini sejalan dengan Szewczyk dimana asupan makanan rendah zink akan menurunkan jumlah sel progenitor dan neuron *immature* pada *dentate gyrus* di hipokampus, sehingga akan meningkatkan risiko gangguan kognitif.⁸ Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa kadar zink serum normal rendah sudah perlu diwaspadai adanya kemungkinan gangguan fungsi kognitif. Zink berperan dalam

Tabel 3. Analisis Multivariat Variabel Penelitian dengan Fungsi Kognitif (n=47)

Variabel	Rasio Odds	p
Lama Pendidikan	4,89	0,027
Kadar Zink Serum	8,77	0,003
Hipertensi	12,38	0,000

fungsi kognitif melalui regulasi reseptor GABA dan NMDA dengan menghambat sinaps GABA-*ergic*, meningkatkan konduksi reseptor AMPA namun menghambat konduksi reseptor NMDA sehingga membatasi glutamat neuronal, karena akibat glutamat eksitotoksitas menyebabkan kerusakan neuron, yang akan menyebabkan penurunan kognitif. Peningkatan konduksi reseptor AMPA dapat memacu kematian sel neuron.^{3,9}

Mekanisme adaptif memungkinkan tubuh untuk mempertahankan status zink total dalam tubuh tetap normal melalui berbagai asupan, tetapi kekurangan dapat terjadi karena penyerapan berkurang atau ekskresi gastrointestinal meningkat. Homeostasis mempertahankan konsentrasi zink intraseluler konstan dan konsentrasi zink serum dalam kisaran 11-25 $\mu\text{mol/L}$ (0,7-1,6 mg/L). Regulasi homeostatik terjadi pada tingkat absorpsi usus, ekskresi gastrointestinal, ekskresi urin, dan retensi seluler. Ketika asupan zink menurun, penurunan feses menurun, memungkinkan efisiensi penyerapan meningkat hingga hampir 100%, serta penurunan ekskresi zink urin dan peningkatan retensi seluler. Ketika asupan zink menurun, mekanisme homeostatik awalnya mempertahankan konsentrasi plasma dalam rentang yang normal. Tetapi ketika defisiensi sudah tidak dapat dipertahankan dalam jangka waktu lama, maka konsentrasi zink dalam serum akan menurun. Hal ini menyebabkan 44 subjek dalam penelitian ini masih memiliki kadar zink dalam serum yang normal, meskipun asupan zink kurang.²³

Pada analisis bivariat antara kadar zink serum dengan masing-masing domain penelitian ini, tidak didapatkan hubungan bermakna. Hal ini dapat disebabkan karena MoCA-Ina merupakan alat penapisan kognitif yang bersifat global, sehingga kurang spesifik untuk menganalisis masing-masing domain kognitif. Didapatkan hasil bahwa gangguan kognitif terbanyak yaitu pada domain memori, dimana seluruh subjek penelitian yang mengalami defisiensi zink mengalami gangguan memori. Hal ini sesuai dengan penelitian Zukowska dkk yang menyebutkan adanya hubungan antara kadar zink serum dengan gangguan memori. Kadar zink serum

secara signifikan lebih rendah pada subjek lanjut usia dengan gangguan memori.³

Penelitian ini memiliki keterbatasan, antara lain subjek diambil hanya dalam 1 area komunitas sehingga belum dapat menggambarkan karakteristik kadar zink serum pada populasi lanjut usia umum banyak variabel perancu, namun tidak semua variabel yang berperan dalam fungsi kognitif dan yang memengaruhi kadar zink serum dianalisis dalam penelitian ini, sehingga diperlukan jumlah sampel yang lebih banyak. Berdasarkan keterbatasan tersebut, hasil penelitian ini belum dapat diterapkan secara umum di populasi dan masih diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mendapatkan kegunaan klinis praktis.

KESIMPULAN

Analisis multivariat menunjukkan kadar zink serum yang rendah memiliki risiko 8 kali lebih besar untuk mengalami gangguan kognitif.

DAFTAR PUSTAKA

1. Warthon-Medina M, Moran VH, Stammers AL, Dillon S, Qualter P, Nissensohn M, dkk. Zink intake, status and indices of cognitive function in adults and children: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Nutr.* 2015;69(6):1–13.
2. Jia J, Zhou A, Wei C, Jia X, Wang F, Li F, dkk. The prevalence of mild cognitive impairment and its etiological subtypes in elderly Chinese. *Alzheimer's Dement.* 2013;2013:1–9.
3. Markiewicz-Zukowska R, Gutowska A, Borawska MH. Serum zink concentrations correlate with mental and physical status of nursing home residents. *PLoS One.* 2015;10(1):e0117257.
4. Trzepacz T, Hochstetler H, Wang S, Walker B, Saykin J, Alzheimer's Initiative D. Relationship between the Montreal Cognitive Assessment and Mini-Mental State Examination for assessment of mild cognitive impairment in older adults. *BMC Geriatr.* 2015;15:107.
5. Kambe T, Tsuji T, Hashimoto A, Isumura N. The physiological, biochemical, and molecular roles of zink transporters in zink homeostasis and metabolism. *Physiol Rev.* 2015;95(3):749–84.
6. Kimura T, Kambe T. The functions of methallothionein and ZIP and ZnT transporters: an overview and perspective. *Int J Mol Sci.* 2016;17(3):10–2.
7. Goodwin JS, Goodwin JM, Garry PJ. Association between nutritional status and cognitive functioning in a healthy elderly population. *JAMA.*

- 1983;249(21):2917-21.
8. Szewczyk B. Zink homeostasis and neurodegenerative disorders. *Front Aging Neurosci.* 2013;5:1–12.
 9. Baum L, Chan IHS, Cheung SKK, Goggins WB, Mok V, Lam L, dkk. Serum zink is decreased in Alzheimer's disease and serum arsenic correlates positively with cognitive ability. *BioMetals.* 2013;23(1):173–9.
 10. Bamford C, Heaven B, May C, Moynihan P. Implementing nutrition guidelines for older people in residential care homes: a qualitative study using Normalization Process Theory. *Implement Sci.* 2013;7(1):106.
 11. Langa KM, Levine DA. The diagnosis and management of mild cognitive impairment. *JAMA.* 2014;312(23):2551.
 12. Matthews FE, Arthur A, Barnes LE, Bond J, Jagger C, Robinson L, dkk. A two-decade comparison of prevalence of dementia in individuals aged 65 years and older from three geographical areas of England: results of the cognitive function and ageing study I and II. *Lancet.* 2013;382:1405–12.
 13. Edwards KK, Geda YE, Gharib H, Boeve BF. Hypothyroidism and risk of mild cognitive impairment in elderly persons. *JAMA Neurol.* 2014;71(2):201–7.
 14. Qizilbash N, Gregson J, Johnson ME, Pearce N, Douglas I, Wing K, dkk. BMI and risk of dementia in two million people over two decades: a retrospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3(6):431–6.
 15. Mitchell AJ, Hern J. Obesity and impaired cognitive functioning in the elderly: a population-based cross-sectional study (NEDICES). *Eur J Neurol.* 2013;20:899–906.
 16. Wysocki M, Luo X, Schmeidler J, Dahlman K, Lesser GT, Grossman H, dkk. Hypertension is associated with cognitive decline in elderly people at high risk for dementia. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2013;20(2):179–87.
 17. Joosten H, van Eersel MEA, Gansevoort RT, Bilo HJG, Slaets JPI, Izaks GJ. Cardiovascular risk profile and cognitive function in young, middle-aged, and elderly subjects. *Stroke.* 2013;44(6):1543–9.
 18. Kivipelto M, Solomon A, Ahtiluoto S, Ngandu T, Lehtisalo J, Tuomo H. The Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability (FINGER): Study design and progress. *Alzheimer's Dement.* 2014;9(2013):657–65.
 19. Andro M, Le Squere P, Estivin S, Gentric A. Anaemia and cognitive performances in the elderly: a systematic review. *Eur J Neurol.* 2013;20(9):1234–40.
 20. Goldstein FC, Levey AI, Steenland NK. High blood pressure and cognitive decline in mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc.* 2013;61:67–73.
 21. Tadic M, Cuspidi C, Hering D. Hypertension and cognitive dysfunction in elderly: blood pressure management for this global burden. *BMC Cardiovasc Disord.* 2016;16(1):1–9.
 22. Iadecola C, Yaffe K, Biller J, Bratzke LC, Faraci FM, Gorelick PB, dkk. Impact of hypertension on cognitive function: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension.* 2016;68(6):e67–94.
 23. Livingstone C. Zink: physiology, deficiency, and parenteral nutrition. *Nutr Clin Pract.* 2015;20(10):1–12.