

STATUS *ZINC* DAN PERAN SUPLEMENTASI *ZINC* TERHADAP SISTEM IMUN PADA PASIEN HIV/AIDS: *A SYSTEMATIC REVIEW*

Zinc Status and The Role of Zinc Supplementation on Immune System in HIV/AIDS Patients: A Systematic Review

Putri Hersya Maulia^{1*}, Farapti²

¹⁻²Departemen Gizi Kesehatan, Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia

*Email : putri.hersya.maulia-2014@fkm.unair.ac.id

ABSTRAK

Zinc adalah mikronutrien yang memiliki peran penting sebagai mediator potensial dalam sistem pertahanan tubuh. Selain merupakan kofaktor dari ratusan enzim dan berperan dalam metabolisme gizi, *zinc* juga memegang kendali pada aktivasi sel-sel imunitas yang melawan masuknya infeksi. Pada kondisi infeksi HIV, defisiensi *zinc* dalam plasma dapat menghambat pembentukan sel T, yang pada akhirnya menurunkan imunitas humoral maupun seluler dan berdampak pada progresivitas penyakit hingga peningkatan resiko kematian. Berdasarkan beberapa penelitian, pemberian suplementasi *zinc* pada penderita HIV/AIDS masih menunjukkan hasil yang masih kontroversial. Tujuan *systematic review* ini adalah untuk menganalisis status *zinc* pada penderita HIV/AIDS dan pengaruh suplementasi *zinc* terhadap status imunitas. Studi literatur dilakukan dengan memilih penelitian dengan responden HIV positif dewasa >18 tahun yang menjalani rawat jalan maupun rawat inap yang menerima suplementasi *zinc* tunggal ataupun dalam bentuk multivitamin dan mineral. Hasil telaah dari sembilan artikel menunjukkan sebagian besar penderita HIV memiliki status *zinc* yang rendah dalam darah dan terdapat peningkatan status limfosit CD4+ dan IFN- γ setelah menerima suplementasi *zinc* sebesar minimal 12 mg perhari selama minimal satu bulan. Pemberian suplementasi *zinc* juga memberikan efek perbaikan kondisi terhadap infeksi lain seperti diare, pneumonia, dan TBC. Pemberian suplementasi *zinc* terbukti bermanfaat meningkatkan status *zinc* dalam darah sekaligus dapat memperbaiki status imun pasien HIV/AIDS.

Kata kunci: HIV/AIDS, review, suplementasi *zinc*, status *zinc*.

ABSTRACT

Zinc has a potential role in defense system by taking control in immunity cells activity. *Zinc* is a micro-nutrient that attains in such prominence as a co-factor for hundred enzymes and inducing nutritional metabolism. In condition of HIV infection, low plasma zinc level can inhibit T cell establishment, then decreasing humoral and cellular immunity. Furthermore, zinc plasma deficiency will impact the disease progression thus increasing mortality rate. Based on several studies, giving zinc supplementation to HIV/AIDS patient still shows controversial results. The aim of this systematic review was to analyze zinc status in HIV/AIDS patients and examine the effect of zinc supplementation related to immunity status. The method of the study was conducted comprehensive searches on adults HIV infected aged >18 years who underwent outpatient care or hospitalized that received single zinc supplementation or in multivitamin and minerals form. The result from nine studies demonstrated that most of HIV/AIDS patients have a low plasma zinc level and after receiving zinc supplementation with a dose at least 12 mg for more than 1 month consecutively, the lymphocytes CD4+ and IFN- γ status in HIV/AIDS patients was increasing. Furthermore, the intervention of zinc supplementation also showed some positive improvement in other infections occurrence such as diarrhea, pneumonia, and tuberculosis. Zinc supplementation on HIV/AIDS patient has many benefits in increasing zinc status and improving the immune system.

Keywords: HIV/AIDS, review, zinc supplementation, zinc status.

PENDAHULUAN

Human Immunodeficiency Virus (HIV) ialah jenis retrovirus yang secara spesifik menyerang sel-sel imun pada tubuh manusia terutama sel CD4+ dan makrofag (Savira, 2017). Infeksi yang disebabkan oleh HIV membuat sistem kekebalan melemah secara progresif, hingga pada akhirnya akan membuat sel imunitas gagal memerangi infeksi serta penyakit-penyakit lain yang masuk ke dalam tubuh (Stolley *et al.*, 2009). *Acquired Immunodeficiency Syndrome* (AIDS) merupakan tahap akhir dari infeksi virus HIV yang ditandai dengan adanya immunosupresi berat yang menimbulkan infeksi oportunistik, neoplasma sekunder, dan manifestasi neurologis (David *et al.*, 2017).

Pengobatan antiretroviral (ART) adalah komponen penting untuk penderita HIV. Efektivitas ART dipengaruhi oleh kecukupan gizi dan status gizi penderita yang akan berdampak pada proses perbaikan kondisi komplikasi metabolik. Makanan dapat memengaruhi penyerapan metabolisme, distribusi, dan ekskresi dari substansi obat yang dikonsumsi penderita HIV. Sementara, ART juga dapat memengaruhi penyerapan dan metabolisme dari zat gizi. Konsumsi ART dapat menimbulkan gangguan dan efek samping berkaitan dengan masalah gizi seperti mual, muntah, dan kehilangan nafsu makan yang dapat mengurangi konsumsi makanan (Bhatti *et al.*, 2016).

Kondisi malnutrisi dapat menyebabkan immunodepresi dan menurunkan respon imunologis terhadap infeksi lain yang masuk sehingga mempengaruhi keseluruhan hasil klinis dan memperburuk penyakit (Nnyepi, 2009). Nutrisi dan HIV saling terkait dan berhubungan secara *reversible*. Kondisi malnutrisi dapat merusak pertahanan alami tubuh dan mekanisme pertahanan alami. HIV mengakibatkan kerusakan kekebalan tubuh yang memicu terjadinya malnutrisi karena tingginya energi yang dibutuhkan dalam mengganti imunitas yang melemah. Malnutrisi berkontribusi dalam mengurangi kapasitas tubuh untuk melawan infeksi dan mengakibatkan progresitas perkembangan infeksi HIV menuju ke fase AIDS.

Zinc (Zn) merupakan salah satu zat gizi mikro esensial yang berperan penting dalam fungsi imunitas. Pada keadaan defisiensi zinc, sel-sel imun di dalam tubuh cenderung mengalami penurunan dalam mempertahankan fungsi

kekebalan (Sneij *et al.*, 2016). Status zinc dalam tubuh dapat dinilai dengan mengukur kadar zinc dalam plasma dan salah satunya dipengaruhi oleh asupan zinc baik dalam bahan makanan maupun suplementasi. Kadar normal zinc dalam plasma adalah 0,66-1,10 μ g/mL. Asupan zinc yang tidak memenuhi kebutuhan mempunyai dampak negatif yang menyebabkan terjadinya atrofi pada timus, lymphopenia, dan selanjutnya dapat terjadi kegagalan dalam melawan infeksi dalam bentuk mikroba atau virus (Mazzatti *et al.*, 2008).

Kekurangan zinc dapat menyebabkan penurunan aktivitas sel *natural killer*, CD4+ dan CD8+, menurunkan aktivitas proliferasi limfosit, serta menghambat pembentukan antibodi oleh sel B. Hal ini dapat mempengaruhi kecepatan replikasi HIV di dalam sel (Baum *et al.*, 2010).

Berbagai penelitian menunjukkan bahwa sebagian besar penderita HIV/AIDS memiliki kadar zinc yang rendah. Pemberian suplementasi zinc pada penderita HIV/AIDS dinilai mampu memberikan pengaruh positif dalam peningkatan kadar zinc dalam plasma darah, diikuti dengan perkembangan sistem imunitas dan perbaikan kondisi infeksi oportunistik (Asemota *et al.*, 2018). *Systematic review* ini bertujuan menganalisis status zinc pada penderita HIV/AIDS dewasa serta bagaimana dampak pemberian suplementasi zinc tunggal maupun dalam bentuk multivitamin dan mineral terhadap status imunitas seperti kadar CD4+, *viral load*, dan kondisi infeksi oportunistik.

METODE

Metode yang digunakan adalah metode penelusuran artikel jurnal internasional yang ditelusuri menggunakan *electronic database*, seperti Medline, NCBI (*National Center for Biotechnology Information*), Embase, Science Direct, Cochrane, Clinical Trial, dan penelusuran dengan Google Scholar. Artikel yang dipilih adalah artikel penelitian eksperimental mengenai pengaruh suplementasi zat gizi mikro zinc pada penderita HIV terhadap daya tahan tubuh. Penelitian mengenai suplementasi zinc pada penderita HIV ini ditelusuri menggunakan kata kunci “*zinc supplementation for HIV patient*”, “*zinc deficiency effect on immune system*”, “*zinc status on HIV-infected*”, dan “*therapeutic zinc intake for increasing CD4 level on HIV-infected*”.

Dari kata kunci dan proses *critical appraisal*, didapatkan 9 artikel penelitian eksperimental pemberian suplementasi *zinc* pada penderita HIV usia dewasa (>18 tahun) dengan variabel besar dosis suplementasi yang diberikan, lama pemberian intervensi gizi, serta ada tidaknya pemberian zat gizi lain yang kemudian dipelajari pengaruhnya terhadap kondisi imunitas seperti status CD4+, *viral load*, maupun kondisi infeksi penyerta lainnya.

PEMBAHASAN

Sistem Imunitas pada Penderita HIV/AIDS

Menekan dampak infeksi HIV, memerlukan kinerja sel T yang optimal (Li *et al.*, 2010). Sel T CD4+ merupakan target utama virus HIV, yang sekaligus menjadi indikator keparahan dari infeksi yang ditimbulkan. Ketika HIV masuk ke dalam tubuh, sel *T helper* (Th) CD4+ dan Sel T CD8+ aktif dalam merespon pengenalan peptida antigenik virus yang mendorong ekspresi berbagai macam sitokin termasuk IL-2, IFN- γ dan *Tumor Necrosis Factor* (TNF- β). Berbagai sitokin ini kemudian memicu respon imun multiseluler. Pada saat awal terjadinya infeksi, kerusakan sel T CD4+ sukar untuk dideteksi. Antigen spesifik pada CD4+ cenderung hanya dapat terdeteksi pada tahap infeksi lanjut dengan kadar yang rendah, yaitu <1000 sel/mm³. Tidak optimalnya jumlah CD4+ akibat invasi HIV secara terus-menerus dapat membuat respon sel T CD8+ dan respon sitokin juga melemah. Pada tahap berikutnya sistem imun secara keseluruhan dapat kehilangan kemampuan untuk melawan patogen lain yang masuk ke dalam tubuh (Seddiki, 2008). Semakin tinggi jumlah sel T CD4+ yang dilemahkan oleh HIV, maka semakin rentan individu yang terjangkit untuk mengalami infeksi oportunistik (Seloilwe, 2013).

Peran *Zinc* dalam Sistem Imun Penderita HIV

Zinc berperan sebagai kofaktor untuk lebih dari 200 enzim yang memiliki peran dalam metabolisme karbohidrat dan lemak, degradasi maupun pembentukan protein, pembentukan asam nukleat, sintesis heme, serta fungsi spesifik dalam sistem imun (Roohani *et al.*, 2013). Peran *zinc* dalam mempertahankan sistem kekebalan tubuh, terutama pada penderita HIV, ialah

mendukung peningkatan kadar sel Limfosit T dalam darah (Rahfiludin, 2011). Limfosit T CD4+ disebut normal ketika jumlah CD4 >1000 sel/mm³, sedangkan kondisi defisiensi ringan ialah ketika jumlah CD4 \geq 500-1000 sel/mm³, kondisi defisiensi sedang ketika jumlah CD4+ 200-500 sel/mm³, dan kondisi defisiensi berat ketika CD4+ hitung \leq 200 sel/mm³ (PMKRI, 2015). Pada penderita HIV yang mengalami defisiensi *zinc*, produksi IFN- γ dan IL-2 sebagai aktivator sel limfosit T yang secara langsung mempengaruhi profil pertahanan humoral dan seluler dalam memerangi HIV akan terhambat (Baum *et al.*, 2010). Imunitas humoral berkenaan dengan segala aktivitas produksi antibodi oleh sel plasma limfosit B, sebagai respon sitokin yang dilepaskan oleh limfosit CD4 yang telah teraktivasi. Sedangkan fungsi yang dilakukan imunitas seluler dilakukan oleh makrofag dan CTLs (*Cytotoxic T Lymphocyte*) pada sel *Natural Killer*, yang teraktivasi oleh sitokin yang juga dilepaskan oleh limfosit CD4+ (Savira, 2017).

Status *Zinc* pada Penderita HIV

Kondisi defisiensi *zinc* kerap ditemui seiring dengan lemahnya kemampuan imunitas dalam mempertahankan kekebalan tubuh pada penderita HIV. Pada penelitian Baum, *et al* (2010), ditemukan adanya defisiensi *zinc* pada lebih dari 50% kasus HIV pada orang dewasa. Hal ini didukung pula dengan penelitian Asemota, *et al* (2018) yang menyatakan bahwa 56% dari 100 penderita HIV positif mengalami defisiensi *zinc*. Selain menghambat metabolisme zat gizi, kekurangan *zinc* dalam plasma juga menyebabkan turunnya reaksi hipersensitivitas terhadap masuknya penyakit yang disertai dengan menurunnya aktivitas fagositosis dan produksi sitokin (Snej *et al.*, 2016). Turunnya produksi sitokin terutama sel *T helper* (TH1), interferon, leukosit, serta limfosit B akan memudahkan aktivitas patogen lain yang masuk dalam menginvasi sistem pertahanan tubuh. Dalam defisiensi *zinc* jangka panjang, hal ini dapat merusak sistem pengaturan aktivitas Th1, sehingga resiko infeksi oportunistik menjadi semakin tinggi bila dibandingkan dengan kondisi tidak defisiensi. Tingginya laju progresi infeksi oportunistik dapat menyebabkan keparahan HIV semakin meningkat hingga kematian (Savira, 2017).

Dampak Suplementasi Zinc terhadap Perkembangan Sistem Imun Penderita HIV/AIDS

Hasil penelitian Baum, *et al* (2010) dalam bentuk pemberian intervensi suplementasi *zinc* pada penderita HIV dewasa dengan defisiensi *zinc* (level plasma *zinc* <0,75 µ g/mL) menunjukkan

adanya peningkatan jumlah CD4+ dan penurunan *viral load* secara signifikan dengan $p < 0,02$, pada kelompok yang diberikan *zinc* sebesar 12 mg per hari selama 18 bulan, disertai dengan pemberian ARV. Adanya efek positif suplementasi *zinc* juga ditemukan dalam penelitian Martinez, *et al* (2017) yang menunjukkan kenaikan signifikan kadar CD4+ mencapai lebih dari 20% setelah kelompok

Tabel 1. Daftar Penelitian Rujukan

Peneliti	Metode	Populasi	Intervensi	Hasil
Baum, <i>et al</i> (2010)	Randomized controlled clinical trial	231 subyek pasien HIV dewasa dengan rerata usia 42,7±7 tahun yang memiliki kadar plasma <i>zinc</i> (<0,75 ug/mL) yang aktif konsumsi ARV.	Pemberian suplementasi <i>zinc</i> (12 mg untuk wanita dan 15 mg untuk pria), atau placebo selama 18 bulan di Amerika.	<ul style="list-style-type: none"> Rerata angka CD4+ dan <i>viral load</i> ↑ ($p < 0,02$) pada kelompok suplementasi <i>zinc</i>. Kejadian diare ↓ pada kelompok suplementasi <i>zinc</i> bila dibandingkan dengan kelompok placebo ($p = 0,019$).
Gnatienco N, <i>et al</i> (2018)	Double blinded randomized controlled trial	254 subjek pasien HIV dewasa >18 tahun hingga 55 tahun.	Pemberian suplementasi <i>zinc</i> (12 mg untuk wanita dan 15 mg untuk pria), atau placebo selama 18 bulan di Russia.	<ul style="list-style-type: none"> Kelompok suplementasi <i>zinc</i>: resiko kematian ↓, kegagalan imun ↓ Kelompok placebo: kegagalan imun ↑, gangguan jantung ↑, keparahan HIV ↑.
Asdamongkol, <i>et al.</i> (2013)	Prospective, randomized, placebo controlled trial	31 subyek pasien HIV dewasa dengan kadar CD4+ <200 sel/mm ³ dengan rerata usia 45±11 tahun. 12 subjek dengan level <i>zinc</i> plasma rendah (<75 µg/dL) dan 19 lainnya normal.	Pemberian suplementasi <i>zinc</i> diberikan (<i>zinc</i> oral 15 mg perhari) atau placebo selama 6 bulan.	<ul style="list-style-type: none"> Kadar <i>zinc</i> dalam plasma kelompok subjek suplementasi <i>zinc</i> 29 µg/dL > kelompok placebo 4,5 µg/dL Rerata kadar CD4+ dalam plasma kelompok subjek suplementasi <i>zinc</i> (250 sel/mm³) > kelompok placebo (176 sel/mm³)
Carcamo, <i>et al</i> (2006)	Randomize, double blind, placebo controlled trial	159 subjek Pasien HIV dewasa (19-64 tahun) dengan diare persisten	Pemberian suplementasi <i>zinc</i> 100 mg, atau placebo selama 14 hari.	<ul style="list-style-type: none"> Status defisiensi <i>zinc</i> pada kelompok suplementasi <i>zinc</i> (66%) < kelompok placebo sebesar (94%). Statistik patogen enterik dan jumlah CD4+, rasio hazard (HR) untuk suplementasi <i>zinc</i> dan durasi diare 0,91 (95% [CI]: 0,50 hingga 1,64). Tidak ada efek signifikan pada kelompok suplemen <i>zinc</i> dan placebo dalam durasi dan remisi kejadian diare.
Green, <i>et al</i> (2005)	Randomized double blind, placebo controlled trial	66 subjek Pasien HIV dewasa (rerata 40 tahun) dengan CD4+ <200/mm ³ dan kadar serum <i>zinc</i> 13-14 umol/l.	Pemberian suplementasi <i>zinc</i> 50 mg, atau placebo selama 28 hari.	<ul style="list-style-type: none"> Rerata IFN-γ kelompok suplementasi <i>zinc</i> ↑ (0,42±/ - 1,03 IU/ml ke 0,84 ±/ - 1,21) Kelompok placebo memiliki tidak menunjukkan kenaikan signifikan pada IFN-γ. Tidak ada perbedaan status CD4+ dan CD8+ pada kelompok suplementasi dan placebo sebelum dan setelah penelitian.

Peneliti	Metode	Populasi	Intervensi	Hasil
Martinez, <i>et al</i> (2017)	<i>Prospective, randomized, placebo-controlled trial</i>	40 subjek Pasien HIV dewasa (rerata 49±9,5 tahun) dengan ARV	Pemberian suplementasi <i>zinc</i> 20 mg, atau placebo selama 12 minggu.	<ul style="list-style-type: none"> Rerata CD4+ ↑ pada kelompok suplementasi sebesar ≥20% RR = 3,6 (95% CI 1.66 - 7.8; p = 0.000) Resiko relatif ↓ sebesar 74% pada kelompok suplementasi <i>zinc</i> bila dibandingkan dengan kelompok placebo.
Rahfiludin, <i>et al</i> (2013)	<i>Pre test post test control group design</i>	20 subjek pasien HIV 25-55 tahun yang mendapat ARV dalam bentuk AZT.	Pemberian suplementasi <i>zinc</i> 5 mg beserta AZT, dan placebo serta AZT selama 1 bulan, disertai wawancara recall 2x24 jam tidak berurutan.	<ul style="list-style-type: none"> Rerata CD4+ ↑ sebesar 43,9±83,5 sel/μL sesudah perlakuan pada kelompok suplementasi Rerata CD4+ tidak meningkat pada kelompok placebo. Tidak ada perbedaan perubahan CD4+ secara signifikan (p= 0,112) antara kedua kelompok perlakuan.
Jiamton, <i>et al</i> (2003)	<i>Randomized placebo-controlled trial.</i>	481 subjek pasien HIV dengan status CD4+50–550 cells/mm ³ tanpa ARV.	Pemberian suplementasi multivitamin dan mineral atau placebo selama 48 minggu.	<ul style="list-style-type: none"> Rasio kematian pada pasien dengan CD4+ <200 sel/mm³ (OR = 0,37) < pasien dengan CD4+ 100 sel/mm³ (OR=0,26) Tidak ada perkembangan yang signifikan pada CD4+ cell dan <i>viral load</i>.
Kaiser, <i>et al</i> (2006)	<i>Prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial.</i>	40 HIV+ patients yang menerima HAART.	Pemberian suplementasi multivitamin dan mineral atau placebo selama 12 minggu	<ul style="list-style-type: none"> Rerata CD4+ ↑ 65 sel (24%) pada grup suplementasi setelah 12 minggu (p=0.029). Rerata HIV1 RNA ↓ pada kelompok suplementasi (tidak signifikan). Rerata kejadian neuropathy ↑ 42% pada kelompok suplementasi, sedangkan kelompok placebo ↑ 33%. Selisih tidak signifikan.

subjek penderita HIV dewasa diberikan 20 mg *zinc* per hari selama 12 minggu. Sedangkan pada kelompok plasebo yang hanya menerima ARV mengalami penurunan kadar CD4+ meskipun tidak signifikan.

Salah satu penelitan yang dilakukan di Indonesia mengenai suplementasi *zinc* pada penderita HIV dilakukan oleh Rahfiludin, *et al* (2013). Penelitian ini menunjukkan hasil pemberian *zinc* sebesar 5 mg beserta azidotimidin (AZT) selama 1 bulan pada kelompok penderita HIV dewasa (22-55 tahun) di Semarang, mampu meningkatkan rerata CD4+ sebesar 43,9±83,5 sel/μL (p=0,112). Sedangkan pada kelompok plasebo yang hanya menerima AZT tidak mengalami peningkatan kadar CD4+. Berbeda dengan hasil penelitian Green, *et al* (2005) yang menunjukkan tidak adanya perbedaan status CD4+ maupun CD8+ pada kelompok suplementasi *zinc* dengan kelompok plasebo. Sebanyak 66 subjek HIV dengan status CD4+ <200 sel/mm³ diberikan suplementasi *zinc* sebesar 50 mg atau plasebo selama 28 hari. Hal ini terjadi karena durasi pemberian suplementasi *zinc* yang lebih singkat

dibandingkan dengan penelitian lainnya, yaitu minimal selama 1 bulan. Menurut hasil *research analysis* yang dilakukan oleh Patel (2018), pemberian suplementasi *zinc* dengan dosis hingga 100 mg/hari yang disarankan untuk dilaksanakan dalam durasi aman, antara 2-4 bulan (*short term*). Hal ini menjadi dasar bahwa hasil yang tidak signifikan pada perkembangan CD4+ pada pasien HIV/AIDS disebabkan karena durasi pemberian suplementasi *zinc* yang pendek (Examine, 2018).

Tidak ada dampak yang terlihat pada kadar CD4+, namun ada kenaikan pada kadar interferon gamma (IFγ) dari 0,42±1,03 IU/mL menjadi 0,84±1,21 IU/mL setelah suplementasi *zinc* diberikan, meskipun kenaikan tidak signifikan. Kenaikan tersebut tidak terjadi pada kelompok plasebo. Hal ini dikarenakan ekspresi interferon dikendalikan oleh faktor transkripsi spesifik CREB atau *CAMP (Cyclic Adenosine Monophosphate) Response Element Binding Protein* yang diaktifkan dalam sel T. Aktivitas produksi interferon maupun sel T yang dipromotori oleh CREB dapat dideprofilkan atau dihambat oleh *Calcineurin (CN) phosphatase inhibitor*. CN phosphatase inhibitor

akan meningkat jumlahnya pada kondisi infeksi akut dan gagal imun atau dalam status gizi malnutrisi. Keberadaan *zinc* dapat menghambat aktivitas CN phosphatase dengan membantu mengikat inhibitor agar konsentrasinya dapat ditekan dan tidak mempengaruhi jalannya CREB dalam mengekspresikan sistem imun yang baru, termasuk interferon gamma (Aydemir *et al.*, 2009).

Pada pemberian suplementasi berupa multivitamin dan mineral kompleks termasuk *zinc* kepada penderita HIV, ditemukan pengaruh terhadap CD4+ yang cukup beragam. Pemberian suplementasi tunggal *zinc* dapat dinilai efektif memberikan dampak positif pada peningkatan respon imun apabila jumlah dan durasi pemberiannya tepat. Pada penelitian Jiamton *et al* (2003), tidak ditemukan pengaruh signifikan pemberian multivitamin, berupa 3,000 µg vitamin A, 6 mg β-karoten, 20 µg vitamin D3, 80 mg vitamin E, 180 µg vitamin K, 400 mg vitamin C, 24 mg B1, 15 mg B2, 40 mg B6, 30 µg vitamin B12, 100 µg B9, 40 mg B5, 10 mg Zat Besi, 200 mg Magnesium, 8 mg Mangan, 300 µg Iodium, 3 mg Cu, 400 µg Selenium, 150 µg Krom, 66 mg Sistein, dan 30 mg *Zinc* pada status CD4+ dibandingkan dengan plasebo setelah pemberian selama 48 minggu. Suplementasi multivitamin dan mineral dapat lebih memberikan dampak positif yang signifikan pada kelompok subjek dengan status CD4+ 200 x 10⁶sel/l dibandingkan dengan status CD4+ <100 x 10⁶sel/l. Peneliti berasumsi bahwa kombinasi dari zat gizi utamanya vitamin dan mineral antioksidan yang bekerja sinergis mungkin dapat memperkuat fungsi imunitas secara optimal. Perlu adanya penelusuran lebih lanjut mengenai dampak suplemen yang diberikan dan faktor-faktor yang mungkin menghambat efektivitas suplemen bagi para subjek.

Hasil yang berbeda ditemukan dalam penelitian Austin, *et al* (2006), yang memberikan multivitamin dan mineral berupa (30,000 IU (18 mg) β-karoten, 1,500 IU vitamin A, 56 IU vitamin D, 63 mg vitamin C, 56 IU vitamin E, 9,38 mg vitamin B1, 4,68 mg vitamin B2, 3,75 mg vitamin B3, 18,75 mg vitamin B5, 9,38 mg vitamin B6, 3 mg vitamin B6, 0,08 mg vitamin B9, 0,06 mg Biotin, 9,38 mg Kolin, 7,5 mg *Zinc*, 1,5 mg Zat besi, 0,38 mg Copper, 1,5 mg Magnesium, 9,38 mg Kalium, 0,018 mg Krom, 0,018 mg

Selenium, 0,00938 mg Vanadium, dan 0,00938 mg Iodium) atau plasebo kepada 331 penderita HIV dengan metode *double blind*. Terdapat peningkatan signifikan pada rerata CD4+ pada kelompok suplementasi (p=0,005) yang selaras dengan peningkatan rerata serum karoten (p=0,04). Namun, hasil ini tidak dapat dikorelasikan secara langsung dengan pengaruh *zinc* didalam suplemen, karena jumlahnya (7,5 mg per hari) lebih kecil daripada kebutuhan *zinc* untuk orang dewasa perhari, yaitu 10-15 mg. Selain itu, penambahan substansi antioksidan lain berupa β-karoten, vitamin A, vitamin C, vitamin E, dan Selenium dapat memberikan pengaruh terhadap efektivitas suplementasi untuk meningkatkan sistem imun.

Penelitian lain yang dilakukan oleh Kaiser, *et al* (2006) pada 40 subjek HIV yang menerima ARV, ditemukan peningkatan rerata CD4+ sebesar 65 sel/mm³ (24%) pada grup suplementasi dibandingkan dengan kelompok plasebo setelah 12 minggu (p=0.029). Suplemen yang diberikan berupa 1,200 mg N-acetyl sistein, 100 mg acetyl-l-carnitine, 400 mg α-lipoic acid, 8,000 IU vitamin A, 20,000 IU β-carotene, 1,800 mg vitamin C, 60 mg vitamin B1, 60 mg vitamin B2, 60 mg vitamin B5, 60 mg B3, 60 mg inositol, 50 µg biotin, 260 mg vitamin B6, 2.5 µg vitamin B12, 400 IU vitamin D, 800 IU vitamin E, 300 mg *bioflavonoids*, 800 µg B9, 60 mg Kolin, 800 mg Kalsium, 18 mg Zat besi. mg *Zinc*, 400 mg Magnesium, 200 µg Selenium, 150 µg Iodium, 100 µg Krom, 10 mg Mangan, 2.0 mg Copper, 2.0 mg vitamin B9, 99 mg Kalium, dan 150 mg betaine HCl. Disamping itu, terdapat hasil positif berupa turunnya rerata HIV1 RNA pada kelompok suplementasi walaupun tidak signifikan.

KESIMPULAN DAN SARAN

Sebanyak 6 dari 9 ulasan literatur menunjukkan adanya peran zat gizi *zinc* dalam bentuk tunggal maupun multivitamin dan mineral dalam mempertahankan dan meningkatkan status CD4+. Beberapa artikel yang menunjukkan tidak ada peningkatan CD4+ setelah diberikan suplemen *zinc* dikarenakan jumlah pemberian yang kurang dari kebutuhan *zinc* dewasa, yaitu 10-13 mg. Durasi pemberian suplementasi juga memberikan pengaruh terhadap perkembangan CD4+, karena

hasil penelitian secara keseluruhan menunjukkan hasil yang lebih signifikan pada pemberian suplementasi selama minimal satu bulan. Untuk hasil lain seperti *viral load* dan peningkatan IFN- γ , suplementasi *zinc* menunjukkan rerata peningkatan meskipun tidak drastis. Tidak ditemukan efek samping yang berkaitan dengan suplementasi *zinc* pada penelitian yang diulas.

Perlu dilakukan penelitian serupa pada kelompok anak-anak dan wanita hamil yang jumlahnya masih lebih sedikit dibandingkan dengan penelitian pada subjek pasien HIV dewasa. Selain itu, perlu pula mempertimbangkan faktor jumlah pemberian dosis *zinc*, durasi pemberian suplementasi *zinc*, dan penggunaan obat antiretroviral (ARV) dalam menilai pengaruh suplementasi *zinc* terhadap status CD4+ pada pasien HIV.

DAFTAR PUSTAKA

- Asdamongkol, N., Phanachet, P., & Sungkanuparph, S. (2013). Low plasma zinc levels and immunological responses to zinc supplementation in HIV-Infected patients with Immunological Discordance after Antiretroviral Therapy. *Japanese Journal of Infectious Diseases*, 66(6), 469–474. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24270132>
- Asemota A., Okafor, I., Okoroibu, H., Ekong, R. E., Anyanwu, S. O., Efiog, E. E., & Udomah, F. (2018). Zinc, copper, CD4 T-cell count and some hematological parameters of HIV-infected subjects in Southern Nigeria. *Integrative Medicine Research*, 7(1), 53–60. doi:10.1016%2Fj.imr.2018.01.008
- Austin, J., Singhal, N., Voigt, R., Smaill, F., Gill M. J., Walmsley, S., ... Zarowny, D. P., (2006). A community randomized controlled clinical trial of mixed carotenoids and micronutrient supplementation of patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Eur J Clin Nutr*, 60(11), 1266–1276. doi: 10.1038/sj.ejcn.1602447 Retrieved from Springer Nature Research Database.
- Aydemir, T., Liuzzi, P. J., McClellan, S., & Cousins, R. J. (2009). Zinc transporter ZIP8 (SLC39A8) and zinc influence IFN γ expression in activated human T cells. *J Leukoc Biol*, 86(2), 337–348. doi: 10.1189%2Fjlb.1208759
- Baum, M., Lai, S., Sales, S., Page, B., & Campa, A. (2010). Randomized, controlled clinical trial of zinc supplementation to prevent immunological failure in HIV- Infected adults. *Clin Infect Dis*, 50(12), 1653–1660. doi:10.1086/652864
- Bhatti, A. B., Usman, M., & Kandi, V. (2016). Current scenario of HIV/AIDS, treatment options, and major challenges with compliance to antiretroviral therapy. *Cureus*, 8(3), 1–12. doi:10.7759/cureus.515
- Carcamo, C., Hooton, T., Gilman, R., Weiss, N. S., Wener, H., Chavez, V., ... Holmes, K. K. (2006). Randomized controlled trial of zinc supplementation for persistent diarrhea in adults with HIV-1 infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 43(2), 197–201. doi: 10.1097/01.qai.0000242446.44285.b5. Retrieved from U.S National Library of Medicine Database.
- David, O., Malaquias, L., Luis, D., Dumontier, M., Lara, M., Ochoa, H., & Castano, V. M. (2017). The emergence and evolution of the research fronts in HIV/AIDS research. *Acultad De Medicina*. 12(5), doi: 10.1371/journal.pone.0178293. Retrieved from <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0178293>
- Examine. (2018). *Zinc*. Retrieved from <https://examine.com/supplements/zinc/>
- Gnatienco, N., Freiberg, S., Blokhina, E., Yaroslavtseva, T., Briden, C., Cheng D. M., ... Samet, J. H. (2018). Design of a randomized controlled trial of zinc supplementation to improve markers of mortality and HIV disease progression in HIV-positive drinkers in St. Petersburg, Russia. *Epub HIV Clin Trials*, 19(3), 101–111. doi: 10.1080/15284336.2018.1459344.
- Green, A., Lewin, R., Wightman, F., Lee, M., Ravindran, T. S., & Paton, N. I. (2005). A randomised controlled trial of oral zinc on the immune response to TBC on HIV-infected patients. *Int J Tuberc Lung Dis*, 9(12), 1378–1384. Retrieved from Ingenta Connect Journals Database.
- Jiamton, S., Pepin, J., Suttent, R., Filteau, S., Mahakkanukrauh, B., Hanshaoworakul, W., ... Jaffar, S. (2003). A randomized trial of the impact of multiple micronutrient supplementation on mortality among HIV-infected individuals living in Bangkok. *AIDS*, 17(17), 2461–2469. doi: 10.1097/01.aids.0000088227.55968.0f Retrieved from Ovid Wolters Kluwer Database.
- Kaiser, J., Campa, A., Ondercin, J., Leoung, G. Pless, R. F., & Baum, M. K. (2006).

- Micronutrient supplementation increases CD4 count in HIV-infected Individuals on HAART: a prospective, double-blinded, placebo-controlled trial. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 42(5), 523–528. doi: 10.1097/01.gai.0000230529.25083.42 Retrieved from Ovid Wolters Kluwer Database.
- Li, J. R., Gong, R.Y., Li, Y.P., Bai, Y., You, F., & Deng, S. (2010). Research on HIV/Toxoplasma gondii co-infection and cytokine levels among intravenous drug users. *Parasite Immunol*, 32(5), 161–167. doi: 10.1111/j.1365-3024.2009.01174.x.
- Martínez, C., Heidy & Duque-Molina, E. (2017). Martínez, C., Heidy & Duque-Molina, e. (2017). Effect of zinc on immune recovery in HIV patients. *CES Medicinapp*. Retrieved from http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-87052017000100003
- Mazzatti, J., Uciechowski, P., Hebel, S., Engelhardt, G., White, J., Powell, R., Rink, L., & Haase, H. (2008). Effect of long – Term zinc supplementation and deprivation on gene expression in human THP– 1 mononuclear cells. *J Trace Elem Med Biol*, 22(4), 325–336. doi:10.1016/j.jtemb.2008.06.002.
- Nnyepi, M. (2009). The risk of developing malnutrition in people living with HIV / AIDS : Observations from six support groups in Botswana. *S Afr J Clin Nutr*. doi: 10.1080/16070658.2009.11734224 Retrieved from <https://www.ajol.info/index.php/sajcn/article/viewFile/49095/35439>
- Patel, P., Parmar, B., Kureshy, R. I., Khan, N., & Suresh, E. (2018). Efficient solvent-free carbon dioxide fixation reactions with epoxides under mild conditions by mixed-ligand zinc(ii) metal–organic frameworks., 10(11), 2401-2408. doi: 10.1002/cctc.201800137
- Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia (PMKRI) Nomor 87 Tahun 2014. (2015). *Pedoman Pengobatan Antiretroviral*. Berita Negara Republik Indonesia. Retrieved from <https://www.persi.or.id/images/regulasi/permenkes/pmk872014.pdf>
- Rahfiludin, M. Z., & Pradigdo, S. F. (2013). The Effect of Zinc Supplementation on CD 4+ Human Immunodeficiency Virus Patients. *MGMI*, 5(1), 31–39. Retrieved from <http://ejournal.litbang.depkes.go.id/index.php/mgmi/article/view/3717>
- Rahfiludin, Z., Wirjatmadi, B., Agusni, I., & Dahlan, P. (2011). Zinc supplementation could modulate t cell to maintain interleukin-2 level in seropositive contact of leprosy patients. *Med J Indonesia*, 20(3), 201–204. Retrieved from Medical Journal of Indonesia Database.
- Roohani, N., Hurrell, R., Kelishadi, R., & Schulin, R. (2013). Zinc and its importance for human health: An integrative review. *J Res Med Sci*, 18(2), 144–157. Retrieved from Journal of Research in Medical Sciences Database.
- Savira, M. (2017). Imunologi Human Immunodeficiency Virus (HIV) dalam Kehamilan. *Jurnal Ilmu Kedokteran*, 1(1), 1–7. Retrieved from Journal of Medical Science Database.
- Seddiki, N., & Kelleher, A. (2008). Regulatory T cells in HIV infection: who’s suppressing what? *Curr Infect Dis Rep* Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18510889%5C>
- Seloilwe, E. (2013). Factors that influence the spread of HIV / AIDS among students of the University of Botswana. *Journal of the Association of Nurses in AIDS Care*, 16(3), 3–10. doi:10.1016/j.jana.2005.03.003
- Sneij, A., Campa, A., Martinez, S. S., Stewart, T., & Baum, M. (2016). Lower Plasma Zinc Levels in Hyperglycemic People Living with HIV in the MASH cohort. *Journal of AIDS & Clinical Research*, 2, 542–551. doi: 10.4172%2F2155-6113.1000542
- Stolley, K. S. (2009). *HIV/AIDS*. California: Greenwood Press.