

**PERAN ZINC TERHADAP PENINGKATAN SISTEM IMMUNITAS*****THE ROLE OF ZINC TO INCREASE THE IMMUNE SYSTEM*****Rini Ambarwati**

Prodi D III Keperawatan Soetomo Poltekkes Kemenkes Surabaya

**ABSTRAK**

Seng (ZinC) merupakan *trace element* penting yang terlibat dalam fungsi lebih dari 300 enzim dan protein dalam tubuh manusia. Seng berperan dalam fungsi metabolik yang luas yaitu transkripsi DNA, sintesis protein, enzim katalitik, reseptor hormon, dan stabilisasi membran sel. Peran biologik seng selalu dalam bentuk kation bivalen dan tidak mengalami reduksi serta oksigenasi dalam kondisi fisiologis, sehingga seng merupakan komponen stabil dari kompleks protein. Seng mempunyai peranan penting terhadap fungsi imun. Percobaan mengenai defisiensi seng dapat mempengaruhi imunitas telah dilakukan pada manusia ataupun binatang, seng berperan penting terhadap peningkatan system imunitas. Seng merupakan mediator yang penting dari host dalam mekanisme pertahanan terhadap infeksi. Defisiensi seng berat dapat mengakibatkan kerusakan pada sel epidermal yang mengakibatkan lesi kulit yang khas dikenal dengan *acrodermatitis enteropathic*, kerusakan pada lapisan pembatas pada saluran cerna dan saluran nafas. Selain itu defisiensi dapat mempengaruhi mediator imun non spesifik. Defisiensi seng berkaitan dengan morbiditas diare, infeksi saluran pernafasan dan malaria serta menyebabkan kematian 0.8 juta jiwa. Suplementasi seng dikatakan menurunkan episode diare, memperbaiki prevalensi dan resiko diare berkepanjangan serta menunjukkan penurunan insiden diare persisten. WHO dan UNICEF menandatangani kebijakan bersama pemberian seng dalam tata laksana diare.

Kata-kata kunci: Peran, Seng (ZinC), sistem imun

**ABSTRACT**

*ZinC is an essential trace element involved in the functioning of over 300 enzymes and proteins in the human body. Seng plays a role in a broad metabolic functions of DNA transcription, protein synthesis, catalytic enzymes, hormone receptors, and stabilization of cell membranes. Biological role of seng is always in the form of bivalent cations and did not experience a reduction and oxygenation under physiological conditions, so that ZinC is a stable component of protein complexes. ZinC plays an important role for immune function. Trial of ZinC deficiency can affect immunity has been done in humans or animals. ZinC plays an important role to increase the immune system. ZinC is an important mediator of host defense mechanisms against infection. Severe ZinC deficiency can result in damage to epidermal cells resulting in a typical skin lesions known as enteropathic acrodermatitis, limiting damage to the lining of the gastrointestinal tract and respiratory tract. Additionally deficiency can affect non-specific immune mediators. ZinC deficiency is associated with morbidity of diarrhea, respiratory infections and malaria as well as causing the death of 0.8 million people. ZinC supplementation is said to reduce episodes of diarrhea, improved prevalensi and risk of prolonged diarrhea and showed a decrease in the incidence of persistent diarrhea. WHO and UNICEF signed a joint policy of giving ZinC in diarrhea.*

*Keywords: Role, ZinC, immune system*

Alamat korespondensi: Jl. Prof Dr Moestopo 8C Surabaya, telp.031-5038487

**PENDAHULUAN**

Seng atau disebut mineral seng merupakan *trace element atau mineral mikro yang* penting dalam gizi manusia. Defisiensi seng menyebabkan masalah kesehatan di masyarakat khususnya di negara-negara berkembang (Muchtadi, 2002). Di Indonesia defisiensi mineral seng dapat disebabkan salah satunya oleh gizi kurang (kurangnya konsumsi bahan makanan hewani, terutama daging dan produknya seperti

susu, hati, telur). Defisiensi seng apabila berlangsung terus tanpa ada penanganan yang optimal akan menyebabkan keadaan gizi buruk (malnutrisi). Selain itu, tingginya insiden penyakit infeksi juga dapat merupakan indikasi defisiensi seng, karena seng dapat menurunkan fungsi kekebalan. Defisiensi seng dalam jangka yang lama dapat memberikan dampak nutrisi yang nantinya akan mempengaruhi peningkatan angka kesakitan dan kematian, serta mempengaruhi gangguan serius pada tumbuh kembang anak. Hasil penelitian

Huwaë (2006) menunjukkan bahwa rata-rata 40% anak sekolah dasar menderita defisiensi seng (Michael, 2009).

### Peran mineral Seng

Sebagai salah satu komponen dalam jaringan tubuh, seng termasuk zat gizi mikro yang mutlak dibutuhkan untuk memelihara kehidupan yang optimal, meski dalam jumlah yang sangat kecil. Dari segi fisiologis, seng berperan untuk pertumbuhan dan pembelahan sel, anti-oksidan, fungsi reproduksi, kekebalan seluler dan fungsi sensori. Secara kimiawi seng berfungsi sebagai regulator, katalitik, dan struktural yang penting pada berbagai sistem biologi dimana seng berperan pada lebih dari 300 enzim yang terdapat pada bermacam-macam spesies. Seng berperan dalam metabolisme karbohidrat, lipid, dan protein serta sintesis dan degradasi asam nukleat melalui peranannya pada enzim karbonik anhidrase (metabolisme CO<sub>2</sub> dan HCO<sub>3</sub>), dan perlindungan terhadap kerusakan akibat radikal bebas. Kandungan seng didalam tubuh manusia sekitar 12,5 gram, terdapat pada tulang, gigi, rambut, kulit, hati, otot, dan testis. Tidak ada organ tubuh yang khusus sebagai tempat penyimpanan seng, seng terdapat pada semua sel dan jaringan tubuh dalam konsentrasi yang cukup tinggi. Manfaat seng dalam zat gizi dan kesehatan manusia telah dikenal sejak tahun 1934, namun baru diteliti lebih jauh pada awal abad ke 20.

### Sumber Mineral Seng

Dalam saluran cerna terdapat dua sumber seng, yaitu yang berasal dari makanan dan endogenous. Seng endogenous adalah seng yang disekresi ke dalam saluran pencernaan saat terjadi proses pencernaan. Sumber utama seng endogenous adalah pankreas, sumber lain berasal dari empedu, sekresi gastroduodenum dan transepitel influx seng sel mukosa. Sumber seng terdapat pada berbagai jenis bahan pangan. Tiram mengandung seng dalam jumlah terbesar per takaran sajinnya. Namun, dalam kehidupan sehari-hari, daging dan unggas memenuhi mayoritas kebutuhan seng karena lebih sering dikonsumsi. Sumber-sumber seng lain yang dapat dikonsumsi adalah biji-bijian, kacang-kacangan, makanan laut, gandum-gandum dan produk-produk susu. Di dalam tubuh, sistem penyerapan seng yang berasal dari sumber hewani berlangsung lebih baik daripada yang berasal dari bahan nabati. Penyebab utama penghambatan penyerapan seng dari bahan nabati adalah tingginya kadar asam fitat dalam gandum-gandum, sereal, kacang-kacangan dan sebagainya (Artana, 2005).

Asam fitat dapat bertindak sebagai antinutrisi, yang mekanisme kerjanya adalah menghambat penyerapan seng dari bahan nabati. Panduan diet 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 bergizi yang berguna bagi tubuh. Dalam kaitannya dengan seng, kombinasi konsumsi daging, unggas, makanan laut, gandum-gandum, polong-polongan kering, kacang-kacangan, dan sereal yang telah difortifikasi merupakan pilihan yang paling baik (Soegih, 2002).

### Absorpsi Dan Metabolism Seng

Proses absorpsi seng di dalam tubuh digambarkan sebagai suatu keseimbangan yang dinamis absorpsi seng tidak dipengaruhi pH usus, tetapi berkompetisi dengan absorpsi elemen yang lain seperti besi (Fe), tembaga (Cu), Kadmium (Cd) dan Calcium (Ca). Mekanisme masuknya seng ke dalam sel mukosa belum diketahui dengan jelas. Ada dugaan bahwa masuknya seng ke dalam sel mukosa antara lain melalui mekanisme *carrier* dan difusi. Mekanisme *carrier* terutama berperan bila kandungan seng dalam lumen usus rendah sampai normal. Mekanisme ini memerlukan energi dan belum diketahui karakteristik reseptor protein yang spesifik untuk seng. Makanan yang mengandung kadar seng rendah akan merangsang mekanisme *carrier*. Makanan yang mengandung kadar seng tinggi akan memicu proses difusi menjadi lebih dominan, mekanisme ini terjadi melalui difusi pasif (Shankar & Prasad, 1998).

Seng diabsorpsi di duodenum dan usus halus proksimal. Di dalam lumen intestinal, seng dari diet bercampur dengan seng dari sekresi pankreas dan hasil deskuamasi usus yang mengandung seng. Setelah *uptake* oleh sel usus, seng melintasi permukaan serosa dan secara aktif disekresikan kedalam sirkulasi portal di mana kemudian seng terikat dengan albumin. Mekanisme ini bersifat reversibel, dan juga terjadi *uptake* seng portal oleh sel usus. Pada keadaan kecukupan seng, peningkatan seng memicu sintesis sel usus yang dapat mengikat kelebihan seng intraseluler (Wapnir, 2000). Keadaan malabsorpsi dan diare dapat mengganggu absorpsi seng. Inhibisi kompetitif antara besi, seng dan tembaga juga mempengaruhi absorpsi seng.

Seng dari produk hewani mudah diserap, sedangkan seng dari produk nabati absorpsinya tergantung pada kandungan seng tanah (Shankar & Prasad, 1998). Ekskresi seng terutama melalui feses, berasal dari makanan yang tidak terabsorpsi dan seng endogenous. Sebagian besar seng endogen diabsorpsi kembali. Bila kadar seng dalam makanan rendah, jumlah seng yang keluar lewat feses <1mg/hr dan bila kadar seng dalam makanan tinggi, jumlah seng yang keluar lewat feses

>5mg/hr. Ekskresi seng juga terjadi melalui urine, haid, ejakulat, keringat, deskuamasi kulit, sel yang terlepas dan rambut. Ekskresi seng di ginjal melalui proses ultrafiltrasi. Lebih dari 95% seng yang difiltrasi akan diresorpsi kembali pada tubulus distalis. Jumlah seng yang diekskresikan melalui urine sesuai dengan produksi urin. Dalam keadaan normal ekskresi seng melalui urine antara 0,4-0,6 mg/hr (Cousins, Luzzi & Litchen, 2006)

### Defisiensi Seng

Defisiensi seng akan menyebabkan perubahan pada beberapa sistem organ seperti sistem saraf pusat (malformasi permanen, pengaruh terhadap neuromotor dan fungsi kognitif), saluran pencernaan, sistem reproduksi, dan fungsi pertahanan tubuh baik spesifik maupun alamiah (menekan sistem imunitas tubuh). Salah satu tanda klinis dari defisiensi seng adalah imunitas yang terganggu. Defisiensi seng menurunkan kemampuan badan untuk melawan infeksi, menekan respons imun seluler dan humoral. Faktor-faktor predisposisi defisiensi seng :

1. Masukan yang inadekuat: malnutrisi, vegetarian, pemberian nutrisi enteral dan parenteral atau diet untuk mengatasi *inborn error metabolisme*, infeksi intestinal, interaksi nutrient antara komponen diet dan obat-obatan.
2. Maldigesti dan malabsorpsi: mekanisme absorpsi karena imaturitas, akrodermatitis enterohepatika, pembedahan lambung dan reseksi usus, enterohepatik, penyakit inflamasi usus, insufisiensi eksokrin pankreas, obstruksi kandung empedu, hepatitis.
3. Ekskresi yang meningkat: keadaan katabolisme, enterohepatik dengan loss protein, gagal ginjal, *renal dialysis*, terapi diuretik, *chelating agent* (spesifik dan nonspesifik), dermatosis eksfoliatif.
4. Kebutuhan yang meningkat : sintesa jaringan yang cepat, konvalesen paska katabolik, penyakit neoplasma.

Gejala-gejala defisiensi seng yang lain adalah keterbelakangan pertumbuhan, kerontokan rambut, diare, penundaan pematangan seksual (hipogonadism), impotensi, ruam-ruam pada mata dan kulit (dermatitis) serta kehilangan selera makan. Gejala lainnya yang juga ditemukan adalah penurunan berat badan, masa penyembuhan luka yang lambat, abnormalitas indra penciuman dan pengecap akibat parakeratosis (penebalan ujung saraf sehingga tidak sensitif), serta kelesuan mental. Seseorang sering sekali tidak menyadari kalau dirinya mengalami defisiensi seng. Hal tersebut disebabkan tidak spesifiknya gejala-gejala yang ditimbulkan oleh defisiensi seng (Muhilal, dkk., 2010).

Konsumsi suplemen seng dianjurkan pada penderita kekurangan energi, peminum alkohol berat, penderita penyakit saluran pencernaan, serta

pertumbuhan abnormal pada balita dan anak-anak. Anjuran konsumsi diberikan sebagai antisipasi terhadap terjadinya defisiensi seng. Vegetarian umumnya membutuhkan seng dalam jumlah 50 persen lebih besar daripada kebutuhan seng nonvegetarian. Hal ini mengacu kembali pada kandungan zat-zat antinutrisi bahan pangan nabati yang dapat menghambat proses penyerapan (Solomon, 2005)

Tabel 1 Angka kecukupan seng rata-rata yang dianjurkan per orang perhari

Golongan Umur	Seng (mg)
0 – 6 bulan	3
7 – 12 bulan	5
1 – 9 tahun	10
10 – 59 tahun	15
> 60 tahun	15
Hamil	+5
Menyusui 0 – 6 bulan	+10
Menyusui 7 – 12 bulan	+10

Tabel 2 Daftar bahan makanan sumber seng

Jenis Makanan	Kadar Seng (mg/kg basah)
Daging sapi	10 – 43
Daging ayam	7 – 16
Ikan laut	4
Susu	3,5
Keju	40
Beras	13
Kelapa	5
Kentang	3

### Seng dan Saluran Cerna

Traktus gastrointestinal merupakan salah satu organ sistem imunitas yang terbesar dalam tubuh. Kandungan limfosit dalam saluran cerna merupakan yang terbanyak diluar timus. Traktus gastrointestinal juga berfungsi sebagai barier nonspesifik terhadap invasi kuman penyakit. Sekresi mukus dan adanya perlekatan yang kuat (*tight junction*) antara sel enterosit, mencegah masuknya bakteri dan patogen lain. Seng berperan dalam menjaga integritas mukosa usus melalui fungsinya dalam regenerasi sel dan stabilitas membran sel. Pada diare akut dan persisten, pemberian seng memperbaiki permeabilitas usus yang mencerminkan derajat kerusakan usus (Roy, *et.al.*, 1997).

Defisiensi seng menurunkan produksi dan aktivitas enzim Superoxidedismutase (SOD) dan selanjutnya meningkatkan aktivitas radikal bebas sehingga terjadi peroksidasi lemak yang berlebihan. Dampak radikal bebas pada mukosa usus adalah terjadinya atrofi mukosa melalui proses apoptosis sel mukosa usus. Atropi mukosa usus akibat defisiensi seng dapat terjadi karena menurunnya produksi dan aktivitas enzim Superoxidedismutase

(SOD) yang merupakan Enzim antioksidan yang berperan dalam mengontrol radikal bebas pada sel mukosa usus sehingga aktivitas radikal bebas meningkat dan dapat menyebabkan fragmentasi DNA serta dapat memicu terjadinya apoptosis sel tersebut. Apoptosis sel menyebabkan atrofi vili usus (Rosalina, 2007). Efek suplementasi seng memperbaiki diare dapat dijelaskan melalui efek seng yang menghambat pembentukan radikal bebas dengan cara peningkatan pembentukan SOD yang merupakan enzim antioksidan utama yang meredam anion superoksida sehingga menghambat proses apoptosis di sel epitel mukosa usus. Seng juga meningkatkan pembentukan enzim ADP ribosil, DNA dan RNA polimerase yang berperan dalam proses perbaikan dan regenerasi sel sehingga menghentikan proses apoptosis, (Rosalina, 2007).

Seng mempengaruhi regenerasi dan fungsi vili usus, sehingga akan berpengaruh terhadap pembentukan enzim disakaridase seperti laktase, sukrose, dan maltase. Oleh karena itu seng dapat mempengaruhi perjalanan diare osmotik yang sebagian besar disebabkan oleh malabsorpsi dan maldigesti. Selama diare terjadi pengeluaran seng yang berlebihan. Semakin lama diare berlangsung, kadar seng dalam serum semakin rendah. Terjadilah suatu lingkaran setan antara diare, defisiensi seng, lamanya diare dan malnutrisi. Pemberian seng secara oral dapat menggantikan pengeluaran seng selama diare, (Artana, 2005).

### Seng Dan Imunitas

1. Seng memiliki beberapa fungsi pada kualitas sistem imunitas seluler yang baik secara *in vivo* maupun *in vitro*. Mekanisme hubungan antara seng dan imunitas sampai sekarang masih dalam perdebatan. Beberapa hipotesis yang telah dilaporkan.
2. Seng merupakan faktor penting dari berbagai enzim, lebih dari 300 metaloenzim tidak dapat berfungsi bila tidak terdapat seng. Seng penting untuk polimerase DNA, timidin kinase dan polimerase RNA menjadi DNA, proliferasi sel limfoid, regulator transkripsional yang dikenal sebagai *seng finger DNA binding proteins*. Fungsi lain adalah sebagai enzim aktif dari beberapa metaloprotease
3. Seng bermanfaat sebagai mediator imunitas, terutama untuk timulin, suatu hormon nonpeptidase yang dihasilkan oleh sel epitelial timus, dan memerlukan seng untuk aktivitas biologisnya. Peptida tersebut membantu maturasi limfosit T, sitotoksitas, dan produksi IL-2. Aktivitas timulin secara *in vivo* dan *in vitro* baik pada percobaan binatang dan pada manusia, sangat tergantung pada kadar seng plasma. Seng juga berperan dalam aktivitas sitokin, serta defisiensi seng mempengaruhi ketidakseimbangan antara sel Th-1 dan Th-2

4. Seng mempengaruhi stabilisasi membran, terutama pada tingkat sitoskeletal. Efek pada membran dapat diterangkan dengan penurunan dari fagositosis, konsumsi oksigen dan aktivitas bakterisidal yang dipengaruhi oleh seng dalam fagositosis sel dan modifikasi reseptor permukaan *Con A* yang terdapat pada sel limfoid.
5. Seng merupakan regulator intraseluler utama pada apoptosis limfosit secara *in vitro* dan *in vivo*. Terdapatnya atrofi timus dan limfopenia yang berhubungan dengan defisiensi seng yang mempengaruhi produksi limfosit, serta menghilangnya sel prekursor melalui mekanisme apoptosis.

Fungsi sistem imunitas alamiah dipengaruhi oleh kadar seng. Secara *in vitro*, tidak hanya mempengaruhi granulosit neutrofil tetapi juga pada aktivitas kemotaksis PMN. Pada *in vivo*, aktivitas sel NK, fagositosis makrofag dan degenerasi neutrofil serta jumlah granulosit dipengaruhi oleh menurunnya kadar seng. Sel NK merupakan sel yang penting dalam melawan infeksi dan tumor. Jumlah dan aktivitas sel NK sangat tergantung pada kadar seng serum, yang dibuktikan dengan adanya defisiensi seng menyebabkan menurunnya aktivitas sel NK dan jumlah prekursor dari sel sitolitik (Gropper, dkk., 2005).

Gangguan fungsi imunitas alamiah dan spesifik akibat defisiensi seng tersebut akhirnya meningkatkan kerentanan terhadap infeksi, termasuk diare, ISPA, dan malaria (Oliver, 2008). Gangguan imunitas seluler berat dilaporkan pada penderita yang mengalami defisiensi seng yang mendapatkan nutrisi parenteral. Kelainan berupa limfopenia, penurunan rasio T helper dan supresor, penurunan aktivitas sel NK, dan munculnya sensitivitas tipe lambat pada penderita sikle sel anemia yang disertai dengan penurunan seng serum. Defisiensi seng dapat mempengaruhi respon *immun innate* dan *adaptif* yang dapat mengakibatkan atrofi thymus, lymphopenia dan meningkatnya angka dan lamanya infeksi. Suplementasi seng oral dapat memperbaiki imunitas dan menurunkan respon peradangan kronis (Soegih, 2002).

### Mineral Sebagai Aktifator Enzym

Seng jarang dibicarakan meskipun sama pentingnya dengan mineral lain yang dibutuhkan tubuh. Seng membantu pertumbuhan manusia dan meningkatkan imunitas. Tanpa seng, ratusan enzim dalam tubuh tidak bisa berfungsi. Seng yang dalam bahasa Indonesia diterjemahkan sebagai seng, dan dalam ilmu kimia dilambangkan dengan Zn, merupakan mineral penting yang terdapat dalam semua sel tubuh makhluk hidup, termasuk tubuh manusia. Lebih dari 300 macam enzim di dalam tubuh manusia memerlukan seng sebagai kofaktor

untuk menjamin optimasi fungsinya. Tanpa kehadiran seng, semua enzim tersebut akan mogok kerja. Dapat dibayangkan apa yang bakal terjadi jika pemogokan besar-besaran pasukan enzim tersebut benar-benar terjadi. Beberapa bukti ilmiah menunjukkan bahwa banyak penduduk yang masih menderita defisiensi seng. Hal inilah yang menyebabkan rendahnya sistem imunitas (kekebalan) tubuh seseorang sehingga menjadi sangat mudah terserang berbagai penyakit (Muhilal, dkk, 2010)

Seng memiliki sebutan sebagai mineral penyembuh yang sangat mendukung fungsi sistem imunitas tubuh. Telah diteliti bahwa kecepatan penyembuhan luka lebih tinggi pada pasien yang tercukupi kebutuhan sengnya. Oleh karena itu, direkomendasikan agar pasien diberi seng dalam jumlah cukup pada saat pra dan pasca operasi. Terapi seng juga sudah direkomendasikan bagi pasien yang menderita infeksi pernapasan, luka bakar, pembedahan, berbagai luka traumatik akibat kecelakaan, dan penyakit lain yang sangat membutuhkan kinerja penyembuhan yang baik. Defisiensi seng juga diduga sebagai komponen zat gizi utama yang berperan dalam penghambatan proses pertumbuhan dan pematangan seksualitas. Secara biokimia, seng terlibat dalam biosintesis DNA (asam deoksiribonukleat) dan diduga sebagai aktivator enzim kolagen sintetase, yaitu suatu enzim yang berperan dalam biosintesis kolagen dan meningkatkan perbaikan jaringan (Sazawal, *et.al.*, 2006).

Seng dapat menstimulasi aktivitas 100 macam enzim dan terlibat sebagai kofaktor pada 200 jenis enzim lainnya. Seng dinyatakan sebagai mineral yang berperan untuk meningkatkan reaksi biokimia di dalam tubuh. Mineral ini mendukung kinerja sistem imun yang diperlukan dalam penyembuhan luka, membantu memelihara fungsi indra penciuman dan pengecap, serta dibutuhkan dalam sintesis DNA. Seng juga turut mendukung pertumbuhan yang normal selama kehamilan, masa kanak-kanak, dan dewasa (Jackson, 2001; WHO, 2006).

## PENUTUP

Peranan seng dalam pembelahan dan pertumbuhan sel serta stabilitas fungsi berbagai jaringan menjadikan seng sebagai zat gizi mikro yang esensial untuk mempertahankan kesehatan seseorang secara optimal. Elemen renik yang berfungsi mempertahankan kesehatan secara optimal mutlak dibutuhkan. Oleh sebab itu, kebutuhan seng perlu diperhitungkan dengan sumber bahan makanan yang mengandung seng. Kebutuhan seng tidak dapat ditentukan tanpa memperhitungkan sumber makanan yang mengandung seng karena sangat mempengaruhi penggunaan seng dalam tubuh. Untuk mengetahui

besarnya masalah kesehatan akibat defisiensi seng pada anak-anak dan kelompok rentan lainnya, perlu pemahaman yang lebih mendalam tentang keseimbangan dan metabolisme seng. Sejauh ini, cara terbaik untuk membuktikan adanya defisiensi seng ialah dengan suplementasi seng dan menilai perubahan biokimia atau perbaikan fungsional yang terjadi, atau menghilangnya gejala-gejala defisiensi.

## DAFTAR ACUAN

- Artana WD, Suraatmaja S, Aryasa KN, Suandi IKG. 2005. Peran suplementasi mineral mikro seng terhadap kesembuhan diare. *Sari pediatri*. p.15-18
- Cousins RJ, Liuzzi JP, Litchen LA. 2006. Mammalian ZnC Transport, trafficking and signal. *J Biol Chem*. p281(34): 24085-9
- Gropper SS, Smith JL, Groff JL. 2005. *Microminerals*. In: *Advanced nutrition and human metabolism*. 4<sup>th</sup>ed. US : Thomson Learning: 417-55
- Jackson MJ. 2001. *Physiology of Zinc: General Aspect ZnC in Human Biology*. In Mills CF ed. London;1-14.
- Michael J.Gibney, 2009. *Gizi Kesehatan Masyarakat*. Alih bahasa Rika Yuliarni., Jakarta: EGC
- Muchtadi, D., 2002. *Zinc (seng) dalam pangan: dampaknya terhadap kesehatan, kebutuhan dan toksitas pada manusia. Penanggulangan Masalah defisiensi seng (Zn)*.
- Muhilal, dkk. 2010. *Angka Kecukupan Gizi Yang Dianjurkan*. Jakarta. Widya Karya Pangan dan Gizi.
- Olivier F, 2008. Evidence for the safety and efficacy of ZnC supplementation in the management of diarrhea. *Sari pediatric*. p.14-20, Philadelphia: WB Saunders.
- Rosalina I, 2007. Efikasi pemberian zinc pada diare dalam Naskah lengkap Konggres nasional III Badan Koordinasi Gastroenterologi Anak Indonesia. *Penanganan optimal masalah saluran cerna dan hati pada anak*. Surabaya: BKGAI; 159-67
- Roy, S.K., 1997 Tomkins, A.M., Akramuzzaman, *et al.* Randomised controlled trial of ZnC supplementation. *Am J Clin Nutr* . p.453-464

- Sazawal, S., Black, R.E., Menon, V.P., Dinghra, P., Caulfield. L.E., Dhingru, U. & Bagab, A.,2006. ZnC supplementation in infants born small for gestational age reduces mortality: a prospective, randomized, controlled trial. *Am J Clin Nutr* .p.447S-457S
- Shankar AH, Prasad AS, 1998. ZnC and immune function: the biological basis of altered resistance to infection. *Am J Clin Nutr* p.447S-457S
- Soegih R, 2002. *Peranan mineral khususnya elemen renik terhadap kesehatan. Sehari Pengaruh Mineral Terhadap Kesehatan*. Jakarta: Rineka Cipta.
- Solomon NW. 2005. *Encyclopedia of Food Science, Food Technology and Nutrition*. Vol 7. London 4980-94.
- Wapnir RA, 2000. ZnC deficiency, malnutrition and the gastrointestinal tract. *J Nutr*. p.130a: 1388S-92S
- World Health Organization,2006. *ZnC: deficiency and toxicity. In: Trace elements in human nutrition and health*. Geneva: WHO. p.72–73