

**KARYA AKHIR**

**EVALUASI TINGKAT PERKEMBANGAN DAN KADAR ZINK  
PADA ANAK PERAWAKAN PENDEK**

**THE EVALUATION OF DEVELOPMENTAL MILESTONES AND  
ZINK LEVEL IN SHORT STATURE CHILDREN**

**ANDI RASDIANA**

**C110 215 106**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS (Sp.1)**

**PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN ANAK**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2021**

**EVALUASI TINGKAT PERKEMBANGAN DAN KADAR ZINK  
PADA ANAK PERAWAKAN PENDEK**

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Spesialis Anak

Program Studi Ilmu Kesehatan Anak

Disusun dan diajukan oleh

**ANDI RASDIANA**

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS (Sp.1)**

**PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN ANAK**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2021**

## LEMBAR PENGESAHAN TUGAS AKHIR

### EVALUASI TINGKAT PERKEMBANGAN DAN KADAR ZINK PADA ANAK PERAWAKAN PENDEK

Disusun dan diajukan oleh :

**ANDI RASDIANA**

NIM: C110215106

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka  
Penyelesaian Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Kesehatan Anak  
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin  
pada tanggal 28 Januari 2021  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

**Menyetujui,**

Pembimbing Utama,

**Dr. dr. Martira Maddeppungeng, Sp.A(K)**

NIP. 19641107 199101 2 001

Pembimbing Pendamping,

**Dr. dr. Idham Jaya Ganda, Sp.A(K)**

Nip. 19581005 198502 1 001

Ketua Program Studi,

**Dr. dr. Aidah Julliaty A. Baso, Sp.A(K), Sp.GK**

NIP. 19700718 199803 2 001

Dekan Fakultas/Sekolah  
Pascasarjana,

**Prof. Dr/dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M.Med.Ed**

NIP. 19661231 199503 1 009

## PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Andi Rasdiana

Nomor Mahasiswa : C110 215 106

Program Studi : Biomedik / Ilmu Kesehatan Anak

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa karya akhir yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan karya akhir ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, Februari 2021

Yang menyatakan,



Andi Rasdiana

## KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan karya akhir ini.

Penulisan karya akhir ini merupakan salah satu persyaratan dalam rangka penyelesaian Program Pendidikan Dokter Spesialis di IPDSA (Institusi Pendidikan Dokter Spesialis Anak), pada Konsentrasi Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu, Universitas Hasanuddin, Makassar.

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa penulisan karya akhir ini tidak akan terselesaikan dengan baik tanpa bantuan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih yang tulus kepada **Dr. dr. Martira Maddeppungeng, Sp.A(K)**, sebagai pembimbing materi yang dengan penuh perhatian dan kesabaran senantiasa membimbing dan memberikan dorongan kepada penulis sejak awal penelitian hingga penulisan karya akhir ini.

Ucapan terima kasih yang setulus-tulusnya penulis sampaikan kepada **(alm) Prof. Dr. dr. H. Dasril Daud, SpA(K)** dan **Dr. dr. Idham Jaya Ganda, Sp.A(K)** sebagai pembimbing materi dan metodologi yang di tengah kesibukan beliau telah memberikan waktu dan pikiran untuk membantu penulis dalam menyelesaikan penulisan karya akhir ini.

Penulis juga mengucapkan banyak terima kasih kepada para penguji yang telah banyak memberikan masukan dan perbaikan untuk karya akhir

ini, yaitu **dr. A. Dwi Bahagia, Ph.D, Sp.A(K), Dr. dr. Aidah Juliaty A. Baso, Sp.A(K), Sp.GK** dan **dr. Jusli, M.Kes, Sp.A(K)**.

Ucapan terima kasih juga penulis sampaikan kepada :

1. Rektor dan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas kesediaannya menerima penulis sebagai peserta pendidikan pada Konsentrasi Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu, Program Studi Ilmu Kesehatan Anak, Universitas Hasanuddin.
2. Koordinator Program Pendidikan Dokter Spesialis I, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang senantiasa memantau dan membantu kelancaran pendidikan penulis.
3. Ketua Departemen, Ketua dan Sekretaris Program Studi Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin beserta seluruh staf pengajar (*supervisor*) Departemen Ilmu Kesehatan Anak atas bimbingan, arahan, dan nasehat yang tulus selama penulis menjalani pendidikan.
4. Direktur RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo, Direktur RSP Universitas Hasanuddin, dan Direktur RS Jejaring atas ijin dan kerjasamanya untuk memberikan kesempatan kepada penulis untuk menjalani pendidikan di rumah sakit tersebut.
5. Semua staf administrasi di Departemen Ilmu Kesehatan Anak Anak Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan semua paramedis di RSUP dr. Wahidin dan Rumah Sakit jejaring yang lain atas bantuan dan kerjasamanya selama penuls menjalani pendidikan.

6. Kedua orang tua saya ayahanda **Syahrir Rusdy** dan ibunda **Andi Farida** serta kedua mertua saya bapak almarhum **Yasin** dan ibu **Pacciddai** yang senantiasa mendukung dalam doa dan dorongan yang sangat berarti sehingga penulis mampu menjalani proses pendidikan.
7. Suami tercinta saya **Awaluddin** dan anak kesayangan saya **A. Arfan Athafariz** dan **A. Ahsan Al-Ghaisan** yang dengan penuh kesabaran mendoakan dan menjadi sumber inspirasi dan semangat hidup bagi penulis.
8. Saudara – saudara kandung saya **Andi Rahmayanti**, **Fathur Rahman** dan **Andi Miftah Ahsan** serta anggota keluarga yang lain atas doa dan dukungannya sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan karya akhir ini.
9. Semua teman sejawat peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Kesehatan Anak terutama angkatan Juli 2015 : **dr. M. Farid Huzein, Sp.A**, **dr. Nurul Hidayani, Sp.A**, **dr. Putri Lestari Gabrilasari, Sp.A**, **dr. Faisal Ambar, Sp.A**, **dr. Juanita Aileen Widodo, Sp.A**, **dr. Azhar Kurniawan, Sp.A** atas bantuan dan kerjasamanya yang menyenangkan, berbagai suka dan duka selama penulis menjalani pendidikan.
10. Semua pihak yang tidak sempat penulis sebutkan satu persatu yang turut membantu menyelesaikan karya akhir ini.

Dan akhirnya penulis berharap semoga tulisan ini dapat memberikan manfaat bagi perkembangan Ilmu Kesehatan Anak di masa mendatang. Tak lupa penulis mohon maaf untuk hal-hal yang tidak berkenan dalam penulisan ini karena penulis menyadari sepenuhnya bahwa penulisan hasil penelitian ini masih jauh dari kesempurnaan.

Makassar, 28 Januari 2020

Andi Rasdiana

## ABSTRAK

**Pendahuluan:** Perawakan pendek dapat mengakibatkan gangguan tumbuh kembang anak. Perawakan pendek merupakan dampak dari nutrisi yang tidak adekuat. Status gizi yang baik merupakan hal penting untuk perkembangan dan kematangan neuron otak. Zink adalah zat gizi yang berperan penting pada pertumbuhan sel, pembelahan sel, metabolisme tubuh, fungsi imunitas dan perkembangan. Kekurangan zink juga berpengaruh pada perkembangan awal otak karena berperan dalam pembelahan dan pematangan sel, dan dalam pertumbuhan dan fungsi beberapa sistem organ, termasuk sistem neurologis, maka bila terjadi defisiensi zink, akan mengganggu proses perkembangan anak.

**Tujuan:** Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi tingkat perkembangan dan kadar zink pada anak perawakan pendek .

**Metode:** Penelitian ini menggunakan desain *cross sectional* yang dilakukan di beberapa Pendidikan Anak Usia Dini (PAUD) dan Taman Kanak-Kanak (TK) di Makassar. Populasi penelitian ini adalah anak usia 24 bulan sampai dengan 72 bulan yang mengalami perawakan pendek dan perawakan normal dan memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Penelitian ini membandingkan tingkat perkembangan dan kadar zink pada kelompok perawakan pendek dan perawakan normal.

**Hasil:** Penelitian ini melibatkan 91 sampel yang terbagi atas 2 kelompok, 31 pada kelompok perawakan pendek dan 60 pada kelompok perawakan normal. Umur mempunyai hubungan dengan perawakan pendek dan perkembangan anak dengan nilai  $p < 0,05$ . Tidak terdapat hubungan bermakna antara status zink dengan kejadian keterlambatan perkembangan dengan nilai  $p = 0.219$  ( $p > 0.05$ ). Terdapat hubungan yang bermakna antara perawakan pendek dengan keterlambatan perkembangan dengan nilai  $p = 0.000$  ( $p < 0.05$ ), OR= 30,068 dan 95% CI 8,727-103,597 yang artinya anak dengan perawakan pendek mempunyai risiko 30,068 kali mengalami keterlambatan perkembangan.

**Kesimpulan:** Terdapat hubungan yang bermakna antara perawakan pendek dengan keterlambatan perkembangan. Tidak terdapat pengaruh zink terhadap perkembangan anak.

**Kata kunci:** *Zinc, perkembangan anak, perawakan pendek.*

## ABSTRACT

**Introduction:** Short stature impaired growth and development in children. Short stature is a result of inadequate nutrition. A good nutritional status is important for the development and maturity of brain neurons. Zinc is a nutrient that plays an important role in cell growth, cell division, body metabolism, immune function and development. Zinc deficiency also affects the early development of the brain because it plays a role in cell division and maturation, and in the growth and function of several organ systems, including the neurological system. If zinc deficiency occurs, it will interfere with the child's development process.

**Purpose:** This study aimed to evaluate the developmental milestones and levels of zinc in children with short stature.

**Methods:** This study used a cross sectional design which was conducted in several Early Childhood Education and Kindergartens in Makassar. The population of this study was children aged 24 months to 72 months who experienced short stature and normal stature and met the inclusion and exclusion criteria. This study compared the level of development and levels of zinc in the short stature and normal stature groups.

**Results:** This study involved 91 samples divided into 2 groups, 31 in the short stature group and 60 in the normal stature group. Age had an association with short stature and child development with a  $p$  value  $<0.05$ . Zinc status and child development found  $p$  value = 0.219 ( $p > 0.05$ ), which indicates that there is no significant difference in zinc status to developmental delays. Comparative analysis of short stature and child development, the value of  $p = 0.000$  ( $p < 0.05$ ) shows a significant difference in the development of children with short stature and normal stature with OR = 30.068 and 95% CI 8.727-103.597, which means that children with short stature have a risk. 30,068 times experienced development delays.

**Conclusion:** Short stature had an association with developmental delays. There is no relation of zinc on child development.

**Keywords:** *Zinc, child development, short stature.*

## DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL .....	i
HALAMAN PENGANTAR .....	ii
HALAMAN PENGESAHAN .....	iii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR .....	iv
KATA PENGANTAR.....	v
ABSTRAK .....	ix
ABSTRACT .....	x
DAFTAR ISI .....	xi
DAFTAR TABEL .....	xvi
DAFTAR GAMBAR .....	xvii
DAFTAR LAMPIRAN .....	xviii
DAFTAR SINGKATAN .....	xix
<b>BAB I. PENDAHULUAN</b> .....	<b>1</b>
I.1. Latar Belakang Masalah .....	1
I.2. Rumusan Masalah .....	10
I.3. Tujuan Penelitian .....	10
I.3.1 Tujuan Umum .....	10
I.3.2 Tujuan Khusus.....	10
I.4. Hipotesis Penelitian .....	11
I.5. Manfaat Penelitian .....	11
<b>BAB II. TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	<b>13</b>
II.1. Perkembangan Anak .....	13

II.1.1. Definisi.....	13
II.1.2. Neurobiologi.....	13
II.1.2.1. Diferensiasi perkembangan otak .....	13
II.1.2.2. Metabolisme otak .....	15
II.1.3. Faktor-faktor yang Mempengaruhi Perkembangan	16
II.1.3.1. Faktor genetik .....	16
II.1.3.2. Faktor lingkungan .....	17
II.1.5. Penilaian Tahap Perkembangan .....	21
II.1.5.1. Denver Developmental Screening Test (DDST) .....	21
II.2. Perawakan Pendek .....	23
II.2.1. Definisi.....	23
II.2.2. Etiologi.....	24
II.2.3. Epidemiologi Perawakan Pendek .....	31
II.2.4. Hubungan Antara Perawakan Pendek Dengan Perkembangan .....	32
II.3. Zink .....	37
II.3.1. Definisi.....	37
II.3.2. Absorpsi dan metabolisme zink .....	37
II.3.3. Fungsi zink .....	41
II.3.3.1 Fungsi Zink pada Sistem Imun .....	41
II.3.3.2 Fungsi Zink pada Apoptosis.....	43
II.3.3.3 Fungsi Zink Sebagai Antioksidan.....	44

II.3.3.4 Fungsi Zink Terhadap Sistem Saraf ...	45
II.3.4. Sumber Zink .....	46
II.3.5. Kebutuhan Zink.....	48
II.3.6. Defisiensi Zink .....	50
II.3.6.1 Defisiensi Zink dan Penyakit Infeksi ...	53
II.3.6.2 Defisiensi Zink dan Perawakan pendek	57
II.3.7. Efek Toksik Zink .....	61
II.3.8. Hubungan antara Defisiensi Zink dengan Perkembangan .....	62
II.4. Kerangka Teori .....	66
<b>BAB III. KERANGKA KONSEP .....</b>	<b>67</b>
<b>BAB IV. METODOLOGI PENELITIAN .....</b>	<b>68</b>
IV.1. Desain Penelitian.....	68
IV.2. Tempat dan Waktu Penelitian.....	68
IV.3. Populasi dan Sampel Penelitian .....	68
IV.4. Sampel dan Cara Pengambilan Sampel.....	69
IV.4.1. Perkiraan Besar Sampel.....	70
IV.4.2. Pemilihan Sampel.....	70
IV.5. Kriteria Inklusi dan Eksklusi .....	72
IV.5.1. Kriteria Inklusi .....	72
IV.5.2. Kriteria Eksklusi .....	73
IV.6. Izin Penelitian dan Ethical Clearance .....	73
IV.7. Cara Kerja.....	74

IV.7.1. Alokasi Subjek .....	74
IV.7.2. Prosedur Penelitian .....	74
IV.7.2.1. Pencatatan Data Sampel.....	74
IV.7.2.2. Prosedur Pemeriksaan .....	75
IV.7.2.3. Evaluasi Klinis dan Laboratorium .....	76
IV.7.2.4. Skema Alur Penelitian .....	77
IV.8. Identifikasi dan Klasifikasi Variabel.....	77
IV.8.1. Identifikasi Variabel.....	77
IV.8.2. Klasifikasi Variabel.....	78
IV.9. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif .....	79
IV.9.1. Definisi Operasional.....	79
IV.9.2. Kriteria Objektif .....	82
IV.10. Analisis Uji Kesahihan Dalam Menilai Perawakan Pendek Dan Keterlambatan Perkembangan.....	80
IV.11. Analisis Uji Kesahihan dalam Menilai Perawakan Pendek dan Keterlambatan Perkembangan .....	84
IV.12. Metode Analisis .....	86
IV.10.1. Analisis Univariat.....	86
IV.10.2. Analisis Bivariat .....	86
IV.10.2. Analisis Multivariat.....	87
<b>BAB V. HASIL PENELITIAN .....</b>	<b>89</b>
V.1. Jumlah Sampel.....	89
V.2. Karakteristik Sampel Penelitian .....	90

V.3. Evaluasi Hasil Penelitian .....	95
V.3.1. Analisis Hubungan Perkembangan Anak dengan Karakteristik Sampel.....	95
V.3.2. Analisis Hubungan status zink dengan Karakteristik Sampel .....	100
<b>BAB VI. PEMBAHASAN .....</b>	<b>103</b>
<b>BAB VII. KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>125</b>
VII.1. Kesimpulan .....	125
VII.2. Saran .....	126
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>127</b>
<b>LAMPIRAN .....</b>	<b>138</b>

## DAFTAR TABEL

Nomor Tabel	Halaman
1. Jumlah kebutuhan zink per hari yang ditetapkan oleh WHO, FNB/IOM dan IZiNCG .....	38
2. Kandungan zink dan fitat pada makanan.....	48
3. Angka kecukupan zink sehari yang dianjurkan berdasarkan Widyakarya Nasional Pangan dan Gizi .....	50
4. Klasifikasi etiologi defisiensi zink pada anak.....	51
5. Analisis validitas penilaian perawakan subjek .....	84
6. Analisis validitas penilaian perkembangan subjek .....	85
7. Hubungan perawakan pendek dengan tingkat perkembangan dan kadar zink .....	91
8. Distribusi domain suspek keterlambatan perkembangan.....	95
9. Hubungan perkembangan anak dengan karakteristik sampel ..	96
10. Hubungan status zink dengan karakteristik sampel.....	100

**DAFTAR GAMBAR**

Nomor Gambar	Halaman
1. Tahapan diferensiasi otak sebelum lahir .....	14
2. Proses absorpsi zink pada sel epitel saluran cerna yang diperantarai oleh protein .....	40
3. Zink sebagai antioksidan dan anti-inflamasi .....	55
4. Peranan zink dalam respon terhadap sinyal inflamasi.....	56
5. Proses transport zink pada neuron glutamate pada presinaptik sel dan post sinaptik sel .....	63

**DAFTAR LAMPIRAN**

Nomor Lampiran	Halaman
1. Naskah penjelasan untuk mendapatkan persetujuan dari subjek penelitian (Informasi untuk subjek) .....	138
2. Formulir Persetujuan Mengikuti Penelitian Setelah Mendapat Penjelasan .....	141
3. Rekomendasi Etik.....	143
4. Izin Penelitian .....	144

**DAFTAR SINGKATAN**

AAS	:	<i>Atomic Absorption Spectrophotometer</i>
ACTH	:	<i>Adrenocorticotropic Hormone</i>
ADP	:	<i>Adenosine Diphosphate</i>
AKG	:	Angka Kecukupan Gizi
ALS	:	<i>Acid-labile Subunit</i>
ASI	:	Air Susu Ibu
ATP	:	<i>Adenosine Triphosphate</i>
BB/U	:	Berat Badan menurut Umur
BBLR	:	Bayi Berat Lahir Rendah
BDNF	:	<i>Brain Derived Neurotrophic Factor</i>
CDGP	:	<i>Constitutional Delay of Growth and Puberty</i>
cGMP	:	<i>Cyclic Guanosine Monophosphate</i>
CRIP	:	<i>Cystein-Rich Intestinal Protein</i>
DDST	:	<i>Denver Developmental Screening Test</i>
DNA	:	<i>Deoxyribonucleic Acid</i>
ERK	:	<i>Extracellular-signal-regulated kinase</i>
FA	:	<i>Fractional Anisotropy</i>
GABA	:	<i>Gamma Amino Butyric Acid</i>
GH	:	<i>Growth Hormone</i>
GHBP	:	<i>Growth Hormone Binding Protein</i>
GHRH	:	<i>Growth Hormone Releasing Hormone</i>
IGF-1	:	<i>Insulin-like Growth Factor 1</i>

IGFBP-3	:	<i>IGF-Binding Protein-3</i>
IKK	:	<i>Inhibitor of nuclear factor kappa-</i>
IL	:	Interleukin
IMD	:	Inisiasi Menyusu Dini
IQ	:	<i>Intelligence Quotient</i>
IUGR	:	<i>Intra Uterine Growth Retardation</i>
KMK	:	Kecil Masa Kehamilan
LK	:	Lingkar Kepala
LLA	:	Lingkar Lengan Atas
LPS	:	<i>Lipopolysaccharide</i>
MAPKs	:	<i>Mitogen-activated protein kinases</i>
MP ASI	:	Makanan Pendamping ASI
MRI	:	<i>Magnetic Resonance Imaging</i>
MW	:	<i>Molecular Weight</i>
NF- kB	:	<i>Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells</i>
NK	:	<i>Natural Killer</i>
NLRP3	:	<i>Nod Like Receptor Pyrins-3</i>
PAUD	:	Pendidikan Anak Usia Dini
PB/U	:	Panjang Badan menurut Umur
PDE	:	<i>Phosphodiesterase</i>
PKA	:	Protein Kinase A
PKC	:	Protein Kinase C

RNA	:	<i>Ribonucleic Acid</i>
ROS	:	<i>Reactive Oxygen Species</i>
SLC	:	<i>Solute-linked carrier</i>
SOD	:	Superoxide dismutase
Sp1	:	<i>Specificity Protein 1, promoter specific transcription factor</i>
SSP	:	Sistem Saraf Pusat
ST	:	Sindrom Turner
TB/U	:	Tinggi Badan menurut Umur
Th	:	<i>T helper</i>
TK	:	Taman Kanak-Kanak
TLRs	:	<i>Toll-like receptors</i>
TNF-	:	<i>Tumor necrosis factor alpha</i>
TS	:	<i>Turner Syndrome</i>
TSH	:	<i>Thyroid Stimulating Hormone</i>
WHO	:	<i>World Health Organization</i>
Zn	:	Zink
ZnT	:	<i>Zinc transporter</i>

## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

#### **I.1 LATAR BELAKANG MASALAH**

Perawakan pendek masih menjadi masalah di Indonesia karena dampaknya terhadap tumbuh kembang anak sangat merugikan. Perawakan pendek dapat mengakibatkan gangguan tumbuh kembang anak terutama pada anak berusia di bawah dua tahun. Perawakan pendek usia dini berhubungan dengan kejadian kemunduran mental pada tingkat intelegensi anak, perkembangan psikomotor, kemampuan motorik yang baik dan integrasi neuron. Anak yang mengalami perawakan pendek pada umumnya akan mengalami hambatan dalam perkembangan kognitif dan motoriknya yang akan mempengaruhi produktivitasnya saat dewasa. Secara ekonomi, hal tersebut tentunya akan menjadi beban bagi negara akibat meningkatnya pembiayaan kesehatan. Potensi kerugian ekonomi yang diakibatkan oleh perawakan pendek sangat besar. Laporan *World Bank* pada tahun 2016 menjelaskan bahwa potensi kerugian ekonomi akibat perawakan pendek mencapai 2-3%. (Pusat Data dan Informasi, 2018). Beberapa penelitian menyatakan bahwa status gizi yang baik merupakan hal penting untuk perkembangan dan kematangan neuron otak. Anak perawakan pendek akan memiliki rasa ingin tahu yang lebih rendah dan kelemahan motorik karena terdapat gangguan otot pada proses

pematangan fungsi otot. Salah satu mikronutrien yang berperan pada tumbuh kembang anak adalah zink. Zink berperan di berbagai reaksi, sehingga kekurangan zink akan berpengaruh terhadap jaringan tubuh, terutama pada proses pertumbuhan (Almatsier, 2009). Hal ini berarti zink harus tersedia dalam jumlah yang cukup. Kekurangan zink dapat berakibat gangguan pertumbuhan fisik atau perawakan pendek dan perkembangan sel otak (Adriani, 2004). Namun, bagaimana tingkat perkembangan dan kadar zink pada anak perawakan pendek masih belum banyak penelitian yang menjelaskan.

Proporsi perawakan pendek di Indonesia masih cukup tinggi yaitu tahun 2013 sebanyak 37,2% dan menurun pada tahun 2018 sebanyak 30,8%. Untuk propinsi Sulawesi Selatan menduduki posisi urutan ke-30 dari 34 propinsi yang didata yaitu tahun 2013 sebanyak 37% dan tahun 2018 sebanyak 36%. (RiskeDas 2018). WHO sendiri memiliki target global untuk menurunkan angka perawakan pendek balita sebesar 40% pada tahun 2025, sehingga Indonesia harus menurunkan angka perawakan pendek ke 18,2% dan propinsi Sulawesi Selatan 21,6% pada tahun 2025 untuk memenuhi target global WHO.

Dalam 3 tahun pertama kehidupan seorang anak, pertumbuhan otaknya sangat pesat, dimana volume otak telah mencapai 80% otak dewasa. Pada masa ini disebut *golden period*, masa plastis, masa kritis. Pada masa inilah dukungan nutrisi yang besar sangat diperlukan untuk perkembangan otak. Perkembangan otak berlangsung secara bertahap.

Sel-sel saraf bayi berproliferasi sejak sebelum lahir kemudian mengalami perkembangan berupa migrasi (sampai umur sekitar 6 bulan), diferensiasi (menjadi berbagai macam sel neuron yang bercabang-cabang), sinaptogenesis (sejak trisemester III sampai umur 4 tahun) dan mielinisasi (sampai umur 4-5 tahun). (Soejatmiko, 2006). Adanya gangguan pada masa prenatal dapat menyebabkan gangguan migrasi neuron otak yang selanjutnya menimbulkan gangguan dalam proses sinaptogenesis. Sedangkan gangguan pada masa perinatal dan postnatal berpengaruh pada proses perkembangan dendrit dan sinaptogenesis, yang akhirnya akan menyebabkan perubahan fungsi otak tertentu. (Prado E & Dewey K, 2014) Bukti dari penelitian model hewan coba yang kekurangan gizi, dan beberapa bukti dari studi manusia, jelas menunjukkan bahwa nutrisi yang diperlukan lebih banyak, untuk perkembangan otak. Studi otopsi manusia dan pencitraan MRI telah menunjukkan bayi dengan IUGR (*Intrauterine Growth Retardation*) memiliki lebih sedikit sel otak dan volume *grey-matter* kortikal serebral yang sedikit dari bayi berat lahir normal. (Fugelstad A et al, 2008) Studi otopsi manusia juga menunjukkan bahwa bayi dengan malnutrisi akut memiliki lebih sedikit sel otak daripada yang bergizi baik. (Winick M & Rosso, 1969). Bayi hewan coba dengan IUGR juga memiliki efek yang serupa. Mielinisasi yang rendah ditemukan dalam penelitian model hewan dengan IUGR. Kondisi IUGR ini menurunkan kadar IGF-1 (*Insulin-like Growth Factor 1*) dan ekspresi *IGF-1-binding protein*, yang kemudian mempengaruhi produksi mielin. (Fugelstad A et al, 2008)

Salah satu zat gizi yang berpengaruh terhadap tumbuh kembang adalah Zink (Zn). Zink adalah zat gizi yang berperan penting pada pertumbuhan sel, pembelahan sel, metabolisme tubuh, fungsi imunitas dan perkembangan (Brown et al, 2001; Shankar dan Prasad, 1998). Zink merupakan mikromineral esensial sebagai kofaktor lebih dari 200 metaloenzim yang berperan penting dalam regenerasi sel, metabolisme, pertumbuhan, dan perbaikan jaringan tubuh (Osredkar & Sustar 2011). Zink berperan sebagai kofaktor enzim DNA polimerase dan RNA polimerase, yang diperlukan dalam sintesis DNA, RNA, dan protein. Peran Zn dalam pertumbuhan jaringan terutama berhubungan dengan fungsi dalam pengaturan sintesis protein. Zinkum juga dibutuhkan dalam proses transkripsi DNA. Pada sistem saraf pusat, Zink terkonsentrasi di vesikula sinaptik neuron glutaminergik tertentu, yang ditemukan terutama di *forebrain* dan terhubung dengan korteks serebral lainnya serta struktur limbik. Selama aktivitas sinaptik, zink dilepaskan dan masuk ke dalam neuron postsinaps, berfungsi sebagai neurotransmitter. Karena zink berikatan dengan protein dan berperan dalam sintesis asam nukleat dan protein, maka bila terjadi defisiensi zink, akan mengganggu proses ini dan proses perkembangan selanjutnya. (Frederickson et al, 2000).

Kekurangan zink juga berpengaruh pada perkembangan awal otak karena berperan dalam pembelahan dan pematangan sel, dan dalam pertumbuhan dan fungsi beberapa sistem organ, termasuk sistem neurologis (Pfeiffer, 1997). Hasil penelitian menunjukkan bahwa kurang

gizi pada anak usia dini, salah satunya tercermin dari keadaan perawakan pendek, berdampak pada rendahnya kemampuan kognitif dan nilai IQ yang dicirikan dengan rendahnya kemampuan belajar dan pencapaian prestasi di sekolah. (Pusat Data dan Informasi, 2018)

Penyebab perawakan pendek multifaktorial dan saling berhubungan. Faktor yang secara langsung adalah asupan nutrisi yang buruk dan infeksi, sedangkan faktor yang mendasarinya, antara lain, sosioekonomi, politik, budaya, lingkungan, dan sarana prasarana kesehatan. Selain itu, faktor endokrin dan genetik juga memengaruhi perawakan pendek walaupun hanya sekitar 5%. Pendapatan orang tua akan berpengaruh pada daya beli kebutuhan nutrisi, yang berhubungan dengan perbaikan nutrisi. Pendidikan orang tua berhubungan dengan akses informasi mengenai nutrisi dan kesehatan. Orang tua dengan tingkat pendidikan lebih tinggi memiliki pengetahuan dan kemampuan untuk mengimplementasikan pengetahuannya lebih baik. (Agustian et al, 2018). Penelitian di Mesir pada tahun 2000 prevalensi perawakan pendek 22,56% pada ibu yang tidak sekolah dan 23,26% pada ayah yang tidak sekolah, sedangkan prevalensi perawakan pendek sebesar 13,81% pada ibu yang lulus dari pendidikan tinggi dan 12,53% pada ayah yang lulus dari pendidikan tinggi. Nutrisi yang baik akan menurunkan kejadian perawakan pendek. Berdasarkan penelitian yang dilakukan di Uganda menunjukkan bahwa tingkat pendapatan dan sumber pendapatan berpengaruh terhadap kejadian perawakan pendek. (Zottarelli et al, 2007)

Penyakit infeksi juga mempunyai efek substansial terhadap pertumbuhan linier. Infeksi akan menyebabkan asupan makanan menurun, gangguan absorpsi nutrisi, kehilangan mikronutrien secara langsung, metabolisme meningkat, kehilangan nutrisi akibat katabolisme yang meningkat, gangguan transportasi nutrisi ke jaringan. Pada kondisi akut, produksi proinflamatori seperti *cytokine* berdampak langsung pada *remodelling* tulang yang akan menghambat pertumbuhan tulang. (Fikadu et al, 2014)

Glukokortikoid pada jaringan berdampak menurunkan kandungan kolagen pada kulit dan tulang, menurunkan kolagen pada dinding pembuluh darah serta menghambat formasi granuloma. Efek glukokortikoid lainnya diperlukan dalam pertumbuhan normal, kelemahan otot, menghambat pertumbuhan skeletal. Glukokortikoid memiliki efek yang kompleks pada produksi GH dan menghambat produksi hormon tiroid. (Wood et al, 2018)

Perawakan pendek merupakan kondisi kronis yang menggambarkan terhambatnya pertumbuhan karena malnutrisi jangka panjang. Nutrisi merupakan faktor mutlak yang diperlukan oleh tubuh dalam proses tumbuh kembang. Peran lingkungan lain yang dinilai penting untuk mencukupi kebutuhan dasar untuk stimulasi perkembangan anak adalah pendidikan, pendapatan orang tua, dan paparan gawai. Pendidikan orang tua berpengaruh terhadap perkembangan anak terutama pendidikan ibu, hal ini berhubungan dengan akses informasi dari luar tentang cara pengasuhan anak yang baik, menjaga kesehatan, dan pendidikan anak. Ibu dengan pendidikan yang lebih tinggi memungkinkan

ibu memiliki pengetahuan yang baik tentang perkembangan anak sehingga anak memiliki tingkat perkembangan sosialemosional yang tinggi (Wijirahayu et al, 2016). Pendapatan orang tua berhubungan dengan kemampuan keluarga dalam menyediakan berbagai fasilitas bermain sehingga berpengaruh pada paparan stimulasi yang akan didapatkan anak. (Gunawan et al, 2011). Penggunaan media secara berlebihan dapat menyebabkan berbagai masalah kesehatan dan tumbuh kembang termasuk obesitas, kurang tidur, serta terlambatnya perkembangan aspek kognitif, bahasa dan sosial/emosional pada anak. Penggunaan gawai pada anak prasekolah juga menimbulkan dampak positif dan negatif. Dampak positifnya, gawai dapat menjadi media belajar bagi anak untuk menstimulasi perkembangannya. Namun, di sisi lain penggunaan gawai tanpa arahan dan batasan dapat menyebabkan anak mengalami ketergantungan yang kemudian menyebabkan anak kurang berinteraksi dengan lingkungan sekitar karena lebih senang menggunakan gawai. Penelitian Sucipto dan Huda (2016) menemukan bahwa hampir setengah anak yang menggunakan gawai suka menyendiri dan kurang berinteraksi, sedangkan pada usia prasekolah proses interaksi berperan penting dalam perkembangan sosial-emosional, terutama interaksi dengan ibu (Marti, Bonilo, Jane, Fisher & Duch, 2016)

Keadaan perawakan pendek selama fase perkembangan awal dapat mempengaruhi lima kunci proses perkembangan saraf, yaitu: 1) proliferasi neuron, 2) pertumbuhan akson dan dendrit, 3) pembentukan

sinaps, pemangkasan sinaps (*pruning*), dan fungsi sinaps, 4) mielinisasi, dan 5) apoptosis neuron (kematian sel terprogram). (Prado E & Dewey K, 2014) Secara garis besar, zink merupakan mikronutrient penting yang berperan dalam pengembangan sistem saraf pusat: (1) *zinc-dependent enzymes* terlibat dalam pertumbuhan otak, (2) protein *zinc-finger* berpartisipasi dalam struktur otak dan transmisi saraf, (3) *Zinc-dependent neurotransmitter* terlibat dalam fungsi memori otak, (4) Zink terlibat dalam produksi prekursor neurotransmitter, (5) *metallothionein-III* adalah salah satu protein yang mengikat zink dalam neuron. (Salgueiro M et al, 2002) Oleh karena itu **penting** dilakukan suatu penelitian untuk mengevaluasi tingkat perkembangan dan kadar zink pada anak perawakan pendek.

Anak perawakan pendek cenderung akan sulit mencapai potensi pertumbuhan dan perkembangan yang optimal baik secara fisik maupun psikomotorik. (Aridiyah, et al., 2015) Tatalaksana penanganan perawakan pendek ditekankan pada identifikasi dan intervensi dini yang bertujuan untuk mencegah perawakan pendek makin bertambah dan memaksimalkan kejar tumbuh pada anak perawakan pendek. Akibat jangka panjang yang ditimbulkan perawakan pendek yaitu terganggunya perkembangan fisik, mental, kognitif dan intelektual sehingga anak tidak akan mampu belajar dengan optimal. Anak yang perawakan pendek mempunyai kemampuan kognitif yang rendah dan meningkatkan risiko kematian. Selain itu anak yang perawakan pendek pada usia 5 tahun cenderung tidak dapat diperbaiki sehingga akan berlanjut sampai dewasa.

Wanita dewasa yang perawakan pendek berisiko untuk melahirkan anak dengan BBLR. Untuk itulah penelitian ini **perlu** dilakukan untuk mengevaluasi tingkat perkembangan dan kadar zink pada anak perawakan pendek.

Beberapa penelitian mengenai dampak kurang gizi pada anak terhadap aspek perkembangan kognitif dan bahasa yang pernah diteliti oleh Watanabe et al. (2005) menemukan pengaruh yang signifikan dari intervensi gizi dan stimulasi pada peningkatan skor tes kognitif anak perawakan pendek. Mendez dan Adair (1999) di Filipina menemukan bahwa anak yang pendek sejak lahir sampai usia 2 tahun memiliki skor kognitif yang rendah dibandingkan dengan anak yang normal. HiZinki et al. (2009) menyatakan balita perawakan pendek memiliki risiko keterlambatan perkembangan bahasa lebih tinggi. Berdasarkan hal tersebut peneliti tertarik untuk mengetahui perbedaan anak perawakan pendek dan normal dilihat dari aspek perkembangan yang dikaitkan dengan defisiensi zink.

Sepengetahuan penulis, penelitian tentang evaluasi tingkat perkembangan dan kadar zink pada anak perawakan pendek masih sedikit, dan sepengetahuan peneliti belum pernah dilakukan di Makassar. Ini merupakan **novel** penelitian, sehingga diharapkan penelitian ini dapat meningkatkan pengetahuan kita untuk aplikasi klinik yang lebih baik di masa mendatang.

## **I.2 RUMUSAN MASALAH**

Berdasarkan uraian latar belakang di atas, maka dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut:

1. Apakah ada perbedaan tingkat perkembangan pada anak yang mengalami perawakan pendek dengan anak perawakan normal?
2. Apakah ada perbedaan kadar zink pada anak perawakan pendek yang mengalami keterlambatan perkembangan dan pada anak perawakan normal yang mengalami keterlambatan perkembangan?

## **I.3 TUJUAN PENELITIAN**

### **I.3.1. Tujuan Umum**

Untuk mengevaluasi tingkat perkembangan dan kadar zink pada anak perawakan pendek.

### **I.3.2. Tujuan Khusus**

1. Melakukan penilaian perkembangan dengan tes Denver II pada anak perawakan pendek.
2. Melakukan penilaian perkembangan dengan tes Denver II pada anak perawakan normal.
3. Membandingkan frekuensi keterlambatan perkembangan pada anak perawakan pendek dengan anak perawakan normal.
4. Mengukur kadar zink serum pada anak perawakan pendek.
5. Mengukur kadar zink serum pada anak perawakan normal.

6. Membandingkan kadar zink serum pada anak perawakan pendek dengan anak perawakan normal.
7. Membandingkan kadar zink serum pada anak perawakan pendek yang mengalami keterlambatan perkembangan dengan anak perawakan normal yang mengalami keterlambatan perkembangan.
8. Membandingkan kadar zink serum pada anak perawakan pendek dengan perkembangan sesuai usia dengan anak perawakan normal dengan perkembangan sesuai usia.

#### **I.4 HIPOTESIS PENELITIAN**

1. Tingkat perkembangan pada anak perawakan pendek lebih rendah dibandingkan anak perawakan normal.
2. Kadar zink pada anak perawakan pendek dengan keterlambatan perkembangan lebih rendah dibandingkan anak perawakan normal dengan keterlambatan perkembangan.

#### **I.5 MANFAAT PENELITIAN**

##### **I.5.1. Manfaat Untuk Pengembangan Ilmu**

1. Memberikan informasi ilmiah tentang perbedaan tingkat perkembangan pada anak perawakan pendek dengan perawakan normal, dan perbedaan tingkat perkembangan pada anak dengan defisiensi zink dan normal zink sehingga perlu dijadikan sebagai bahan pengembangan ilmu kedokteran khususnya di bagian tumbuh kembang dan pediatrik sosial.

2. Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai dasar penelitian lebih lanjut terutama dalam bidang patomekanisme dan patobiologik, khususnya mengenai peran pertumbuhan dan nutrisi dalam hal ini kadar zink terhadap perkembangan anak.

#### **I.5.2. Manfaat Untuk Aplikasi Klinis**

1. Dengan mengetahui perawakan pendek dan defisiensi zink sebagai faktor risiko terjadinya keterlambatan perkembangan pada anak maka diharapkan hal ini merupakan langkah awal dalam mengembangkan program pencegahan terhadap risiko terjadinya perawakan pendek dan defisiensi zink pada anak.
2. Asupan makanan merupakan salah satu faktor yang mempengaruhi jumlah asupan dan absorpsi zat gizi dan juga zink dalam tubuh. Pengaturan asupan makanan dan monitoring tinggi badan yang dilakukan sejak dini diharapkan dapat menurunkan angka kejadian defisiensi zink dan perawakan pendek sehingga akan meningkatkan kualitas perkembangan anak.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### II.1. PERKEMBANGAN ANAK

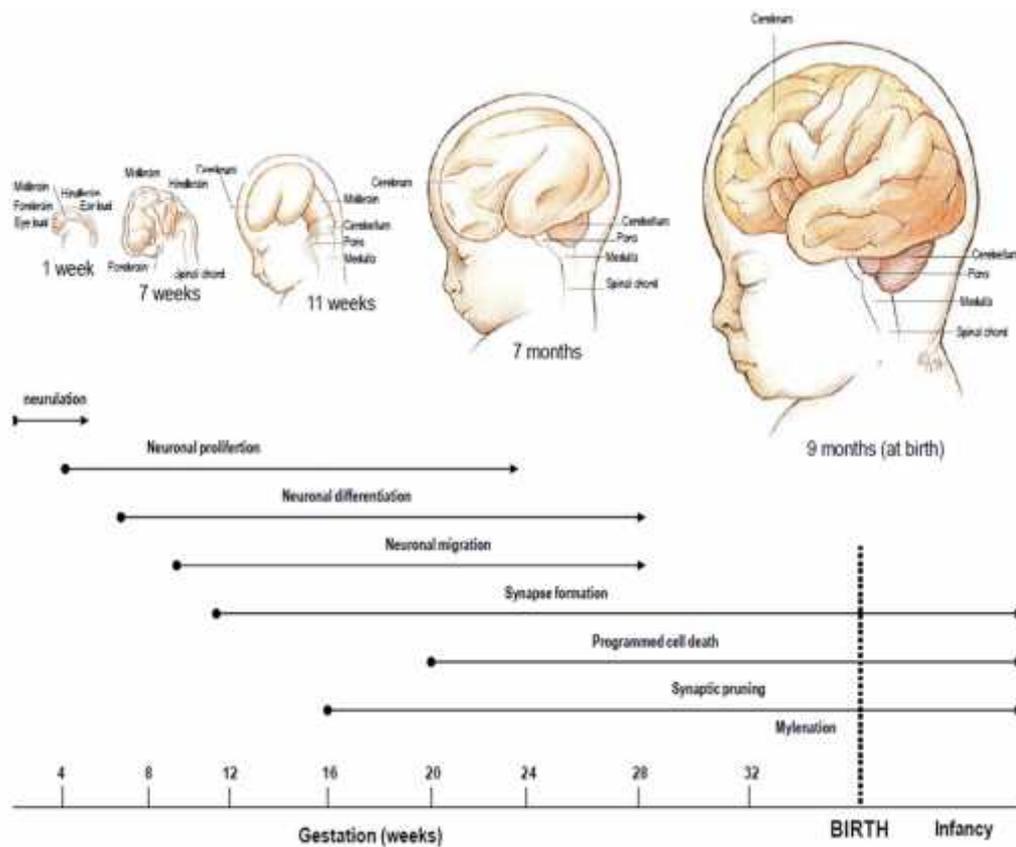
##### II.1.1. DEFINISI

Perkembangan adalah bertambahnya struktur dan fungsi tubuh yang lebih kompleks dalam kemampuan gerak kasar, gerak halus, bicara dan bahasa serta sosialisasi dan kemandirian. Perkembangan adalah bertambahnya kemampuan seseorang yang dapat diramalkan sebagai hasil dari pematangan. Di sini menyangkut adanya proses diferensiasi dari sel-sel tubuh, organ-organ dan sistem organ yang berkembang sedemikian rupa sehingga masing-masing dapat memenuhi fungsinya. Termasuk juga perkembangan emosi, intelektual, dan tingkah laku sebagai hasil interaksi dengan lingkungannya (Services, 2015).

##### II.1.2. NEUROBIOLOGI

###### II.1.2.1. Diferensiasi perkembangan otak

Pertumbuhan dan perkembangan otak dimulai dengan pembentukan lempeng saraf (*neural plate*) pada masa embrio, yaitu sekitar hari ke-16 yang kemudian membentuk tabung saraf (*neural tube*) pada hari ke-22. Pada minggu ke-5 mulai terbentuk otak besar, selanjutnya batang otak, serebellum dan bagian-bagian otak lainnya. (Hutahean, 2007).



Gambar 1. Tahapan diferensiasi otak sebelum lahir (Silburn SR et al, 2001). Dalam 3 tahun pertama kehidupan seorang anak, pertumbuhan otaknya sangat pesat, dimana volume otak telah mencapai 80% otak dewasa. Pada masa ini disebut *golden period*, masa plastis, masa kritis. Perkembangan otak berlangsung secara bertahap. Sel-sel saraf bayi berproliferasi sejak sebelum lahir kemudian mengalami perkembangan berupa migrasi (sampai umur sekitar 6 bulan), diferensiasi (menjadi berbagai macam sel neuron yang bercabang-cabang), sinaptogenesis (sejak trimester III sampai umur 4 tahun) dan mielinisasi (sampai umur 4-5 tahun).

Pematangan fungsi otak tidak semata-mata oleh proses biologis tapi sangat pula dipengaruhi oleh kualitas pengalaman dengan lingkungan pengasuhan. (Soejatmiko, 2006). Maturitas otak ditandai oleh terbentuknya spesialisasi dalam fungsi. Pada akhir perkembangan, belahan otak kiri dan kanan mempunyai fungsi yang berbeda dan mempunyai ciri-ciri bagi seseorang, sehingga biasa disebut perkembangan individual. Belahan otak kiri berperan terhadap penggunaan bahasa, hitung dan tulis, sedangkan belahan otak kanan

fungsinya sebagai pengamatan diri dan lingkungan, disamping berperan untuk fungsi emosi, kontak mata saat berhubungan satu dengan lainnya. (Muhartomo, 2004)

Plastisitas otak adalah kemampuan sistem saraf pusat (SSP) untuk menyesuaikan diri terhadap perubahan atau kerusakan yang disebabkan oleh faktor eksternal atau internal. Perubahan dapat berupa perubahan anatomi (kemampuan sinaps untuk regenerasi akson, atau memperluas permukaan dendrit), kemampuan neurokimia (peningkatan neurotransmitter atau meningkatkan kepekaan sinaps), atau perubahan metabolik (peningkatan glukosa, oksigen) pada sel-sel neuron. (Kolb et al.,2003)

#### **II.1.2.2. Metabolisme otak**

Glukosa adalah sumber energi utama yang dibutuhkan oleh sel-sel otak disamping oksigen. Metabolisme glukosa terjadi terutama di mitokondria dan menghasilkan fosfat berenergi tinggi seperti ATP dan ADP. Dalam keadaan normal, metabolisme glukosa melalui glikolisis, dari setiap molekul glukosa dan 2 molekul piruvat melewati beberapa proses enzimatik akan menghasilkan 36 molekul ATP dan air, serta sedikit asam laktat. Dalam keadaan oksigen tidak cukup, maka penguraian glukosa akan berhenti pada tahap piruvat yang oleh laktat dehidrogenase akan diuraikan menjadi asam laktat dan 2 molekul ATP saja. Pada keadaan hipoksia, glukosa akan diuraikan secara anaerob dan menghasilkan energi lebih sedikit dan asam laktat lebih banyak. Penimbunan asam

laktat dapat menyebabkan kerusakan sel-sel otak, yang secara potensial akan mempengaruhi proses sinaptogenesis. (Muhartomo, 2004)

### **II.1.3. FAKTOR-FAKTOR YANG MEMPENGARUHI PERKEMBANGAN**

Faktor penentu kualitas perkembangan anak adalah potensi genetik-heredo konstituinal (intrinsik) dan peran lingkungan (ekstrinsik). Gangguan perkembangan terjadi bila ada faktor genetik dan atau karena faktor lingkungan yang tidak mampu mencukupi kebutuhan dasar perkembangan anak.

#### **II.1.3.1. Faktor Genetik**

Terdapat penelitian tentang pengaruh genetik spesifik dan jenis kelamin pada perkembangan otak yang mengevaluasi individu dengan kelainan kromosom jenis kelamin, seperti anak laki-laki dengan XXY (misalnya sindrom Klinefelter) atau 49, sindrom XXXXY, atau anak perempuan dengan sindrom Turner (X- monosomi). Individu dengan sindrom Klinefelter memiliki penurunan *gray-matter* di insula, girus temporal, amigdala, *cingulate* dan *hippocampus* (Giedd et al. 1996; Patwardhan et al. 2002), sementara anak laki-laki dengan kelainan kromosom 49 XXXXY memiliki ukuran otak total yang lebih kecil dan perkembangan white matter yang abnormal dengan korpus kallosum yang lebih tipis dan lesi *white-matter* multifokal (Blumenthal et al. 2013). Studi morfometri otak menunjukkan bahwa anak perempuan dengan sindrom Turner (TS) memiliki volume lebih besar pada struktur amigdala dan korteks orbitofrontal (Good et al. 2003), serta girus temporal superior yang

lebih besar (Kesler et al. 2003). Mereka juga memiliki volume yang lebih kecil di daerah parieto-oksipital dan lobus parietal (Murphy et al. 1993; Reiss et al. 1995; Brown et al. 2002; Brown et al. 2004), dan penurunan *fractional anisotropy* (FA) di daerah parieto-oksipital di sepanjang fasciculus longitudinal superior (Holzapfel et al. 2006). Anak dengan sindrom turner juga memiliki pola aktivasi otak yang abnormal di korteks frontal, parietal dan daerah subkortikal, seperti kaudat pada fungsi visuospatial (Kesler et al. 2004), fungsi eksekutif (Haberecht et al. 2001; Hart et al. 2006) dan aritmatika tugas (Kesler et al. 2006). Secara keseluruhan, hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa proporsi gen pada kromosom X memainkan peran penting dalam menentukan perkembangan struktur otak (*gray matter* dan *white matter*) dan fungsi otak.

### **II.1.3.2. Faktor Lingkungan**

Selain faktor genetik, lingkungan juga dilaporkan memiliki pengaruh terhadap perkembangan otak. Dari perspektif neurobiologi, otak dalam perkembangannya mengalami proses filogenetik dan ontogenetik yaitu perkembangan dari satu sel primitif menjadi matur (*matured brain*). Maturitas otak ditandai oleh terbentuknya spesialisasi dari fungsi bagian-bagian otak. Proses ini berlangsung sejak trimester pertama kehamilan sampai masa anak-anak. Adanya gangguan pada masa prenatal dapat menyebabkan gangguan migrasi neuron otak yang selanjutnya menimbulkan gangguan dalam proses sinaptogenesis. Sedangkan

gangguan pada masa perinatal dan postnatal berpengaruh pada proses perkembangan dendrit dan sinaptogenesis, yang akhirnya akan menyebabkan perubahan fungsi otak tertentu. (Prado E & Dewey K, 2014)

BBLR adalah bayi yang lahir dengan berat badan kurang dari 2500 gram. BBLR dapat diakibatkan karena nutrisi yang kurang baik dari ibu saat dalam kandungan. Kurangnya nutrisi pada janin dapat menyebabkan janin mengalami gangguan metabolisme yaitu hipoglikemia dan hipoksia. Keadaan ini dapat menimbulkan terjadinya metabolisme anaerob sehingga menyebabkan kerusakan sel-sel otak yang selanjutnya akan mempengaruhi proses sinaptogenesis. (Muhartomo, 2004)

Peran lingkungan sangat penting untuk mencukupi kebutuhan dasar perkembangan anak yaitu kebutuhan bio-psikososial terdiri dari kebutuhan biomedis/'asuh' (nutrisi, imunisasi, higiene, pengobatan, pakaian, tempat tinggal, sanitasi lingkungan dan lain-lain) dan kebutuhan psikososial/asih dan asah (kasih sayang, penghargaan, komunikasi, stimulasi bicara, gerak, sosial, moral, intelegensi dan lain-lain) sejak masa konsepsi sampai akhir remaja. (Soedjatmiko, 2001) Ibu (atau pengganti ibu) merupakan lingkungan pertama dan paling erat sejak janin di dalam kandungan (bahkan sampai remaja) oleh karena itu disebut lingkungan mikro. Ayah, kakak, adik, nenek-kakek, pengasuh, status sosial ekonomi berupa sarana di dalam rumah, sanitasi, sarana bermain, nilai-nilai, aturan-aturan, dan lain-lain merupakan lingkungan berikutnya dan dinamakan lingkungan mini. Hal-hal di luar rumah, sanitasi lingkungan,

polusi, tetangga, teman bermain, sarana pelayanan kesehatan, sarana pendidikan formal dan non formal, sarana bermain, adat-budaya, dan lain-lain merupakan lingkungan meso yang secara langsung atau tak langsung dapat berpengaruh terhadap perkembangan anak. (Soedjatmiko, 2001)

Lingkungan keluarga (orang tua) merupakan pusat pendidikan pertama dan utama bagi seorang anak. Keluarga merupakan proses penentu dalam keberhasilan belajar. Orang tua sebagai pendidik pertama karena orang tualah yang pertama mendidik anaknya sejak dan sebagai pendidik utama karena pendidikan yang diberikan orang tua merupakan dasar dan sangat menentukan perkembangan anak selanjutnya. Latar belakang dari tingkat pendidikan orangtua ini sangat berkorelasi positif dengan cara mereka mengasuh anak, sementara pengasuhan anak mempunyai hubungan antara tingkat perkembangan anak dan perkembangan anak nantinya akan mempunyai pengaruh terhadap prestasi belajar di sekolah. Hal ini berarti makin tinggi pendidikan terakhir orangtua akan makin baik pula cara pengasuhan anak dan akibatnya perkembangan anak terpengaruh berjalan secara positif. Sebaliknya makin rendah tingkat pendidikan orangtua akan kurang baik dalam mengasuh anak, sehingga perkembangan anak berjalan kurang menguntungkan (Sulistyaningsih, 2005). Pendapatan orang tua berhubungan dengan kemampuan keluarga dalam menyediakan berbagai fasilitas bermain sehingga berpengaruh pada paparan stimulasi yang akan didapatkan anak. (Gunawan et al, 2011).

Dewasa ini perkembangan teknologi khususnya perkembangan teknologi di bidang informasi dan komunikasi memberikan dampak terhadap kehidupan manusia salah satunya dengan tercipta sebuah alat yang disebut gawai atau *gadget*. Penggunaan gawai yang tidak diimbangi dengan pengawasan dapat menimbulkan dampak buruk bagi anak. Penggunaan media secara berlebihan dapat menyebabkan berbagai masalah kesehatan dan tumbuh kembang termasuk obesitas, kurang tidur, serta terlambatnya perkembangan aspek kognitif, bahasa dan sosial/emosional pada anak. Sedangkan dampak positifnya, gawai dapat menjadi media belajar bagi anak untuk menstimulasi perkembangannya. Vitrianingsih, Khadijah dan Ceria (2018) menyebutkan bahwa kegiatan yang dilakukan anak pada gawai diantaranya bermain games, bermain puzzle, dan menonton video. Hal tersebut jika dilakukan secara tepat akan berdampak baik untuk perkembangan anak. Beberapa penelitian juga menyebutkan bahwa konten-konten tertentu pada gawai dapat mengembangkan kemampuan motorik halus dan kognitif anak (Sundus, 2018; Yenny, 2017). Namun, beberapa penelitian juga menunjukkan bahwa penggunaan gawai pada anak prasekolah dengan intensitas yang tinggi berhubungan negatif dengan perkembangan sosial-emosional (Imron, 2017). Novitasari dan Khotimah (2016) juga menemukan bahwa anak yang menggunakan gawai dengan intensitas tinggi memiliki interaksi sosial yang rendah. Rekomendasi *American Academy of Pediatrics* (AAP) menyatakan aturan *no screen time* untuk anak di bawah dua tahun dan

maksimum dua jam per hari untuk anak usia 2-5 tahun. (American Academy of Pediatrics, 2016).

## **II.1.5. PENILAIAN TAHAP PERKEMBANGAN**

### **II.1.5.1. DENVER DEVELOPMENTAL SCREENING TEST (DDST)**

*Denver Developmental Screening Test (DDST)*: Denver II adalah sebuah metode asesmen yang di gunakan untuk menilai perkembangan anak dengan umur kurang dari 6 tahun. Tes ini dikembangkan oleh William K. Frankenburg dan J.B. Dodds pada tahun 1967 (William K. Frankenburg & Dodds, 1967). DDST merefleksikan persentase kelompok anak usia tertentu yang dapat menampilkan tugas perkembangan tertentu, untuk kemudian dibandingkan dengan perkembangan anak yang seusia. DDST menilai 4 sektor perkembangan, yaitu (Kurniawan, et al., 2016):

1. Personal Sosial (penyesuain diri di masyarakat dan kebutuhan pribadi).
2. Motorik Halus - Adaptif (koordinasi mata-tangan, kemampuan memainkan dan menggunakan benda - benda kecil, serta pemecahan masalah).
3. Bahasa (mendengar, mengerti dan menggunakan bahasa).
4. Motorik Kasar, yaitu duduk, berjalan, dan melakukan gerakan umum otot besar lainnya.

Dalam perkembangannya DDST mengalami beberapa kali revisi. Revisi terakhir adalah Denver II, yang merupakan hasil revisi dan standarisasi dari DDST dan DDST-R (Resived Denver Developmental

Screening Test) (W. K. Frankenburg, Dodds, Archer, Shapiro, & Bresnick, 1992). Perbedaan Denver II dengan skrining terdahulu terletak pada item-item tes, bentuk, interpretasi dan rujukan (Kurniawan, et al., 2016).

Denver Development Screening Test (DDST): Denver II digunakan untuk membantu dalam identifikasi awal perkembangan terhadap masalah dan penundaan pada anak-anak pra-sekolah, yaitu usia kurang dari 6 tahun. Menurut studi yang dilakukan oleh *The Public Health Agency of Canada*, DDST adalah metode tes yang paling banyak digunakan untuk skrining masalah perkembangan anak. Meskipun dapat dilakukan pada anak dengan usia kurang dari 6 tahun, namun idealnya Denver II dilakukan oleh anak usia 3 atau 4 bulan, kemudian saat usia 10 bulan dan 3 tahun. Hal ini dilakukan untuk memudahkan evaluasi perkembangan anak (Kurniawan, et al., 2016).

Tes Denver II adalah alat bantu untuk menilai tingkat perkembangan anak usia sesuai dengan tugas untuk kelompok umurnya pada saat melakukan tes. Denver II dapat digunakan untuk memonitor dan memantau perkembangan bayi atau anak dengan resiko tinggi terjadinya penyimpangan atau kelainan perkembangan secara berkala. Tes ini lebih mengarah pada perbandingan kemampuan atau perkembangan anak dengan kemampuan anak lain yang seumurnya. Denver II terdiri atas 125 item tugas perkembangan yang sesuai dengan usia anak yang terbagi menjadi empat sektor yang dinilai, yaitu: *Personal Social, Fine Motor Adaptive, Language, Gross Motor*. Pada setiap item soal, pemeriksa wajib

memasukan skor nilai di setiap soal pada semua sektor. Dimana Nilai P = *Pass/Lulus*, Nilai F = *Fail/Gagal*, Nilai R = *Refusal/Menolak*, Nilai NO = *No Opportunity/Tak Ada Kesempatan* (Ivantoni, et al., 2015).

## **II.2. PERAWAKAN PENDEK**

### **II.2.1. DEFINISI**

Perawakan pendek/pendek merupakan kondisi kronis yang menggambarkan terhambatnya pertumbuhan karena malnutrisi dalam jangka waktu yang lama. Menurut Keputusan Menteri Kesehatan Nomor 1995/MENKES/SK/XII/2010 tentang Standar Antropometri Penilaian Status Gizi Anak, pengertian pendek dan sangat pendek adalah status gizi yang didasarkan pada Indeks Panjang Badan menurut Umur (PB/U) atau Tinggi Badan menurut Umur (TB/U) yang merupakan istilah perawakan pendek dan perawakan sangat pendek. Balita pendek adalah balita dengan status gizi berdasarkan panjang atau tinggi badan menurut umur bila dibandingkan dengan standar baku WHO, nilai *Z-score* nya kurang dari -2SD dan dikategorikan sangat pendek jika nilai *Z-score* nya kurang dari -3SD. (Satriani, 2018)

Perawakan pendek merupakan kondisi kronis yang menggambarkan terhambatnya pertumbuhan karena malnutrisi jangka panjang (Kusuma, et al., 2013). Balita pendek (perawakan pendek) dapat diketahui bila seorang balita telah diukur panjang atau tinggi badannya, lalu dibandingkan dengan standar dan hasilnya berada di bawah normal. Perawakan pendek didasarkan pada indeks pengukuran panjang badan

dibanding umur (PB/U) atau atau tinggi badan dibanding umur (TB/U) jika berada pada ambang batas (z-score) kurang dari -2SD dan dikategorikan sangat pendek (severe perawakan pendek) jika nilai z-scorenya kurang dari -3SD (Risksdas, 2016)

## **II.2.2. ETIOLOGI**

Perawakan pendek pada anak balita merupakan konsekuensi dari beberapa faktor yang sering dikaitkan dengan lima faktor utama penyebab perawakan pendek yaitu kemiskinan, sosial serta budaya, peningkatan paparan terhadap penyakit infeksi, kerawanan pangan dan akses masyarakat terhadap pelayanan Kesehatan. Higiene dan sanitasi merupakan hal yang penting dalam menentukan kualitas makanan. Akses terhadap air bersih dan fasilitas sanitasi yang buruk dapat meningkatkan kejadian penyakit infeksi yang dapat membuat energi untuk pertumbuhan teralihkan kepada perlawanan tubuh menghadapi infeksi, gizi sulit diserap oleh tubuh dan terhambatnya pertumbuhan. Sosial ekonomi keluarga merupakan salah satu faktor yang menentukan jumlah makanan yang tersedia dalam keluarga sehingga turut menentukan status gizi keluarga tersebut, termasuk ikut mempengaruhi pertumbuhan anak (KEMENKES, 2016).

Perawakan pendek dapat disebabkan oleh berbagai macam hal, namun diklasifikasikan menjadi 2 yaitu variasi normal dan patologis. Pada variasi normal, perawakan pendek dikategorikan menjadi: (Batubara, et al., 2015)

- *Familial short stature* (perawakan pendek familial)

Adalah variasi normal dari perawakan pendek yang ditandai dengan kecepatan tumbuh normal, usia tulang normal, tinggi badan kedua orangtua pendek, dan tinggi akhir anak dibawah persentil 3 atau z score dibawah -2 SD. (Batubara, et al., 2015)

- *Constitutional delay of growth and puberty* (CDGP)

Merupakan salah satu kategori dari pubertas terlambat yang paling sering ditemui dalam praktek sehari-hari, didefinisikan sebagai tidak timbulnya tanda- tanda seks sekunder pada usia 12 tahun untuk anak perempuan dan pada usia 14 tahun untuk anak laki-laki. Anak dengan CDGP memiliki perawakan pendek, pubertas terlambat, usia tulang terhambat, namun tidak terdapat kelainan organik yang mendasarinya. Pada pasien CDGP ditemukan riwayat keluarga dengan pubertas terlambat dan hal ini menunjukkan bahwa faktor genetik berperan dalam awitan pubertas. (Batubara, et al., 2015)

Kelainan patologis pada perawakan pendek dapat dibedakan menjadi proporsional dan tidak proporsional. Perawakan pendek dengan tubuh proporsional meliputi malnutrisi, *intrauterine growth retardation* (IUGR), *psychosocial dwarfism*, penyakit kronik, dan kelainan endokrin, seperti defisiensi hormon pertumbuhan, hipotiroid, sindrom Cushing, resistensi hormon pertumbuhan/ *growth hormone* (GH), dan defisiensi *insulin-like growth factor 1* (IGF-1). Sedangkan perawakan pendek dengan badan tidak proporsional disebabkan oleh kelainan tulang, seperti

kondrodistrofi, displasia tulang, sindrom Kallman, sindrom Marfan, dan sindrom Klinifelter. Etiologi-etologi tersebut dapat diingat dengan menggunakan metode mnemonic “KOKPENDK” yang terdiri dari: (Tridjaja, 2014)

K= kelainan kronis: penyakit organik, non organik (infeksi/ non infeksi)

O= obat-obatan (glukokortikoid, radiasi)

K= kecil masa kehamilan (KMK) dan berat badan lahir rendah (BBLR)

P= psikososial

E= endokrin

N= nutrisi dan metabolik

D= displasia tulang

K= kromosom dan sindrom

#### II.2.2.1. Defisiensi hormon pertumbuhan

Defisiensi *Growth Hormone* (GH) dapat disebabkan oleh kelainan kongenital (misalnya displasia septooptik) atau didapat/ sekunder (misalnya pasca irradiasi kepala atau tumor di daerah hipotalamus atau hipofisis). (Tridjaja, 2014)

Defisiensi GH primer terjadi pada masa anak dini tanpa adanya riwayat keluarga. Keadaan ini biasanya terdapat hipoplasia hipofisis, yang disebabkan oleh defisiensi sekresi *GH-releasing hormone* dari hipotalamus. Hal ini dapat dilihat dengan pemeriksaan MRI kepala. Etiologi pada keadaan ini tidak jelas, tapi biasanya ada hubungannya

dengan trauma lahir, prematuritas, atau kelainan genetik yang berhubungan dengan perkembangan hipofisis. (Tridjaja, 2014)

Berat lahir pada keadaan ini yang disebabkan oleh kelainan hipofisis pada umumnya normal dan gangguan pertumbuhan mulai tampak di akhir tahun pertama kehidupan. Gambaran klinis khas defisiensi GH adalah berupa obesitas (*truncal obesity*), wajah *chubby* kekanakan. Lingkar kepala normal menurut umur. Penis pendek dapat ditemukan pada anak laki-laki. Di masa neonatal biasanya ditemukan masalah hipoglikemia atau hiperbilirubinemia direk bila terdapat defisiensi hormon pituitari multipel. (Tridjaja, 2014)

#### II.2.2.2. Hipotiroid kongenital

Hipotiroid dapat menghambat pertumbuhan secara sentral dan perifer. Secara sentral hormon tiroid merangsang ekspresi gen GH pituitari. Di perifer hormon tiroid merangsang ekspresi IGF-1 kondrosit, merangsang langsung ossifikasi endokondral, dan dibutuhkan dalam invasi vaskular pada daerah resorpsi lempeng pertumbuhan. (Tridjaja, 2014)

Gangguan pertumbuhan pada hipotiroid disertai dengan penambahan berat badan (disebabkan oleh penurunan penggunaan energi). Evaluasi fungsi tiroid penting pada kasus perawakan pendek, karena insidensnya lebih sering daripada defisiensi GH. Selain itu sebagian anak dengan defisiensi GH juga mengalami disfungsi hormon pituitari anterior lainnya, termasuk TSH. (Tridjaja, 2014)

### II.2.2.3. Ekses hormon kortisol

Gangguan pertumbuhan akibat ekses hormon kortisol makin sering ditemukan. Walaupun ekses kortisol endogen (Sindrom Cushing) jarang ditemukan pada anak, namun sebab iatrogenik akibat terapi glukokortikoid cukup sering didapatkan. Sindrom Cushing terbagi atas Penyakit Cushing (*ACTH-dependent hypercortisolism*) dan *ACTH-independent hypercortisolism*. (Tridjaja, 2014)

Gambaran klinis Sindrom Cushing atau disebut juga “klinis cushingoid” ditandai dengan deselerasi pertumbuhan linier dengan akselerasi penambahan berat badan, yang berakibat terjadinya “*moon face*”, obesitas trunkal, dan “*buffalo hump*”. Selain itu juga didapatkan striae kebiruan, fletora, cenderung memar, otot mengecil, osteoporosis, dan hipertensi. Glukokortikoid menghambat pertumbuhan secara sentral (menghambat sekresi GH menghambat somatostatin dan menekan sintesis GH) dan perifer (bekerja langsung pada lempeng pertumbuhan: menghambat proliferasi kondrosit, diferensiasi sel hipertrofik, dan mempengaruhi sinyal GH/IGF lokal). Meskipun perbaikan klinis membaik bila sumber ekses kortisol dihentikan, ekses kortisol iatrogenik mempunyai implikasi klinis yang lebih sulit. Penghentian terapi glukokortikoid dapat menyebabkan kambuh/ makin beratnya penyakit yang mendasari dan dapat berakibat lebih buruk daripada gangguan pertumbuhan. (Tridjaja, 2014)

#### II.2.2.4.Sindrom Turner

Perawakan pendek adalah gambaran klinis yang umum pada Sindrom Turner (ST). Selain itu dapat ditemukan pubertas terlambat, *cubitus valgus*, atau *webbed neck*, metacarpal dan metatarsal pendek, bentuk dada seperti tong, dan hipogonadism primer. Pada semua anak perempuan dengan perawakan pendek atau *failure to thrive*, bahkan untuk anak di bawah usia 2 tahun pemeriksaan analisis kromosom harus dilakukan untuk menyingkirkan ST. Keadaan ini disebabkan oleh kelainan kromosom, yaitu monosomi X (45,XO) atau mosaik dengan lini sel 45,XO. (Tridjaja, 2014)

#### II.2.2.5.Kecil masa kehamilan (IUGR: *Intra Uterine Growth Retardation*)

*Intrauterine growth retardation* didefinisikan sebagai panjang lahir di bawah -2 SD sesuai masa kehamilan. Keadaan ini terjadi pada 2,5% bayi baru lahir. Sebagian besar bayi KMK (Kecil Masa Kehamilan) termasuk sindrom Silver Russel mencapai tinggi normal pada tahun pertama atau kedua. Namun 15-20% kasus ini tetap pendek di usia 4 tahun, dan 50% pada anak-anak tersebut akan mempunyai tinggi akhir pendek. Sepertiga kasus ini sekresi GH-nya terganggu dan sekitar 20% populasi dewasa yang pendek ternyata lahir IUGR. Pemberian GH diindikasikan pada anak IUGR yang tidak *catch-up* pertumbuhannya di usia 2 tahun. (Tridjaja, 2014)

Penyebab perawakan pendek multifaktorial dan saling berhubungan. Faktor yang secara langsung adalah asupan nutrisi yang

buruk dan infeksi, sedangkan faktor yang mendasarinya, antara lain, sosioekonomi, politik, budaya, lingkungan, dan sarana prasarana kesehatan. Selain itu, faktor endokrin dan genetik juga memengaruhi perawakan pendek walaupun hanya sekitar 5%. Pendapatan orang tua akan berpengaruh pada daya beli kebutuhan nutrisi, yang berhubungan dengan perbaikan nutrisi. Pendidikan orang tua berhubungan dengan akses informasi mengenai nutrisi dan kesehatan. Orang tua dengan tingkat pendidikan lebih tinggi memiliki pengetahuan dan kemampuan untuk mengimplementasikan pengetahuannya lebih baik. (Agustian et al, 2018). Penelitian di Mesir pada tahun 2000 prevalensi perawakan pendek 22,56% pada ibu yang tidak sekolah dan 23,26% pada ayah yang tidak sekolah, sedangkan prevalensi perawakan pendek sebesar 13,81% pada ibu yang lulus dari pendidikan tinggi dan 12,53% pada ayah yang lulus dari pendidikan tinggi. Nutrisi yang baik akan menurunkan kejadian perawakan pendek. Berdasarkan penelitian yang dilakukan di Uganda menunjukkan bahwa tingkat pendapatan dan sumber pendapatan berpengaruh terhadap kejadian perawakan pendek. (Zottarelli et al, 2007) Penyakit infeksi juga mempunyai efek substansial terhadap pertumbuhan linier. Infeksi akan menyebabkan asupan makanan menurun, gangguan absorpsi nutrien, kehilangan mikronutrien secara langsung, metabolisme meningkat, kehilangan nutrien akibat katabolisme yang meningkat, gangguan transportasi nutrien ke jaringan. Pada kondisi akut, produksi proinflamatori seperti cytokine berdampak langsung pada remodelling

tulang yang akan menghambat pertumbuhan tulang. (Fikadu et al, 2014) Glukokortikoid pada jaringan berdampak menurunkan kandungan kolagen pada kulit dan tulang, menurunkan kolagen pada dinding pembuluh darah serta menghambat formasi granuloma. Efek glukokortikoid lainnya diperlukan dalam pertumbuhan normal, kelemahan otot, menghambat pertumbuhan skeletal. Glukokortikoid memiliki efek yang kompleks pada produksi GH dan menghambat produksi hormon tiroid. (Wood et al, 2018)

### **II.2.3. EPIDEMIOLOGI PERAWAKAN PENDEK**

Menurut *Global Nutrition Report* tahun 2016 oleh UNICEF, diketahui bahwa prevalensi perawakan pendek di seluruh dunia pada anak usia dibawah 5 tahun sebesar 23,8%, yang sebelumnya telah turun dari angka 39,6% pada tahun 1990. (UNICEF, 2016) Dari hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2013 menyatakan bahwa persentase perawakan pendek di Indonesia pada tahun 2013 adalah 37,2%, dimana 19,2% terdiri dari perawakan pendek dan 18% lainnya merupakan perawakan sangat pendek. Menurut provinsi, prevalensi balita pendek terendah terjadi di Kepulauan Riau (26,3%), DI Yogyakarta (27,3%), dan DKI Jakarta (27,5%). Sedangkan provinsi dengan prevalensi balita pendek tertinggi terjadi di Nusa Tenggara Timur (51,7%), Sulawesi Barat (48,0%). Dan Nusa Tenggara Barat (45,2%). Prevalensi balita pendek di Indonesia juga tertinggi dibandingkan Vietnam (23%), Malaysia (17%), Thailand (16%) dan Singapura (4%). *Global Nutrition Report* tahun 2014 menunjukkan Indonesia termasuk dalam 17 negara di antara 117 negara,

yang mempunyai tiga masalah gizi yaitu perawakan pendek, wasting dan overweight pada balita. (Riskesdes, 2016).

#### **II.2.4. HUBUNGAN ANTARA PERAWAKAN PENDEK DENGAN PERKEMBANGAN**

Perawakan pendek adalah masalah gizi kronis yang disebabkan oleh asupan gizi yang kurang dalam waktu lama. Hal ini terjadi karena asupan makan yang tidak sesuai dengan kebutuhan gizi. Nutrisi yang diperoleh sejak bayi lahir tentunya sangat berpengaruh terhadap pertumbuhannya termasuk risiko terjadinya perawakan pendek. Tidak terlaksananya inisiasi menyusui dini (IMD), gagalnya pemberian air susu ibu (ASI) eksklusif, dan proses penyapihan dini dapat menjadi salah satu faktor terjadinya perawakan pendek. Sedangkan dari sisi pemberian makanan pendamping ASI (MP ASI) hal yang perlu diperhatikan adalah kuantitas, kualitas, dan keamanan pangan yang diberikan. Asupan zat gizi pada balita sangat penting dalam mendukung pertumbuhan sesuai dengan grafik pertumbuhannya agar tidak terjadi gagal tumbuh (*growth faltering*) yang dapat menyebabkan perawakan pendek. Balita perawakan pendek di masa yang akan datang akan mengalami kesulitan dalam mencapai perkembangan fisik dan kognitif yang optimal. (Pusat Data dan Informasi, 2018)

Perkembangan otak dimulai sekitar 22 hari setelah pembuahan, lempengan saraf mulai melipat ke dalam, membentuk tabung saraf, yang akhirnya menjadi otak dan sumsum tulang. Nutrisi yang memadai

diperlukan sejak awal, bersama dengan pembentukan lempeng saraf dan tabung saraf yang dipengaruhi oleh mikronutrien, seperti asam folat, tembaga, dan vitamin A. Tujuh minggu setelah pembuahan, pembelahan sel dimulai dalam tabung saraf, membentuk sel-sel saraf (neuron) dan sel glial (sel yang mendukung neuron). Setelah neuron terbentuk, sel bermigrasi ke tempatnya di otak, tempat terbentuknya akson dan dendrit yang keluar dari tubuh sel tersebut. Proyeksi percabangan ini membuat koneksi dengan sel-sel lain, yang disebut sinapsis, yang melaluinya sinyal-sinyal saraf bergerak dari satu sel ke sel lainnya. Proses perkembangan saraf ini dimulai selama kehamilan dan berlanjut sepanjang masa bayi. Kelompok-kelompok neuron membentuk jalur, yang disempurnakan melalui proses kematian sel terprogram (apoptosis). Sekitar setengah dari semua sel yang diproduksi di otak kemudian dihilangkan sepanjang masa kanak-kanak dan remaja. Sinapsis juga diproduksi berlebihan dan kemudian dihilangkan secara selektif. Beberapa penyempurnaan jalur saraf ini tergantung pengaruh dari lingkungan anak. Sel dan koneksi yang diaktifkan dipertahankan dan diperkuat, sementara yang tidak digunakan dihilangkan. Ini dianggap sebagai salah satu mekanisme utama plastisitas otak, yang memungkinkan otak mengatur dirinya sendiri untuk beradaptasi dengan lingkungan dan mengatur ulang dirinya sendiri untuk pulih dari cedera selama perkembangan. (Prado E & Dewey K, 2014)

Adanya gangguan pada masa prenatal dapat menyebabkan gangguan migrasi neuron otak yang selanjutnya menimbulkan gangguan dalam proses sinaptogenesis. Sedangkan gangguan pada masa perinatal dan postnatal berpengaruh pada proses perkembangan dendrit dan sinaptogenesis, yang akhirnya akan menyebabkan perubahan fungsi otak tertentu. (Prado E & Dewey K, 2014)

Bukti dari penelitian model hewan coba yang kekurangan gizi, dan beberapa bukti dari studi manusia, jelas menunjukkan bahwa nutrisi yang diperlukan lebih banyak, untuk perkembangan otak. Studi otopsi manusia dan pencitraan MRI telah menunjukkan bayi dengan IUGR memiliki lebih sedikit sel otak dan volume *grey-matter* kortikal serebral yang sedikit dari bayi berat lahir normal. (Fugelstad A et al, 2008) Studi otopsi manusia juga menunjukkan bahwa bayi dengan malnutrisi akut memiliki lebih sedikit sel otak daripada yang bergizi baik. (Winick M & Rosso, 1969). Bayi hewan coba dengan IUGR juga memiliki efek yang serupa. Mielinisasi yang rendah ditemukan dalam penelitian model hewan dengan IUGR. Kondisi IUGR ini menurunkan kadar IGF-1 dan ekspresi *IGF-1-binding protein*, yang kemudian mempengaruhi produksi mielin. (Fugelstad A et al, 2008)

Sebuah penelitian otopsi manusia menunjukkan bayi berusia 3-4 bulan dengan malnutrisi sedang (BB/U yang rendah) mengalami penurunan rentang dendritik dan arborisasi (kompleksitas proyeksi percabangan) dibandingkan dengan bayi gizi baik. (Cordero ME et al,

1993) Model tikus coba dengan gizi kurang pascanatal juga mengalami hal yang sama pada pertumbuhan dendrit. (Cordero ME, 2003).

Kekurangan gizi prenatal dan postnatal pada tikus percobaan memiliki lebih sedikit sinaps, dan juga perubahan struktural sinaptik yang lebih sedikit. (Jones & Dyson, 1981). Penelitian pada hewan primata coba menunjukkan penurunan dari BDNF (*Brain Derived Neurotrophic Factor*) dan kadar IGF-1 serta peningkatan dari apoptosis pada induk hewan primata yang diberikan diet pembatasan nutrisi (*nutrient-restricted diet*) selama kehamilan. (Schlorke A et al, 2011).

Dengan demikian, *perawakan pendek* selama fase perkembangan awal dapat mempengaruhi lima kunci proses perkembangan saraf, yaitu: 1) proliferasi neuron, 2) pertumbuhan akson dan dendrit, 3) pembentukan sinaps, pemangkasan sinaps (*pruning*), dan fungsi sinaps, 4) mielinisasi, dan 5) neuron apoptosis (kematian sel terprogram). Meskipun kebutuhan nutrisi untuk perkembangan otak jelas, namun sejauh mana kekurangan nutrisi selama kehamilan dan masa bayi dapat menghasilkan efek jangka panjang pada fungsi otak pada populasi manusia yang hidup, masih belum jelas. Dampak aktual tergantung pada beberapa faktor, termasuk 1) pengalaman anak dan pengaruh dari lingkungan, 2) waktu kekurangan gizi (*the timing of nutrient deprivation*), 3) tingkat kekurangan gizi, dan 4) kemungkinan pemulihan. (Prado E & Dewey K, 2014)

Defisiensi nutrisi lebih cenderung mengganggu perkembangan otak jika defisiensi terjadi selama periode waktu ketika kebutuhan akan nutrisi

untuk perkembangan saraf itu tinggi. Berbagai nutrisi diperlukan untuk proses perkembangan saraf tertentu. Setiap proses terjadi dalam periode waktu yang berbeda dan tumpang tindih di area otak yang berbeda. Pengaturan waktu dari lima proses pengembangan saraf utama menggambarkan hubungan antara nutrisi, proses pengembangan saraf spesifik, dan periode waktu kekurangan atau suplementasi memungkinkan hipotesis khusus dibuat mengenai efek kekurangan nutrisi atau suplementasi pada pengembangan otak. (Prado E & Dewey K, 2014)

Ketika seorang anak dengan gizi baik dari konsepsi sampai masa bayi, energi esensial, protein, asam lemak, dan zat gizi mikro yang diperlukan untuk perkembangan otak tersedia selama periode dasar ini, membangun dasar untuk fungsi otak seumur hidup. anak dengan gizi baik juga lebih mampu berinteraksi dengan pengasuh dan lingkungannya dengan stimulasi yang diperlukan untuk perkembangan otak yang optimal. Anak yang malnutrisi beresiko gagal menjangkau potensi perkembangan mereka dalam kemampuan kognitif, motorik, dan sosial emosional. Kemampuan ini nantinya akan sangat terkait dengan prestasi akademik dan produktivitas ekonomi di masa yang akan datang. (Prado E & Dewey K, 2014)

## **II.3. ZINK**

### **II.3.1. DEFINISI**

Zink adalah salah satu mikromineral esensial yang terpenting setelah besi, tubuh memerlukan mikromineral 100 mg setiap harinya. Tubuh manusia diperkirakan mengandung 2-2,5 gram zink yang tersebar di hati, pankreas, ginjal, otot dan tulang. Jaringan yang kaya akan zink adalah bagian-bagian mata, kelenjar prostat, spermatozoa, kulit, rambut dan kuku (Almatsier, 2015).

Zink berperan pada > 200 enzim termasuk di dalamnya karboksi-anhidrase, laktat dehidrogenase, alkali fosfatase, karboksi peptidase, alkohol dehidrogenase. Selain itu zink juga berperan dalam sintesis dan degradasi dari karbohidrat, lipid, protein serta asam nukleat, berperan dalam aktifasi dan sintesis hormon pertumbuhan (GH), menjaga kekebalan tubuh, sebagai antioksidan, fungsi pengecapan dan fungsi reproduksi, serta stabilisasi membran sel (Almatsier, 2015). Sehingga pada defisiensi zink dapat terjadi retradasi pertumbuhan pematangan seksual dan tulang yang tertunda, lesi kulit, diare, alopesia, nafsu makan terganggu dan rentan terhadap infeksi (Almatsier, 2015).

### **II.3.2. ABSORBSI DAN METABOLISME ZINK**

Zink diatur secara ketat dalam tubuh oleh *transporter* yang bekerja di duodenum, jejunum dan nefron. Terdapat 2 tipe transporter, dengan kode keluarga gen *solute-linked (SLC)*, yang bekerja secara berkompetisi dalam mempertahankan homeostasis zink. Fungsi *ZnT transporter*

(SLC30) yaitu dengan mengurangi konsentrasi zink di intraseluler. Terdapat 9 ZnT yang diketahui and 15 *Zip transporter* pada manusia yang telah teridentifikasi yang berkerja menaikkan atau menurunkan kadar zink berdasarkan kadar zink in vivo. (Corbo, 2013).

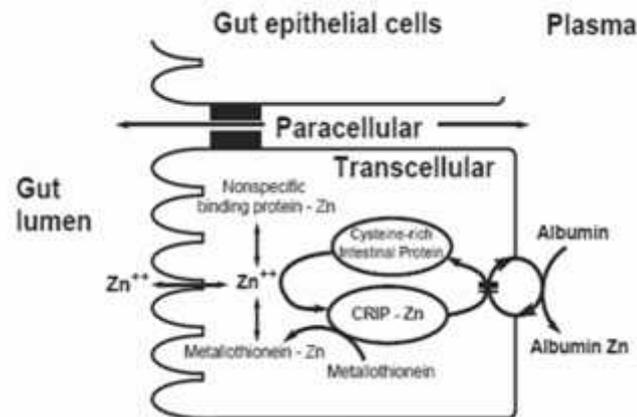
Jumlah seng dalam tubuh menggambarkan suatu keseimbangan dinamis antara jumlah zink yang masuk dan yang keluar. Zink diabsorbsi sepanjang duodenum dan hanya sebagian kecil saja yang diabsorbsi di lambung. Jejunum merupakan tempat absorbs yang maksimal, sedangkan kolon tidak memiliki peranan penting. (Ehsanipour, 2009; Deshpande, 2013)

WHO			FNB/IOM			Revisions suggested by IZiNCG		
Age, sex	Reference weight (kg)	Physiologic requirement (mg/day)	Age, sex	Reference weight (kg)	Physiologic requirement (mg/day)	Age, sex	Reference weight (kg)	Physiologic requirement (mg/day)
6–12 mo	9	0.84	7–12 mo	9	0.84	6–11 mo	9	0.84
1–3 yrs	12	0.83	1–3 yrs	13	0.74	1–3 yrs	12	0.53
3–6 yrs	17	0.97	4–8 yrs	22	1.20	4–8 yrs	21	0.83
6–10 yrs	25	1.12						
10–12 yrs, M	35	1.40	9–13 yrs	40	2.12	9–13 yrs	38	1.53
10–12 yrs, F	37	1.26						
12–15 yrs, M	48	1.82						
12–15 yrs, F	48	1.55						
15–18 yrs, M	64	1.97	14–18 yrs, M	64	3.37	14–18 yrs, M	64	2.52
15–18 yrs, F	55	1.54	14–18 yrs, F	57	3.02	14–18 yrs, F	56	1.98
Pregnancy	—	2.27	Pregnancy (1st, 2nd, 3rd trimester)	—	4.12, 4.42, 5.02	Pregnancy	—	2.68
Lactation	—	2.89	Lactation (0–3, 3–6, 6–12 mo)	—	4.92, 3.82, 4.52	Lactation	—	2.98

Tabel 1. Jumlah kebutuhan zink per hari yang ditetapkan oleh WHO, FNB/IOM dan IZiNCG. (Hotz,C., 2004)

Ligan-ligan dengan berat molekul rendah seperti asam amino dan asam-asam organik lainnya dapat meningkatkan daya larut dan memudahkan absorpsi zink. Sistein dan metionin meningkatkan kemampuan absorpsi zink dengan cara membentuk kompleks yang stabil dengan zink. Zink diabsorpsi lebih efisien dalam jumlah kecil. Seseorang dengan status zink rendah akan mengabsorpsi zink lebih efisien dibandingkan dengan status zink tinggi. (Pfeiffer, et al, 2003).

Mekanisme zink memasuki sel-sel mukosa belum jelas diketahui. Konsensus secara umum mengatakan bahwa absorpsi zink memasuki sel-sel mukosa melibatkan dua proses kinetik yaitu melalui jalur komponen transporter dan secara difusi. Mekanisme melalui transporter merupakan mekanisme utama. Peningkatan efisiensi absorpsi zink yang terjadi saat asupan zink rendah lebih disebabkan peningkatan kecepatan transfer zink oleh transporter melalui membran mukosa dibandingkan dengan perubahan afinitas transporter terhadap zink. Hal ini menimbulkan kesan ada keterlibatan sejumlah reseptor dalam proses absorpsi zink. (Baraka,A.M, 2012)



Gambar 2. Proses absorpsi zink pada sel epitel saluran cerna yang diperantarai oleh protein (Pfeiffer, *et al*,2003). Setelah masuk ke dalam enterosit, zink diikat oleh suatu protein intestinal kaya sistein (*CRIP/Cysteine-Rich Intestinal Protein*). Selanjutnya, zink dipindahkan ke metalotionin atau melintasi sisi serosa enterosit untuk berikatan dengan albumin. Zink dibawa dan terkonsentrasi di hati setelah berpindah dari intestinal ke sirkulasi porta. Albumin diidentifikasi sebagai protein plasma yang membawa zink ke dalam aliran darah porta. Komponen plasma lain yang mengandung zink adalah makroglobulin, dan asam amino khususnya sistein dan histidin. Zink terikat longgar dengan albumin dan asam amino. Fraksi ini bertanggung jawab pada transport zink dari hati ke jaringan. Semua zink yang diabsorpsi diangkut dari plasma ke jaringan sehingga pertukaran zink dari plasma ke dalam jaringan sangat cepat untuk memelihara konsentrasi plasma zink.

Distribusi zink yang telah diabsorpsi ke jaringan ekstrahepatik terutama terjadi oleh plasma yang mengandung sekitar 3 mg zink atau sekitar 0,1% dari total zink di dalam tubuh. (Deshpande, J.D, 2013).

Zink dikeluarkan dari tubuh melalui tinja, urine, dan jaringan yang terlepas termasuk kulit, rambut, sel-sel mukosa, pertumbuhan kuku. Jalur utama ekskresi zink melalui tinja (lebih dari 90%). Beberapa zink dalam tinja berasal dari sekresi endogen. Sekitar 0,3 – 0,5 mg zink dikeluarkan melalui urine setiap harinya. Kehilangan zink melalui permukaan kulit, keringat, dan rambut hanya sekitar 1 – 5 mg/hari. (Deshpande J.D dan Agget,P.J, 2013).

Absorpsi zink tergantung dari kandungan zink dalam diet dan bioavailabilitas zink. Zink dari produk hewani merupakan zink yang mudah diserap dibandingkan absorpsi zink dari produk nabati. Zink dalam ASI diabsorpsi dengan baik di dalam duodenum bayi. Bayi dapat menyerap kira-kira 80% zink yang terdapat dalam ASI. Diare dapat mengganggu absorpsi zink. (Baqui, 2006; Ehsanipour, F, 2009; Deshpande, 2013).

### **II.3.3. FUNGSI ZINK**

Kandungan zink dalam jaringan bervariasi antara 10 – 200 mcg/gram jaringan basah dan pada kebanyakan orang mengandung 20 – 30 mcg/gram. Kandungan zink pada jaringan hati, otot, dan tulang berkisar antara 60 – 180 mcg/gram, sedangkan kadar normal zink dalam serum  $96 \pm 20$  mcg/100 ml, terikat dalam bentuk macroglobulin kira-kira 40 – 50% dari seluruh zink dalam serum. Kadar zink dalam darah sangat fluktuatif pada pukul 09.30 merupakan kadar puncak terendah. Sebagian zink terdapat pada intraseluler pada nucleus, nucleolus, dan sitoplasma yang banyak mengandung metaloenzim dan kurang dari 1% terdapat pada ekstraseluler. (Vallee, 1983).

#### **II.3.3.1. Fungsi Zink pada Sistem Imun**

Zink merupakan trace element esensial untuk semua sel tubuh manusia yang berproliferasi, utamanya sistem imun. Zink berperan penting dalam berbagai aspek sistem imun, termasuk perkembangan, diferensiasi dan fungsi sel, baik dari imunitas alami maupun imunitas adaptif. Efek zink terhadap sel imun sebagian besar tergantung pada

konsentrasi zink dan semua jenis sel imun menunjukkan penurunan fungsi setelah terjadi penurunan zink. Pada monosit, semua fungsi terganggu, sedangkan pada sel natural killer (NK) sitotoksitasnya menurun dan pada granulosit neutrophil fagositosisnya berkurang (Nriagu, J, 2007). Fungsi normal sel T mengalami penurunan sedangkan sel B mengalami apoptosis. Gangguan fungsi imun karena defisiensi zink akan pulih kembali setelah suplementasi zink yang memadai dan sesuai dengan kebutuhan. Dosis tinggi zink akan menimbulkan efek negatif terhadap sel imun dan menunjukkan perubahan yang serupa dengan defisiensi zink. (Nriagu, J, 2007; Overbeck, S, 2008).

Di antara sel-sel imun yang dipengaruhi oleh seng, T limfosit terlihat memiliki kerentanan yang tertinggi dan dipengaruhi pada berbagai tingkatan. Defisiensi zink akan menurunkan jumlah sel T di perifer dan timus serta berproliferasi dalam merespon phytohemagglutinin, menurunkan fungsi *T helper* (Th) dan sel T sitotoksik, juga secara tidak langsung dengan menurunkan kadar serum *thymulin* yang aktif. (Nriagu,J, 2007; Deshpande,J.D, 2013).

Peran zink baik terhadap sistem imun humoral maupun seluler berfokus pada penurunan aktivitas timus dan produksi antibodi. Defisiensi zink akan menyebabkan atrofi timus, sedangkan timus berfungsi memproduksi limfosit T sehingga terjadi penurunan jumlah dan fungsi sel T, termasuk pergeseran keseimbangan sel Th ke arah dominasi sel Th-2. Defisiensi zink juga mengakibatkan penurunan pembentukan antibodi,

terutama dalam menanggapi neoantigen sebab sel B naif lebih dipengaruhi oleh defisiensi zink dibanding sel B memori dan juga menyebabkan penurunan *killing activity* dari sel NK. (Prasad,A.S, 2007 ; Overbeck,S, 2008)

Dengan demikian zink mempunyai peran penting baik dalam reaksi antigen spesifik (*T-lymphocyte dependent cellular immunity* dan respon antibodi melalui *antigen stimulated B lymphocytes*) maupun mekanisme non spesifik (fagositosis, system komplemen, fungsi lisozim) dan juga mempengaruhi aktivitas komplemen sehingga mediator-mediator yang dihasilkan juga dipengaruhi oleh zink. (Prasad, A.S, 2007; Overbeck,S, 2008)

### **II.3.3.2. Fungsi Zink pada Apoptosis**

Mekanisme utama dari kematian sel adalah apoptosis, suatu bentuk bunuh diri sel yang ditandai dengan berkurangnya volume sel, kondensasi kromatin dan sitoplasma serta fragmentasi DNA. Apoptosis merupakan proses fisiologis normal, disregulasi dari proses dasar tersebut mempunyai konsekuensi penting terhadap kesehatan (Overbeck S, 2008).

Pada hewan dengan defisiensi zink, terjadi peningkatan apoptosis yang di induksi toksin secara spontan pada berbagai jenis sel. Atrofi timus yang merupakan gambaran utama defisiensi zink, berhubungan dengan apoptosis sel timus. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa zink merupakan regulator apoptosis limfosit *in vivo*. Suplementasi zink menurunkan apoptosis yang disebabkan *my cotoxin* terhadap makrofag

dan limfosit T tikus. Penelitian *in vitro* menunjukkan bahwa jumlah sel limfosit dan timus yang mengalami apoptosis meningkat bila medium diberi *chelator* atau tidak diberi zink (Fraker P, 2005, Aggett PJ, 1994).

Sel limfosit T dapat diselamatkan dari apoptosis dengan konsentrasi fisiologis garam zink (5-25  $\mu\text{mol/l}$ ), dengan demikian zink merupakan regulator utama apoptosis intraseluler, oleh karena itu limfosit mempertahankan kadar seng intraseluler pada konsentrasi sedikit diatas yang diperlukan untuk menekan apoptosis. Selain itu, hubungan antara dosis dan respon terlihat antara konsentrasi zink intraseluler dengan tingkat kerentanan terhadap apoptosis. Terdapat korelasi yang baik antara hambatan aktivitas enzim  $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$  DNA endonuklease dengan hambatan apoptosis fragmentasi DNA. Keseimbangan Ca-Zn dapat mengatur aktivitas endonuklease. Enzim fosforilasenukleosida dan enzim lain yang tergantung zink dapat menghambat apoptosis dengan cara mencegah akumulasi nukleotida yang bersifat toksik (Overbeck S, 2008).

### **II.3.3.3. Fungsi Zink Sebagai Anti Oksidan**

Zink sebagai anti oksidan telah lama diketahui. Zink mampu melindungi sel dari kerusakan akibat radikal bebas yang dihasilkan dari aktivasi system imun. Zink berperan sebagai anti oksidan melalui dua mekanisme.

1. Memproteksi gugus *sulfhydryl* melawan proses oksidasi. Hal ini telah dibuktikan dengan jelas melalui penelitian terhadap enzim - *aminolevulinate dehydratase* yang merupakan enzim pada manusia

yang berupa oktamer dengan 8 identik sub unit MW 31.000 – 35.000, tiap monomer terdiri atas 4 gugus *sulfhydryl*. Terdapat hubungan yang kuat antara status *sulfhydryl* dan aktivitas enzimatik. Zink telah menunjukkan proteksi terhadap aktivitas enzim dengan hadirnya oksigen dan tidak adanya kelompok thiol eksternal. Efek proteksi zink telah ditunjukkan dengan kemampuannya menjaga gugus *sulfhydryl* (kelompok I) sehingga formasi disulfide intramolekuler tetap terjaga.

2. Mempertahankan reaksi redoks logam aktif besi dan tembaga dari pengikatan dan kerusakan oksidatif, pada metaloenzim zink dan ikatan non spesifik pada protein. (Bray, 1990)

#### **II.3.3.4. Fungsi Zink Terhadap Sistem Saraf**

Unit dasar dari sistem saraf adalah sel khusus yang dinamakan neuron. Neuron memiliki perbedaan yang sangat jelas dalam ukuran dan penampilannya, namun memiliki karakteristik tertentu. Neuron mempunyai dendrit dan badan sel yang berfungsi menerima impuls saraf dari neuron didekatnya kemudian ditransferkan ke akson. Pada ujung akson terdapat sejumlah kolateral yang berakhir dalam suatu tonjolan kecil yang dinamakan terminal sinaptik. Terminal sinaptik ini tidak menempel pada neuron yang akan distimulasi namun pada celah sinaptik. Jika suatu impuls saraf berjalan melalui akson dan sampai diterminal sinaptik maka ini akan memicu sekresi suatu zat yang disebut neurotransmitter. Neurotransmitter ini akan berdifusi menyeberangi celah sinaptik dan menstimulasi neuron selanjutnya (Robert A. Colvin *et al*, 2003) .

Diperkirakan 10 % dari total zink berada di otak dan berada pada neuron di hipokampus yaitu menempati lumen vesikel sinaps yang berisi glutamate. Jika terjadi depolarisasi dan fusi antara vesikel sinaptik dan membran presinaps maka akan terjadi pelepasan sejumlah besar zink bersama-sama dengan glutamat. Zink ikut berperan dalam neuromodulator pada glutaminergik sinaps (Robert A. Colvin *et al*,2003).

Penurunan kadar zink menyebabkan terjadinya penurunan fungsi sel karena zink bebas ( $Zn^{+2}$ ) tidak lagi tersedia untuk memenuhi banyak peran yang diperlukan dalam hubungan antara ikatan protein dan juga mungkin sebagai sinyal terhadap berbagai molekul.

Zink ditransport ke dalam axon terminal melalui *channel protein transport* yang terdapat dalam membran sel neuron, zink akan berkumpul dalam vesikel presinap neuron glutamatergik dan berikatan dengan methalotionin dalam sel. Pada saat terjadi eksitasi zink akan dilepaskan ke dalam ruang sinaps bersama dengan glutamate. Zink dalam sel neuron berada dalam bentuk zink bebas, protein yang mengikat zink (Robert A. Colvin *et al*,2003).

#### **II.3.4. SUMBER ZINK**

Sumber zink terdapat pada berbagai jenis bahan pangan. Tiram mengandung zink dalam jumlah terbesar per takaran sajinnya. Namun dalam kehidupan sehari-hari, daging dan unggas memenuhi mayoritas kebutuhan zink karena lebih sering dikonsumsi. Sumber zink lain yang dapat dikonsumsi antara lain biji-bijian, kacang-kacangan, makanan laut,

gandum dan produk susu. Penyebab utama penghambatan penyerapan zink dari bahan nabati ialah tingginya kadar asam fitat dalam gandum, sereal, kacang-kacangan, dan sebagainya. Asam fitat dapat bertindak sebagai antinutrisi yang mekanisme kerjanya menghambat penyerapan zink dari bahan nabati. Panduan diet Amerika pada tahun 2000 telah menyarankan pola konsumsi gizi seimbang untuk memenuhi segala kebutuhan gizi tubuh. Tidak ada satu pun jenis pangan atau makanan yang mengandung seluruh zat gizi yang berguna bagi tubuh. Dalam kaitannya dengan zink, kombinasi konsumsi daging, unggas, makanan laut, gandum, polong-polongan kering, kacang-kacangan, dan sereal yang telah difortifikasi merupakan pilihan yang paling baik. Sumber zink yang paling baik adalah protein hewani, karena mengandung asam amino yang meningkatkan absorpsi zink dan mempunyai bioavailabilitas yang tinggi. Sereal dan kacang-kacangan juga merupakan sumber zink yang baik, tetapi bioavailabilitasnya rendah dan mengandung asam fitat yang menurunkan kelarutan dan absorpsi zink dalam usus (Deshpande, *et al* J.D 2013).

Food groups	Zinc content		Phytate content	
	mg/100 g	mg/100 kcal	mg/100 g	Phytate:zinc molar ratio
Liver, kidney (beef, poultry)	4.2-6.1	2.7-3.8	0	0
Meat (beef, pork)	2.9-4.7	1.1-2.8	0	0
Poultry (chicken, duck, etc.)	1.8-3.0	0.6-1.4	0	0
Seafood (fish, etc.)	0.5-5.2	0.3-1.7	0	0
Eggs (chicken, duck)	1.1-1.4	0.7-0.8	0	0
Dairy (milk, cheese)	0.4-3.1	0.3-1.0	0	0
Seeds, nuts (sesame, pumpkin, almond, etc.)	2.9-7.8	0.5-1.4	1,760-4,710	22-88
Beans, lentils (soy, kidney bean, chickpea, etc.)	1.0-2.0	0.9-1.2	110-617	19-56
Whole-grain cereal (wheat, maize, brown rice, etc.)	0.5-3.2	0.4-0.9	211-618	22-53
Refined cereal grains (white flour, white rice, etc.)	0.4-0.8	0.2-0.4	30-439	16-54
Bread (white flour, yeast)	0.9	0.3	30	3
Fermented cassava root	0.7	0.2	70	10
Tubers	0.3-0.5	0.2-0.5	93-131	26-31
Vegetables	0.1-0.8	0.3-3.5	0-116	0-42
Fruits	0-0.2	0-0.6	0-63	0-31

a. WorldFood Dietary Assessment Program, 2.0, University of California, Berkeley

Tabel 2. Kandungan zink dan fitat pada makanan. (Hotz,C., 2004)

### II.3.5. KEBUTUHAN ZINK

Kebutuhan zink sangat bervariasi tergantung pada :

1. Keadaan fisiologis yang menggambarkan banyaknya zink yang harus diabsorpsi untuk menggantikan pengeluaran endogen. Pembentukan jaringan, pertumbuhan dan sekresi melalui susu. Sehingga kebutuhan zink secara fisiologis ini tergantung pada usia dan status fisiologis seseorang.
2. Keadaan patologis, pada kondisi ini kebutuhan zink akan meningkat seperti trauma, infeksi dan gangguan absorpsi. (Golden, 1988; Sandstrom, 1992)

Angka kecukupan zink sehari yang dianjurkan berdasarkan Widyakarya Nasional Pangan dan Gizi (2004) dapat dilihat pada table berikut :

Golongan Umur	Angka Kecukupan Zink (mg)/hari
Anak :	
0 – 6 bulan	1,3
7 – 11 bulan	7,9
1 – 3 tahun	8,3
4 – 6 tahun	10,3
7 – 9 tahun	11,3
Pria :	
10 – 12 tahun	14,0
13 – 15 tahun	18,2
16 – 18 tahun	16,9
19 – 29 tahun	13,0
30 – 49 tahun	13,4
50 – 64 tahun	13,4
Lebih dari 65 tahun	13,4
Wanita :	
10 – 12 tahun	12,9
13 – 15 tahun	15,8
16 – 18 tahun	14,0
19 – 29 tahun	9,3
30 – 49 tahun	9,8
50 – 64 tahun	9,8
Lebih dari 65 tahun	9,8

Ibu hamil :	
Trimester I	+1,2
Trimester II	+4,2
Trimester III	+10,2
Menyusui 0 – 6 bulan	+4,5
Menyusui 7 – 12 bulan	+4,5

Table 3. Angka kecukupan zink sehari yang dianjurkan berdasarkan Widyakarya Nasional Pangan dan Gizi (2004).

### II.3.6. DEFISIENSI ZINK

Defisiensi zink dapat terjadi pada saat kurang gizi dan makanan yang dikonsumsi berkualitas rendah atau mempunyai tingkat ketersediaan zink yang terbatas. Defisiensi zink pada bayi dan anak berhubungan dengan pola pemberian makan, gangguan penyerapan, genetic dan *acrodermatitis enteropathica* (Golub, et al., 1995).

Zinc deficiency category	Examples
Type I: inadequate intake	Total parenteral nutrition without zinc supplementation Low maternal serum zinc levels in breast-feeding mothers Low breast milk levels Pregnancy in teenagers Inadequate or low-calorie diet Anorexia nervosa or bulimia nervosa
Type II: excessive loss	Fluid losses—intestinal fistula, intractable diarrhea Increased urinary elimination—liver cirrhosis, infection, renal disease, diabetes mellitus, diuretics, alcohol Other—blood loss caused by parasitic infection, burns, excessive sweating, hemodialysis, hemolysis
Type III: malabsorption	Acrodermatitis enteropathica High intake of copper/iron Celiac disease Crohn's disease Ulcerative colitis Cystic fibrosis Liver dysfunction Pancreatic dysfunction Short bowel syndrome Irritable bowel disease High ingestion of phytates Ethylenediaminetetraacetic acid Penicillamine Diuretics Valproate
Type IV: increased demand	Pregnancy Breast-feeding mothers Preterm infants
Type V: other	Down syndrome Congenital thymus defect

Tabel 4. Klasifikasi etiologi defisiensi zink pada anak. (Corbo, 2013)

Defisiensi zink diklasifikasikan menjadi berat, sedang, dan ringan. Defisiensi zink yang berat disebabkan adanya gangguan penyerapan dalam tubuh yang ditandai dengan gejala dermatitis dan anoreksia. Defisiensi zink sedang ditandai dengan adanya penurunan zink plasma, retardasi pertumbuhan, dan penurunan tingkat imunitas. Defisiensi zink ringan merupakan batas bawah dimana gejala defisiensi zink terjadi bila berkaitan dengan stressor lain (misalnya fase pertumbuhan cepat). Defisiensi zink dapat terjadi pada saat kurang gizi dan makanan yang dikonsumsi berkualitas rendah atau mempunyai tingkat ketersediaan zink yang terbatas. Defisiensi zink pada bayi dan anak berhubungan dengan pola pemberian makan, gangguan penyerapan, genetik dan gangguan metabolisme seperti penderita *enteropathica acrodermatitis*. (Golub, et.al., 1995)

Defisiensi zink dapat terjadi pada golongan rentan, yaitu ; anak, ibu hamil dan menyusui serta orang tua. Tanda kekurangan zink yaitu gangguan pertumbuhan dan kematangan seksual. Fungsi pencernaan terganggu, karena gangguan fungsi pankreas, dan kerusakan permukaan saluran cerna. Di samping itu dapat terjadi diare dan gangguan fungsi kekebalan. Kekurangan zink kronis mengganggu pusat sistem saraf dan fungsi otak. Kekurangan zink juga mengganggu fungsi kelenjar tiroid dan laju metabolisme, gangguan nafsu makan, penurunan ketajaman indera perasa serta memperlambat penyembuhan luka. (Almatsier, 2009)

### II.3.6.1. Defisiensi Zink dan Penyakit Infeksi

Zink berperan dalam sistem imun non-spesifik (*innate*) dan sistem imun spesifik (adaptif). Pada sistem imunitas non spesifik, defisiensi zink merusak sel epidermal, mukosa saluran cerna dan juga saluran nafas yang merupakan barrier bagi masuknya kuman penyakit. Defisiensi zink juga mengganggu fungsi leukosit polimorfonuklear, sel natural killer dan aktivitas komplemen. Sedangkan pada sistem imunitas spesifik, zink berperan besar dalam sistem limfosit. Pada defisiensi zink terjadi atrofi timus yang berakibat adanya limfopenia. Penurunan tidak hanya pada jumlah limfosit namun terjadi pula penurunan fungsi pada limfosit B maupun T baik sentral maupun pada jaringan limfoid perifer. Hal ini dapat terjadi oleh karena prekursor limfosit dalam sumsum tulang menurun. Sehingga pada gilirannya jumlah limfosit dalam darah juga menurun. Respon antibodi juga menurun. Dampak akhir dari gangguan pada sistem imun ini adalah rentan terhadap berbagai infeksi. (Deshpande, *et al* 2013, Goldberg, H.J,2004).

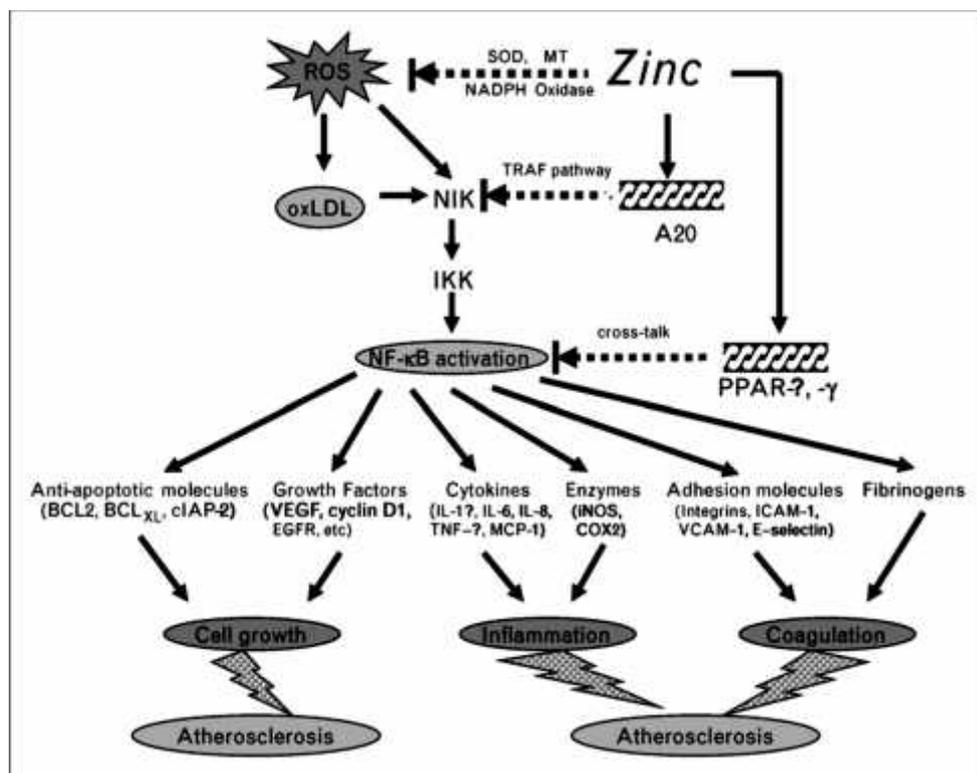
Penurunan kadar zink serum ditemukan pada penyakit-penyakit infeksi atau peradangan kronik. Hal ini seringkali mencerminkan redistribusi zink serum ke dalam hepar, yang terikat pada metallothionein, disebabkan oleh peningkatan produksi siktosin-sitoksin proinflamasi, khususnya faktor nekrosis tumor- (TNF- ) dan interleukin-6 (IL-6). Konsekuensinya, pengambilan zink oleh hepar meningkat dan konsentrasi zink dalam serum berkurang. Penurunan kadar zink serum transien pada

saat infeksi juga disebabkan oleh peningkatan sekresi zink dalam urin. Hal ini juga telah dilaporkan pada pasien-pasien kanker dan penyakit hepar kronis (Deshpande, et al 2013).

Defisiensi zink umumnya mencerminkan asupan makanan yang tidak mencukupi, tetapi inflamasi sistemik juga menghasilkan penurunan kadar zink darah (*hypozincaemia*). Telah lama diketahui bahwa kadar zink serum menurun pada infeksi bakteri sistemik, sebagai komponen fisiologis dari respon fase akut. Sebuah penelitian dilaporkan bahwa konsentrasi zink plasma menurun pada pasien yang dirawat dengan kondisi kritis, dan secara dramatis kadar zink lebih rendah pada pasien dengan syok septik. Hal ini menunjukkan bahwa asupan zink yang kurang merupakan faktor predisposisi penyakit infeksi, sementara defisiensi zink juga dapat meningkatkan morbiditas dan mortalitas pada pasien dengan infeksi berat (Stafford, et al, 2013).

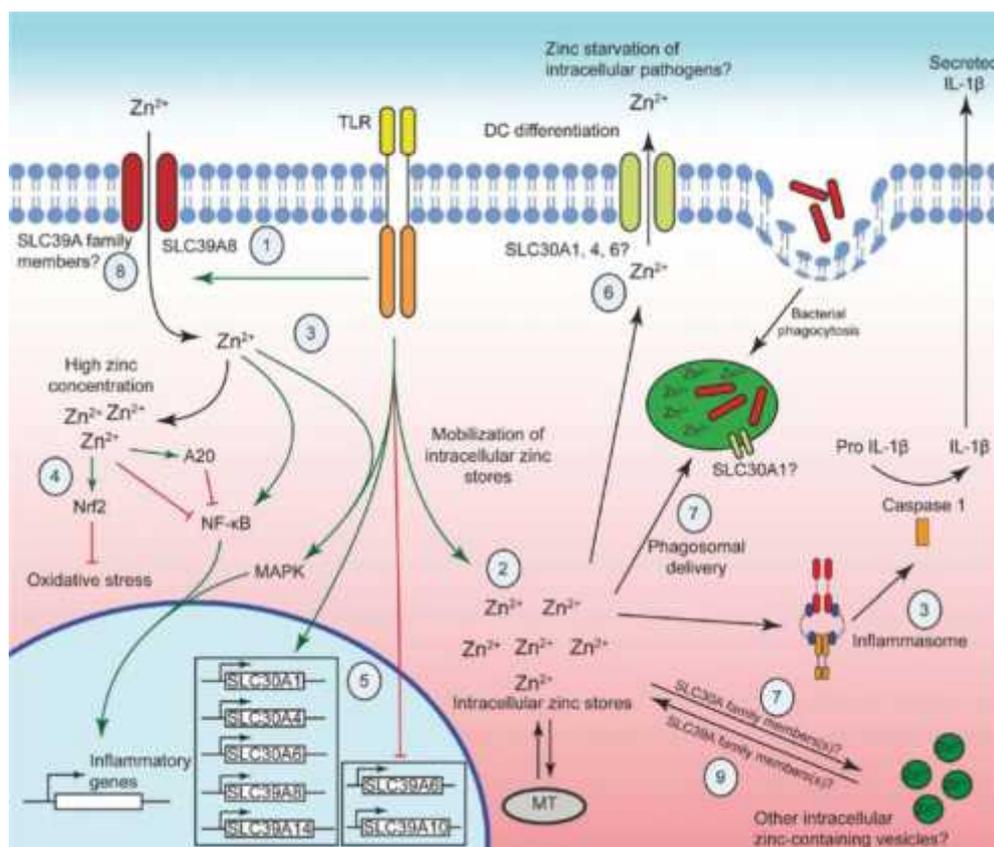
Zink mengatur ekspresi gen inflamasi melalui beberapa jalur termasuk tirosin protein fosforilasi, MAPKs (*mitogen-activated protein kinase*), PKC (*protein kinase C*), PDE (*phosphodiesterase*) dan NF- $\kappa$ B banyak berkaitan dengan proses TLRs. Banyak fokus yang berkaitan dengan sinyal zink dalam monosit dan makrofag terdapat pada sinyal TLR. Beberapa penelitian telah menilai jalur lain seperti nod-like-receptor mediated yang teraktivasi dari inflamasi yang memproses caspase-1 menjadi *caspase-1-dependent cytokines* seperti IL-1. Namun, satu penelitian melaporkan bahwa IL-1 dihasilkan dari proses inflamasi

NLRP3 tergantung pada zink. Oleh karena itu, zink dapat berkontribusi terhadap makrofag melalui proses mediator inflammasi yang aktif mengatur respon TLR. Sebuah sinyal zink muncul bila konsentrasi zink rendah atau meningkat. Sedangkan konsentrasi rendah mungkin diperlukan untuk aktivasi dari jalur sinyal pro-inflamasi tertentu. Konsentrasi tinggi dapat menekan jalur yang sama. LPS memicu akumulasi cepat zink bebas di makrofag (dalam menit), dan efek ini diperlukan untuk aktivasi jalur sinyal pro-inflamasi di sel ini. Namun, LPS menurunkan konsentrasi zink intraseluler dalam sel dendrit di makrofag. Zink mengatur faktor transkripsi pro-inflamasi NFkB (Stafford, *et al*, 2013).



Gambar 3. Zink sebagai antioksidan dan anti-inflamasi. Pada gambar tersebut terlihat zink mempunyai peran dalam menekan sitokin pro inflamasi (Prasad, 2009) Persyaratan langsung untuk zink dalam mengaktifkan NF-κB telah dibuktikan di sel T dan makrofag dalam menanggapi respon terhadap LPS. Juga telah dibuktikan adanya efek penghambatan zink pada aktivasi NF-κB, zink

diberikannya efek protektif dengan menghambat aktivasi NF- $\kappa$ B selama respon imun bawaan (*innate*). Beberapa mekanisme inhibisi NF- $\kappa$ B telah diidentifikasi. Baru-baru ini, penghambatan langsung IKK [I B (*inhibitor NF- $\kappa$ B*) kinase ] oleh zink telah dilaporkan, zink secara tidak langsung juga dapat menghambat IKK melalui cGMPdependent aktivasi PKA (protein kinase A). Zink juga berperan *up-regulasi* ekspresi A20, regulator negatif dari respon inflamasi. Jalur lain utama dalam aktivasi sinyal TLR termasuk MAP p38 dan ERK (*extracellular-signal-regulated kinase*) adalah juga tergantung zink. Dengan demikian, zink tidak hanya bertindak sebagai komponen kunci dari banyak peristiwa utama sinyal TLR, tetapi juga sebagai mekanisme penting dari kontrol umpan balik. Setidaknya bagian dari mekanisme zink dalam efek anti-inflamasi juga dapat berhubungan secara tidak langsung dengan antioksidan. Zink dapat melindungi thiol mengandung protein esensial dengan menstabilkannya, dan juga dapat mengurangi pembentukan ROS (*reactive oxygen species*) secara kompetitif dengan redoks-aktif logam transisi seperti  $\text{Cu}^+$ . Zink juga merupakan ko-faktor penting dari SOD (*superoxide dismutase*), yang memainkan peran penting dalam degradasi pro-inflamasi ROS. Tentu saja ada beberapa studi yang menghubungkan efek protektif zink selama inflamasi untuk mengurangi stres oksidatif, mekanisme tersebut dapat berkontribusi dalam mengurangi imunopatologi terkait dengan suplementasi zink pada penyakit infeksi.



Gambar 4. Peranan zink dalam respon terhadap sinyal inflamasi (Stafford, *et al*,2013). Homeostasis zink dikendalikan oleh dua bagian yang berbeda dari transporter zink, yaitu SLC30A dan SLC39A. SLC30A diperkirakan memiliki enam domain transmembran, sementara famili SLC39A diperkirakan memiliki delapan transmembran domain. SLC30A umumnya dikaitkan dengan efflux zink dari sel, sedangkan SLC39A berperan dalam influx zink (Stafford, *et al*,2013).

Peran zink pada infeksi virus, telah terbukti menghambat pertumbuhan beberapa virus termasuk *rhinovirus*, *picornavirus*, *togaviruses*, herpes simplex virus, dan vaccinia virus. juga semakin banyak penelitian yang menunjukkan manfaat dari zink pada infeksi HIV dan infeksi oportunistik lainnya. Rendahnya tingkat zink serum memprediksi peningkatan 3 kali lipat dalam hal kematian terkait infeksi HIV (Beisel W, 2000).

Penelitian telah menunjukkan bahwa parasit lebih mampu bertahan hidup pada tubuh yang kekurangan zink daripada tubuh dengan kadar zink yang normal. Mengingat peran penting dari jaringan limfoid gastrointestinal terkait dalam mengatur respon imun terhadap parasit usus, para peneliti menyimpulkan bahwa defisiensi zink memberi peranan penting pada sistem kekebalan tubuh mukosa usus, yang menyebabkan parasit hidup berkepanjangan (Beisel WR.2000).

### **II.3.6.2. Defisiensi Zink dan Perawakan pendek**

Kekurangan zink kelihatan menghambat kemajuan pertumbuhan dengan *disrupting* fungsi *insulin like growth factor* (IGF-1). Studi telah menunjukkan serum itu IGF-1 direduksi dalam hewan kekurangan zink (Roth dan Kirchgessner, 1994). Akan tetapi menormalisasi serum level dari IGF-1 dengan menginfus tikus yang kekurangan zink dengan IGF-1 tidak meningkatkan *food intake* dan pertumbuhan yang menyatakan bahwa titik tambah regulasi pertumbuhan juga lemah (Browning, et al., 1998). Satu mekanisme yang memungkinkan bahwa kekurangan zink

menyebabkan penurunan di tingkat seluler reseptor IGF-1. Meskipun pengamatan ini tahap permulaan tetapi ini konsisten dengan observasi yang terdahulu untuk reseptor IGF-1 sel dapat diaktifkan menggunakan *specific transcription factor (SP1) promoter* yang mengandung ikatan DNA *zinc finger*. (Browning, et al., 1998).

Beberapa penelitian menunjukkan adanya defisiensi zink berpengaruh terhadap hormon pertumbuhan. Rendahnya tingkat *Insuline-like growth factor 1 (IGF-1)*, *growth hormone (GH)* reseptor, dan *GH binding protein* RNA sering kali dihubungkan dengan defisiensi zink. Rendahnya sistem regulasi dari hormon pertumbuhan ini dapat menghambat pertumbuhan linier dan kadang sampai terhenti pertumbuhan berat badannya (McNall.A.D. et al, 1991). Hasil penelitian Dwi Hastuti (2006), pemberian zink sulfat pada balita gizi buruk selama 3 bulan di kelurahan Sidotopo menunjukkan perubahan yang signifikan. Dari hasil penelitian didapatkan pada kelompok perlakuan berat badan balita mengalami kenaikan 95%, sedangkan pada kelompok kontrol 80% juga mengalami kenaikan berat badan. Adapun pada kelompok perlakuan tinggi badan balita mengalami kenaikan 65% dan pada kelompok kontrol 65% tinggi badannya tetap.

Zink juga berperan dalam metabolisme karbohidrat. Dengan toleransi glukosa yang terganggu sehingga terjadi defisiensi zink. Zink dapat berinteraksi dengan insulin oleh glukosa serapan. Zink mempengaruhi aktivitas beberapa hormon lainnya termasuk hormon

pertumbuhan manusia, gonadotropin, hormon seks, prolaktin, tiroid. (Adriani & Wirjatmadi, 2014)

Zink berperan pada jalur transduksi intraseluler bagi beberapa hormon dan dapat mengaktivasi protein kinase C yang berperan dalam transduksi sinyal *growth hormone*. Zinc merupakan komponen penting struktur *Zn-finger* yang berfungsi sebagai domain pengikatan DNA bagi faktor transkripsi. Struktur *Zn-finger* terdiri atas sebuah atom Zn yang berikatan tetrahedris dengan cysteine dan histidine. Atom Zn mutlak diperlukan untuk pengikatan DNA. Keberadaan zink dalam protein tersebut penting untuk pengikatan tempat spesifik bagi DNA dan ekspresi gen. Zink menstabilkan pelipatan domain membentuk jari yang mampu berikatan dengan spesifik pada DNA. Reseptor inti beberapa hormon, termasuk hormon steroid dan hormon tiroid, mengandung struktur *Zn-finger*. Maka defisiensi zink dapat mengubah kerja hormonal melalui disfungsi protein *Zn-finger*. (Adriani & Wirjatmadi, 2014)

Keberadaan zink yang banyak pada jaringan tulang menyatakan bahwa zat tersebut berperan dalam perkembangan sistem skeletal. Zink dapat merangsang pembentukan tulang dan mineralisasi tulang. Zink dibutuhkan untuk aktivitas enzim fosfatase alkali yang diproduksi osteoblas yang berfungsi utama dalam deposisi kalsium pada diafisis tulang. Zink meningkatkan waktu paruh aktivitas enzim fosfatase alkali dalam sel osteoblas manusia. Pemberian Zn dan vitamin D<sub>3</sub> meningkatkan aktivitas fosfatase alkali dan kandungan DNA, Zn dapat menyebabkan

interaksi kompleks reseptor kalsitriol dengan DNA. (Adriani & Wirjatmadi, 2014)

*Growth hormone* dan pembentukan kompleks dimer sangat penting untuk penyimpangan *growth hormone* di dalam granula sekretorik. Pelepasan *growth hormone* dari granula sekretoriknya dirangsang oleh GHRH (*Growth Hormone Releasing Hormone*) dan dihambat oleh somatostatin. GHRH dan somatostatin merupakan hormon yang dikeluarkan oleh hipotalamus. Pengaruh *growth hormone* terhadap pertumbuhan utamanya adalah mempengaruhi anabolisme pada hati, otot dan tulang. *GH* merangsang banyak jaringan untuk memproduksi IGF-1 (*insulin-like growth factor-1*) lokal yang akan merangsang pertumbuhan jaringan tersebut (efek parakrin IGF-1). Selain itu, di bawah pengaruh *GH* hati menghasilkan IGF-1 sistemik yang disekresikan ke dalam darah (efek endokrin IGF-1), dan meningkatkan sekresi *IGF-binding protein-3* (IGFBP-3) dan *acid-labile subunit* (ALS) yang akan membentuk kompleks dengan IGF-1. Kompleks ini akan mengangkut IGF-1 ke jaringan target, tetapi kompleks ini juga bersifat sebagai *reservoir* dan inhibitor IGF-1. (Adriani & Wirjatmadi, 2014)

Defisiensi zink mempengaruhi metabolisme dan konsentrasi *GH*. Perubahan konsentrasi *GH* berhubungan dengan konsentrasi zink dalam darah, urine dan jaringan lain. Pada defisiensi zink, efek metabolik *GH* dihambat sehingga sintesis dan sekresi *IGF-1* berkurang. Hewan percobaan yang kekurangan zink memiliki ekspresi gen *IGF-1* hepatic yang rendah dan penurunan kadar reseptor *GH* hati dan *GHBP* (*Growth*

*Hormone Binding Protein*) sistemik. Berkurangnya sekresi IGF-1 menimbulkan *short stature*. (Adriani & Wirjatmadi, 2014)

### **II.3.7. Efek Toksik Zink**

Kelebihan zink hingga dua sampai 3 kali AKG menurunkan absorpsi tembaga. Pada hewan hal ini menyebabkan degenerasi otot jantung. Kelebihan sampai sepuluh kali AKG mempengaruhi metabolisme kolesterol, mengubah nilai lipoprotein, dan tampaknya dapat mempercepat timbulnya aterosklerosis. Dosis sebanyak 2 gram atau lebih dapat menyebabkan muntah, diare, demam, kelelahan yang sangat, anemia, dan gangguan reproduksi. Suplemen zink bisa menyebabkan keracunan, begitu pula makanan yang asam dan disimpan di dalam kaleng yang dilapisi zink. (Almatsier, 2009).

Keracunan akut akibat makanan belum pernah dilaporkan. Hal ini barangkali berkaitan erat dengan pendapat Cousins dan Hempe (1990), bahwa kisaran antara asupan zink yang defisiensi dan toksik yang cukup lebar. Keracunan akut karena konsumsi zink yang berlebih menyebabkan iritasi gastrointestinal dan muntah sudah diamati setelah pemberian zink 2gram atau lebih dalam bentuk sulfat. Pemberian zink sebesar 150 mg per hari dalam jangka waktu lama dapat mengarah pada anemia defisiensi tembaga (Cousins dan Hempe, 1990). Pasien yang diberi 10 – 30 kali kecukupan selama beberapa bulan menyebabkan hipocuprumia, mikotoksis, dan neutropenia (NRC, 1989). Pada orang sehat yang diberi suplementasi 20 kali lipat kecukupan selama enam minggu menyebabkan penurunan fungsi kekebalan (NRC, 1989; Cousins dan Hempe, 1990).

### **II.3.8. Hubungan antara Defisiensi Zink dengan Perkembangan**

Zink memiliki peran penting dalam fungsi beberapa struktur, protein regulator dan katalitik (Fierke, 2000; Hambidge, 2000). Zink terdapat di otak yang terikat dengan protein dan penting untuk struktur dan fungsinya (Pfeiffer & Braverman, 1997; Sandstead, 1986). Mekanisme pastinya belum jelas namun diduga adanya Zink dalam konsentrasi tinggi dalam vesikula sinaptik neuron di *forebrain* (Hesse, 1979; Howell et al. 1984; Frederickson & Danscher, 1990; Frederickson et al. 2000) bersama dengan fungsinya dalam proses biokimia seperti mielinisasi dan pelepasan neurotransmitter seperti asam butirat g-amino [GABA] (Ben-Ari & Cherubini, 1991) dan glutamat, menunjukkan bahwa hal tersebut mungkin merupakan modulator kunci eksitasi neuronal. Ada juga beberapa bukti yang menunjukkan bahwa kekurangan zink menyebabkan penurunan rantai panjang omega 3 dan omega 6, menyebabkan metabolisme asam lemak terganggu dalam neuron (Wauben et al. 1999). Hal ini penting untuk neurogenesis, migrasi neuron dan sinaptogenesis. Akibatnya dapat mengganggu neurotransmisi dan perkembangan neurofisiologis berikutnya (Dvergsten, 1984; Colvin et al. 2000; Fredrickson et al. 2000). Selain itu, zink juga terlibat dalam metabolisme hormon tiroid, fungsi reseptor dan pengangkutan hormon lain yang dapat mempengaruhi sistem saraf pusat (Morley et al. 1980).



Gambar 5. Proses transport zink pada neuron glutamate pada presinaptik sel dan post sinaptik sel. (Robert A. Colvin *et al*,2003) Enzim deoksinukleotil-transferase, nukleosid-fosforilase, dan reverse-transkriptase juga membutuhkan Zn untuk kerja. Zinkum juga dibutuhkan dalam proses transkripsi DNA. Pada sistem saraf pusat, Zink terkonsentrasi di vesikula sinaptik neuron glutaminergik tertentu, yang ditemukan terutama di forebrain dan terhubung dengan korteks serebral lainnya serta struktur limbik. Selama aktivitas sinaptik, zink dilepaskan dan masuk ke dalam neuron postsinaps, berfungsi sebagai neurotransmitter. Karena zink berikatan dengan protein dan berperan dalam sintesis asam nukleat dan protein, maka bila terjadi defisiensi zink, akan mengganggu proses ini dan proses perkembangan selanjutnya.

Zink berperan sebagai kofaktor enzim DNA polimerase dan RNA polimerase, yang diperlukan dalam sintesis DNA, RNA, dan protein. Peran Zn dalam pertumbuhan jaringan terutama berhubungan dengan fungsi dalam pengaturan sintesis protein. Metaloenzim DNA dan RNA polimerase dan deoksitimidin kinase sangat penting dalam sintesis asam nukleat, yang dibutuhkan untuk penyimpanan timin pada DNA. Katabolisme RNA diatur oleh Zn dengan mempengaruhi kerja ribonuklease. (Frederickson *et al*, 2000).

Kekurangan zink juga berpengaruh pada perkembangan awal otak karena berperan dalam pembelahan dan pematangan sel, dan dalam pertumbuhan dan fungsi beberapa sistem organ, termasuk sistem neurologis (Pfeiffer, 1997). Selain itu, terdapat bukti dari penelitian model hewan (Halas et al, 1977) dan penelitian pada pasien psikiatri (Mc Loughlin & Hodge, 1990) bahwa defisiensi zink dapat memengaruhi emosi dan respons terhadap stres, yang juga merupakan faktor-faktor yang dapat memengaruhi perkembangan bayi.

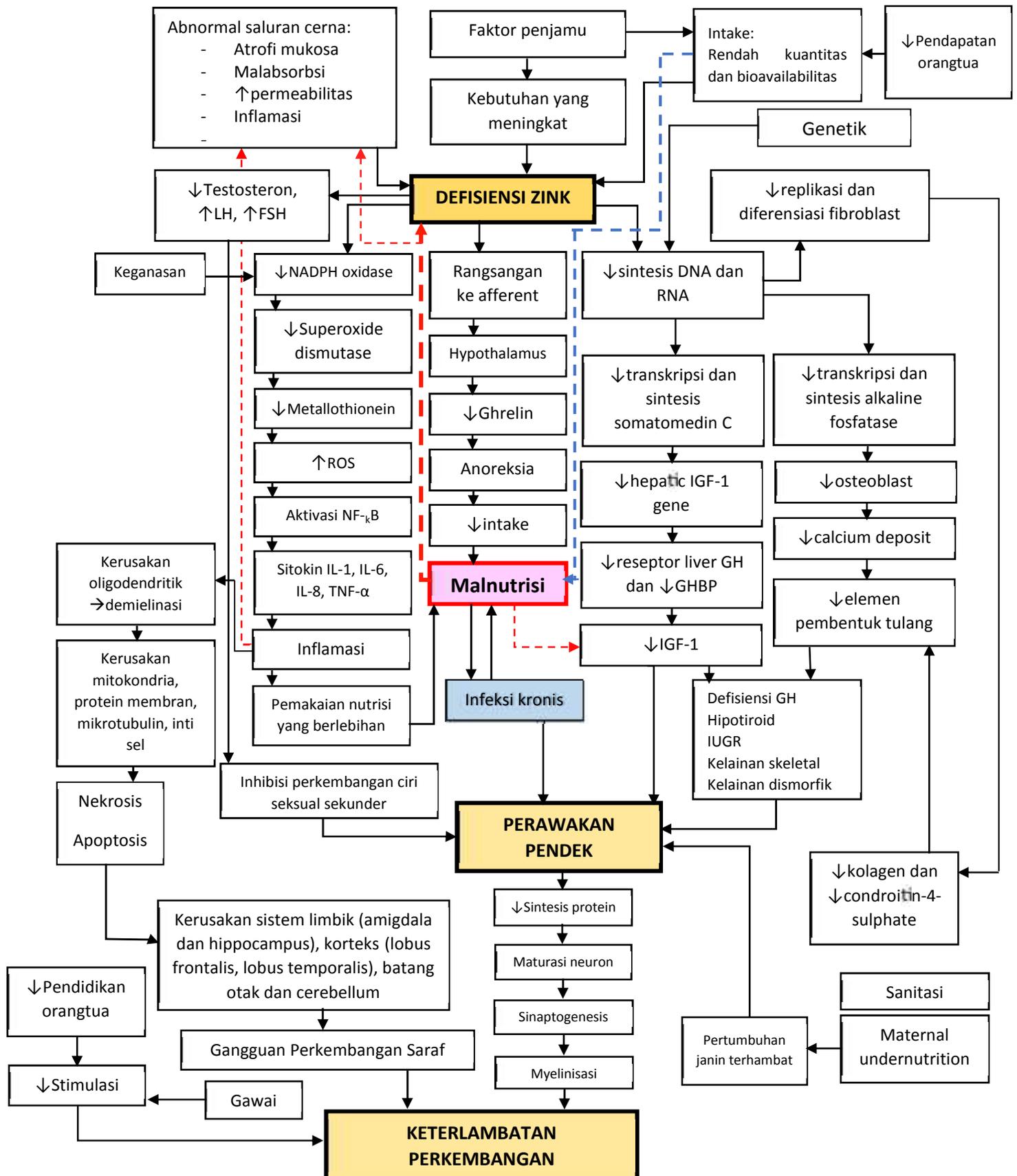
Secara garis besar, zink merupakan nutrisi penting untuk pengembangan sistem saraf pusat: (1) *zinc-dependent enzymes* terlibat dalam pertumbuhan otak, (2) protein *zinc-finger* berpartisipasi dalam struktur otak dan transmisi saraf, (3) *Zinc-dependent neurotransmitter* terlibat dalam fungsi memori otak, (4) Zink terlibat dalam produksi prekursor neurotransmitter, (5) *metallothionein-III* adalah salah satu protein yang mengikat zink dalam neuron. (Salgueiro M et al, 2002)

Sebagian besar studi suplementasi pada anak-anak belum melaporkan adanya efek pada gangguan perilaku; Namun, penelitian pada hewan menunjukkan bahwa defisiensi zink yang berat selama periode pertumbuhan otak yang cepat mempengaruhi perkembangan emosi, letargi, dan proses pembelajaran; demikian juga dengan perhatian dan memori. (Golub et al, 2000) Ada bukti yang mengaitkan defisiensi zink dengan defisit dalam aktivitas, perhatian, dan perkembangan motorik dan dengan demikian mengganggu perkembangan kognitif pada manusia;

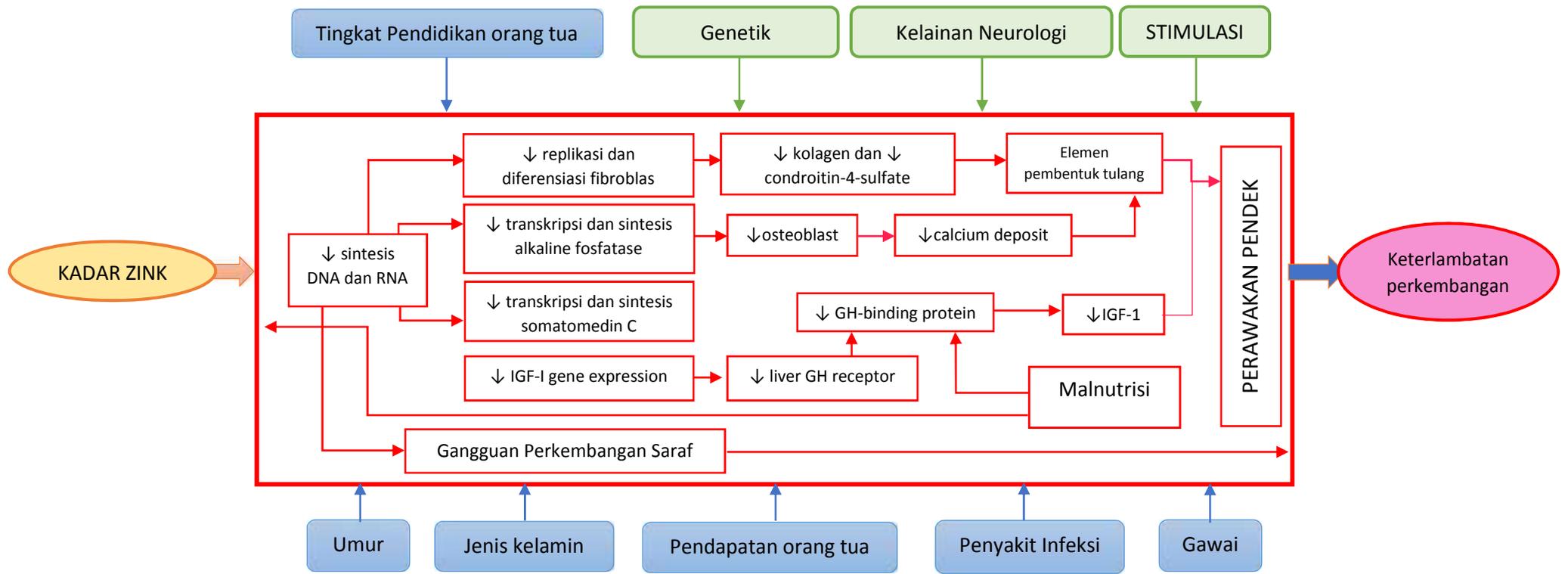
Namun, tidak ada penjelasan yang jelas tentang mekanisme yang mendasari hubungan ini. Pada manusia, defisiensi zink berat dapat menyebabkan fungsi serebelar abnormal dan mengganggu respons perilaku dan emosional. (Black MM, 1998) Kesulitan belajar dan menghafal telah ditemukan pada anak anjing yang lahir dari hewan yang kekurangan zink. Temuan ini terkait dengan para peneliti lain tentang efek defisiensi zink pada minggu-minggu pertama kehidupan, yaitu terjadinya penurunan neuron. (Caulfield et al, 1998)

Sandstead et al. menemukan bahwa anak-anak Cina yang diberikan 20 mg seng dengan zat gizi mikro meningkatkan kinerja neuropsikologis mereka. Kekurangan zink juga dapat mengurangi aktivitas. Bentley et al. menemukan bahwa, setelah 7 bulan suplementasi zink 10 mg per hari sebagai oral zink sulfat, menunjukkan bahwa anak lebih cenderung untuk duduk daripada berbaring, bermain lebih banyak, dan tidak merengek, bila dibandingkan dengan kontrol.

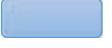
### II.4. KERANGKA TEORI



### BAB III KERANGKA KONSEP



Keterangan:

- |                                                                                     |                           |                                                                                     |                          |                                                                                       |                          |                                                                                       |                              |
|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
|  | Variabel bebas            |  | Variabel kendali         |  | Hubungan variabel antara |  | Hubungan variabel tergantung |
|  | Variabel antara           |  | Variabel random          |  | Hubungan variabel bebas  |                                                                                       |                              |
|  | Hubungan variabel kendali |  | Hubungan variabel random |  | Variabel tergantung      |                                                                                       |                              |

## **BAB IV**

### **METODE PENELITIAN**

#### **IV.1. Desain Penelitian**

Penelitian ini adalah studi *cross sectional* yaitu untuk mengevaluasi tingkat perkembangan dan kadar zink pada anak perawakan pendek. Sampel dikelompokkan menjadi dua yaitu kelompok anak dengan perawakan pendek dan kelompok anak perawakan normal. Kemudian dilakukan pengukuran kadar zink serum dan penilaian perkembangan dengan tes Denver. Penentuan perawakan pendek, defisiensi zink, dan keterlambatan perkembangan dinilai secara bersamaan pada saat penelitian dilakukan. Penelitian ini merupakan penelitian lanjutan dari penelitian Analisis Kadar Zink pada Perawakan Pendek (Badaria, 2020)

#### **IV.2. Tempat dan Waktu Penelitian**

Penelitian dilakukan di beberapa Pendidikan Anak Usia Dini (PAUD) dan Taman Kanak-Kanak (TK) di Makassar. Penelitian dilaksanakan mulai bulan Oktober 2019 sampai Februari 2020.

#### **IV.3. Populasi dan Sampel Penelitian**

Berdasarkan jenjangnya, populasi penelitian dibedakan menjadi tiga kategori, yaitu populasi target, populasi sumber atau terjangkau dan populasi studi (sampel). Populasi studi (sampel) adalah kelompok individu yang memenuhi kriteria penelitian dan berperan sebagai tempat pengukuran berbagai variabel penelitian. Populasi sumber adalah sekelompok individu yang lebih besar yang dapat dijangkau oleh peneliti